



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 39. Número 4. Julio-Agosto 2015

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

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

Editorial

- 189 **MAPEX: mirar profundo, mirar lejos**
Ramón Morillo Verdugo, Javier Sáez de la Fuente y Miguel Ángel Calleja Hernández

Originales

- 192 **The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients**
Eva Delgado-Silveira, Elia María Fernández-Villalba, María García-Mina Freire, María Sandra Albiñana Pérez, María Pilar Casajús Lagranja y Juan Francisco Peris Martí
- 203 **Oral chemotherapy: food-drug interactions**
Sara Santana Martínez, José Antonio Marcos Rodríguez y Elia Romero Carreño

Revisiones

- 210 **Applying dose banding to the production of antineoplastic drugs: a narrative review of the literature**
Pablo Pérez Huertas, Margarita Cueto Sola, Paloma Escobar Cava, Carmela Borrell García, Asunción Albert Marí, Eduardo López Briz y José Luis Poveda Andrés

Cartas al director

- 217 **Ecuzumab en recién nacido con síndrome hemolítico urémico atípico: a propósito de un caso**
Y. M. Alonso-Triana y M. J. Perrino
- 219 **Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea**
Patricia Hidalgo-Collazos, Cristina López González-Cobos, Paula Arrabal-Durán y María Sanjurjo-Sáez
- 222 **Usos del micofenolato de mofetilo en condiciones distintas de las autorizadas: nefritis lúpica**
B. Fernández-García, V. Martínez-Santana, L. Ortega-Valín e I. Torre-Lloverás
- 224 **Impacto de la crisis económica en la actividad de un comité ético de investigación clínica; respuesta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios**
Diana González Bermejo, Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia y Dolores Montero Corominas





Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Directora

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

Editor Jefe

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

Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

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

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



Edición y Administración
Grupo Aula Médica, S.L.

OFICINA

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

Dep. Legal: M-39.835-2012

© Grupo Aula Médica, S.L. 2015

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

Copyright 2015 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

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

Suscripción y pedidos
Grupo Aula Médica, S.L.

Tarifas de suscripción:

Profesional: 125,97 € (IVA incluido) • *Institución:* 318,91 € (IVA incluido)

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

www.aulamedica.es
www.libreriasaulamedica.com



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presidente

D. José Luis Poveda Andrés

Vicepresidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Tesorera

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Baleares

Dña. Iciar Martínez López

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. Teresa Giménez Poderós

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Eburne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Javier García Pellicer

Delegado Autonómico Extremadura

D. Luis Carlos Fernández Lisón

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Ana Lozano Blázquez

Vocal de Residentes

Dña. Elia Márquez Güell



Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

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

Editor Jefe

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

Comité editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teresa Bermejo Vicedo
*Hospital Ramon y Cajal
Madrid*

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

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

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

Comité científico

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

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

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

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

William Thornhill
*Evelina London Children's Hospital
Londres*

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

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

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

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

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

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

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

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

Tipos y extensión de los artículos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Extensión orientativa de los artículos

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

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

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

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

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

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

Guías para la publicación de diseños específicos

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

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

Adherencia a recomendaciones éticas

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

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

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

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

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

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

Primer documento

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

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

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Segundo documento (cuerpo del artículo)

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

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

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

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

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

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

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

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

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

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

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

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

Figuras

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

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

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

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

5. Capítulo de libro:

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

6. *Informe científico o técnico:*

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

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

7. *Tesis doctoral:*

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

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

8. *Documentos legales:*

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

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

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

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

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

Monografía en Internet:

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

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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 39. Número 4.
Julio-Agosto 2015

Editorial

- 189 MAPEX: mirar profundo, mirar lejos
*Ramón Morillo Verdugo, Javier Sáez de la Fuente
y Miguel Ángel Calleja Hernández*

Originales

- 192 Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico
Eva Delgado-Silveira, Elia María Fernández-Villalba, María García-Mina Freire, María Sandra Albiñana Pérez, María Pilar Casajús Lagranja y Juan Francisco Peris Martí
- 203 Administración de citostáticos vía oral: interacciones fármaco-alimento
Sara Santana Martínez, José Antonio Marcos Rodríguez y Elia Romero Carreño

Revisiones

- 210 *Dose banding* aplicado a la elaboración de antineoplásicos: una revisión narrativa de la literatura
Pablo Pérez Huertas, Margarita Cueto Sola, Paloma Escobar Cava, Carmela Borrell García, Asunción Albert Martí, Eduardo López Briz y José Luis Poveda Andrés

Cartas al director

- 217 Eculizumab en recién nacido con síndrome hemolítico urémico atípico: a propósito de un caso
Y. M. Alonso-Triana y M. J. Perrino
- 219 Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea
Patricia Hidalgo-Collazos, Cristina López González-Cobos, Paula Arrabal-Durán y María Sanjurjo-Sáez
- 222 Usos del micofenolato de mofetilo en condiciones distintas de las autorizadas: nefritis lúpica
B. Fernández-García, V. Martínez-Santana, L. Ortega-Valín e I. Torre-Lloverás

Sumario *(cont.)*

Volumen 39. Número 4.
Julio-Agosto 2015

- 224 Impacto de la crisis económica en la actividad de un comité ético de investigación clínica; respuesta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios
Diana González Bermejo, Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia y Dolores Montero Corominas



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 39. Number 4.
July-August 2015

Editorial

- 189 MAPEX: look deeper, looking away
*Ramón Morillo Verdugo, Javier Sáez de la Fuente
and Miguel Ángel Calleja Hernández*

Originals

- 192 The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients
*Eva Delgado-Silveira, Elia María Fernández-Villalba,
María García-Mina Freire, María Sandra Albiñana Pérez,
María Pilar Casajús Lagranja and Juan Francisco Peris Martí*
- 203 Oral chemotherapy: food-drug interactions
*Sara Santana Martínez, José Antonio Marcos Rodríguez
and Elia Romero Carreño*

Reviews

- 210 Applying dose banding to the production of antineoplastic drugs: a narrative review of the literature
*Pablo Pérez Huertas, Margarita Cueto Sola, Paloma Escobar Cava,
Carmela Borrell García, Asunción Albert Martí, Eduardo López Briz
and José Luis Poveda Andrés*

Letters to the editor

- 217 Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in newborn: a case report
Y. M. Alonso-Triana and M. J. Perrino
- 219 Vancomycin intoxication in a patient with inappropriate antidiuretic hormone syndrome and diarrhea
*Patricia Hidalgo-Collazos, Cristina López González-Cobos,
Paula Arrabal-Durán and María Sanjurjo-Sáez*
- 222 Off-lable uses of mycophenolate mofetil: lupus nephritis
*B. Fernández-García, V. Martínez-Santana, L. Ortega-Valín
and I. Torre-Lloverás*

Contents *(cont.)*

Volume 39. Number 4.
July-August 2015

- 224 Impact of the economic crisis on the activity of a clinical research ethics committee; response from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices
Diana González Bermejo, Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia and Dolores Montero Corominas



EDITORIAL

MAPEX: mirar profundo, mirar lejos

Ramón Morillo Verdugo¹, Javier Sáez de la Fuente² y Miguel Ángel Calleja Hernández³

¹Especialista en Farmacia Hospitalaria. Facultativo Especialista de Área. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. ²Especialista en Farmacia Hospitalaria. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital Infanta Leonor, Madrid. ³Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director UGC Farmacia Hospitalaria Interniveles e Intercentros de Granada, Granada. En representación del grupo de trabajo del Proyecto "Mapa Estratégico para la Atención Farmacéutica la paciente Externo SEFH. MAPEX". España.

Contacto directo con el paciente, integración en el equipo multidisciplinar y control de la eficiencia de los tratamientos¹. Mas de 15 años después de la publicación de las primeras recomendaciones para realizar un modelo de Atención Farmacéutica al paciente VIH+, cuyo marco se ha extendido y asimilado por parte del resto de patologías atendidas en el ámbito de las consultas externas (CE) de los servicios de Farmacia Hospitalaria, aquellos retos siguen estando plenamente vigentes.

Sin embargo, como no podía ser de otra manera, el contexto ha cambiado radicalmente en todos los sentidos, tenemos un marco farmacológico mas complejo, un nuevo marco asistencial e, incluso, un nuevo marco social. Hoy día el numero de pacientes que atendemos en CE se ha quintuplicado en muchos hospitales. Desgraciadamente, los recursos tanto humanos como estructurales y tecnológicos no han crecido en paralelo. Tampoco el ámbito legal nos ha ayudado a consolidar y blindar nuestras actividades, salvo excepciones².

A título individual, muchos farmacéuticos han desarrollado un "modelo" de Atención Farmacéutica (AF) centrado en el medicamento y en el seguimiento farmacoterapéutico con una concepción episódica, que prioriza la primera visita y los cambios de tratamiento³. Las causas que lo explican son muchas, pero podríamos destacar fundamentalmente las siguientes: baja persistencia de los fármacos prescritos, problemas de adherencia por las formas farmacéuticas disponibles en un inicio, que obligaban a pautas posológicas complejas y consecuente aparición de resistencias (en determinadas patologías), importante y frecuente aparición de efectos adversos así como la nula formación e información sobre los trata-

mientos y/o las patologías por parte de los pacientes. Por otra parte, la mayoría de las presentaciones comercialmente disponibles, frecuentemente envases de un mes y el elevado coste de los mismos (que "invita" a dispensar cantidades mínimas para el control del gasto), han contribuido a generar, lo que podríamos denominar un modelo CMO (costes-medicamento-organización) en CE.

En esta línea, el lógico dinamismo y avance de nuestra profesión ha hecho que algunos entornos asistenciales se hayan adaptado según sus posibilidades, lo cual siendo positivo, ha generado una crítica variabilidad asistencial que como mínimo, ha de considerarse una debilidad en nuestro modelo profesional y no garantiza nuestra contribución a obtener los mejores resultados de salud en nuestros pacientes⁴⁻⁵.

Por tanto, es momento de confirmar que ese modelo ha "tocado techo" y es necesario transformarlo, desde dentro, volviendo a dar un nuevo enfoque, con respuestas profesionales homogéneas, con pilares más sólidos, raíces más profundas y enfrentándonos a los nuevos retos que se nos presentan en la actualidad⁶⁻⁹.

Es evidente la necesidad de nuestra participación: tratamientos complejos en patologías delicadas que requieren de pacientes activos y formados para su autocuidado fuera del entorno protegido y controlado del hospital, pérdidas de efectividad por mala adherencia o persistencia; iatrogenia debida a interacciones evitables en regímenes de polifarmacia revisables o elevado impacto económico de estos medicamentos que obligan a una cuidadosa gestión y a optimizar los resultado al máximo.

Si bien la necesidad de cambio es clara y evidente, la estrategia a seguir para afrontar el reto y poder dar las

* Autor para correspondencia.

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

respuestas oportunas, es aún un campo en el que profundizar. Parece claro que el ámbito de actuación requiere un radio de acción que incluye el nivel micro (entornos locales), meso (organismos políticos o decisiones a nivel legal) y macro (identificando y actuando las tendencias en salud que van a influir en los próximos años en nuestra actividad). Por otra parte, los instrumentos, procesos y resultados que vamos buscando en este nuevo modelo de actividad, sitúan, ineludiblemente, al paciente como centro de nuestra actividad. La orientación a las necesidades, tanto individuales como poblacionales, la eficiencia, la calidad técnica, la implicación y corresponsabilización, la accesibilidad y la integración profesional, deben ser elementos clave de este nuevo modelo que, siguiendo las siglas del anterior también vamos a llamar CMO, pero cuyas siglas cambian radicalmente su significado (capacidad-motivación-oportunidad).

El modelo de trabajo que hasta ahora hemos seguido se apoyaba de forma excesiva en el medicamento, obviando la singularidad de cada paciente. Esta concepción, implícitamente, centraba adicionalmente nuestro enfoque en la búsqueda de la intervención individual. En el momento actual no podemos obviar que los pacientes son y tienen necesidades diferentes (ello constituye el primer pilar del nuevo modelo⁹, independientemente de que su medicación prescrita sea la misma y que, además, los factores que afectan a sus necesidades no solo están relacionados con la farmacoterapia prescrita, sino que son otros factores (educacionales, del estado cognitivo-funcional, demográficas, de utilización de recursos sanitarios, etc) los que deben ser tenidos en cuenta a la hora de centrarnos en aportar mas valor a aquellos pacientes que mas necesidades tienen. Surge, por tanto, la necesidad de estratificar o segmentar a nuestra población para ser capaces de organizar y priorizar recursos. De esta manera, pasamos de un modelo centrado en el medicamento a un modelo centrado en el paciente.

El refuerzo de la "motivación farmacoterapéutica" en nuestros pacientes, entendida como la capacidad de alinear objetivos a corto plazo con objetivos a largo plazo, es otro de los pilares del nuevo modelo. Sin duda, en la pérdida de esta motivación, que puede condicionar los resultados en salud, aparecen dos elementos, la adherencia y la identificación, prevención y manejo de los efectos adversos, sobre los que acumulamos amplia experiencia y que no debemos olvidar ni delegar. Adicionalmente, la identificación y mejora de la satisfacción y calidad de vida de los pacientes que atendemos son dos aspectos clave sobre los que seguir trabajando, profundamente, a partir de ahora. Para conseguir ser competentes en estas funciones es imprescindible disponer del mejor conocimiento posible, y de las mejores habilidades para aplicarlo. Esto configura el segundo pilar del nuevo modelo.

Cuando el nuevo milenio asomaba e intentábamos afrontar la llegada de internet y la telefonía móvil pocos

eran los que podían imaginar la revolución que teníamos a las puertas. Las nuevas tecnologías y su universalización han generado una transformación social que, lógicamente, tiene efecto en el ámbito de la salud. Por una parte, internet ha conseguido un acceso a la información mas directo y rápido para la población, incluida la información sanitaria, a pesar de que como ya es conocido, esto tiene también sus riesgos ("inofocación", información de baja calidad u obsoleta etc) Pero, por otra parte, nos ha hecho enfrentarnos a un nuevo paciente, mucho más informado y más demandante, generando, por tanto, un enfoque menos paternalista y mas participativo de nuestra profesión.

Otra de las características que reúne estas nuevas tecnologías es la inmediatez, surgiendo así el concepto "oportunidad", entendido como estar cerca del paciente cuando este lo necesite y para eso, sin duda, tanto las tecnologías de la información y la comunicación (TIC's) como las tecnologías del aprendizaje y el conocimiento (TAC's) son fundamentales. En este apartado esta todo por hacer, desde colaborar en la implantación de su uso rutinario en CE, la integración en los sistemas de información y aplicaciones de los sistemas de salud, definir los criterios que deben reunir para ser usadas en nuestro entorno hasta desarrollar y difundir los programas de educación sanitaria que mejoren la eficiencia de nuestras actuaciones. Tenemos que olvidar pues, la idea de que la Atención Farmacéutica se realiza con el paciente físicamente presente y en el centro hospitalario, para pensar que podemos llevar a cabo nuestra actividad no en el hospital sino desde el hospital y no de forma "epi-sódica" sino "continuista", no solo conforme a nuestras necesidades, sino sobre todo a las del paciente. La posibilidad de tomar decisiones en "tiempo real" nos permitirá, sin duda, ser mucho mas eficientes de lo imaginado hasta ahora.

Si tenemos claro que uno de los pilares del nuevo modelo es el enfoque centrado en el paciente, con una mirada siempre multidisciplinar, para lo que precisamos como segundo pilar, alcanzar niveles excelentes en cuanto a conocimientos. El tercero de los pilares va a ser, sin lugar a dudas, la evaluación de resultados en salud. En este sentido, si ya empezamos a estar familiarizados con términos como 2.0 y apps, demos la bienvenida al 3.0, al Real World Data y al Big Data, porque van a formar parte de nuestro día a día en los años venideros.

Alcanzar las más altas cotas de excelencia profesional a la que podemos aspirar requiere una mirada profunda sobre qué estamos haciendo y, sobre todo, qué camino queremos recorrer y a dónde queremos llegar. A ese reto, en nuestra sociedad, le hemos puesto un nombre, proyecto MAPEX "Mapa estratégico para la Atención Farmacéutica al paciente Externo", que hemos empezado en 2015 pero que tiene un recorrido amplísimo. Este proyecto encierra una nueva filosofía profesional y estamos seguros de que, con la aportación de todos,

como una de las claves para el éxito, esta iniciativa nos va a ayudar a resolver la situación actual, transformar nuestro enfoque asistencial y abrirnos las puertas de un nuevo futuro lleno de oportunidades.

Conflicto de intereses

Ninguno

Equipo Consultor del Grupo de trabajo

José Luis Poveda Andrés, Inmaculada Torre Lloveras, Montserrat Pérez Encinas, Ismael Escobar Rodríguez, José Manuel Ventura Cerda, María Jesús Lamas Díaz, Olatz Ibarra Barrueta, Luis Ortega Valín, Irene Mangues Bafalluy, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares, Emilio Monte Boquet.

Bibliografía

1. Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente_VIH.pdf. [Consultado el 01-06-2015].
2. Orden de 31 de julio de 2001 de la Conselleria de Sanitat de creación de las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) (DOGV-4.064 de 14 de agosto de 2001).
3. Baldominos G, Castillo I. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos. Comisión de normas y procedimientos de la SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Junio 2002. www.sefh.es [Consultado el 01-06-2015].
4. Ibarra Barrueta O., Ortega Valín L, en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España. *Farm Hosp.* 2008;32(3):170-7
5. Morillo Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen. *Farm Hosp.* 2014;38(2):89-99
6. Ortega Valin L. Atención farmacéutica al paciente VIH: papel del grupo VIH-SEFH. *Farm Hosp.* 2004.; 28:80-4.
7. Morillo Verdugo R, Serrano López de las Hazas J, en representación del Grupo de Atención Farmacéutica al paciente VIH de la SEFH. Una década del grupo VIH-SEFH: evaluando el progreso, identificando obstáculos y renovando el compromiso. *Farm Hosp.* 2010;34(5):215-217.
8. The consensus of the pharmacy practice model summit. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011; 68:1148-52
9. David F, Blackburn DF, Yakiwchuk E, Jorgenson D, Mansell KD. Proposing a Redefinition of Pharmaceutical Care. *Ann Pharmacother* 2012;46:447-9.



ORIGINALES

The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients

Eva Delgado-Silveira, Elia María Fernández-Villalba, María García-Mina Freire, María Sandra Albiñana Pérez, María Pilar Casajús Lagranja and Juan Francisco Peris Martí

The CRONOS Group. Spain.

Abstract

Objective: to analyze the impact of Pharmacy Intervention (PI), within the healthcare team who manages elderly multi-pathological patients, regarding the evolution of Drug Related Problems (DRPs) and Negative Outcomes Associated with Medication (NOMs). To estimate the prevalence of DRPs, NOMs, and Potentially Inappropriate Prescriptions (PIPs), and the drugs involved, considering the characteristics of their healthcare location.

Method: multicenter, prospective study, on >65-year-old patients with multiple pathologies, either institutionalized or hospitalized. The Pharmacist reviewed the chronic medication of the patient in order to detect DRPs and NOMs, and issued recommendations to the physician responsible for the patient, and this intervention was subsequently evaluated. DRPs and NOMs were classified according to the Third Consensus of Granada. The STOPP/START Criteria were used for PIP detection. The primary variables were: number of PIs conducted and accepted by the physician.

Outcomes: 338 patients were included, and 326 (96.4%) presented some DRP. 1089 DRPs were detected, with 983 PIs suggested for their solution, and 651 (69.9%) of these were accepted. PIs solved 58.9% of DRPs, and an association was found between PI and the solution for the DRP ($p < 0.001$). PIs were more accepted in institutionalized than in hospitalized patients ($p = 0.002$), by physicians with a higher specialization ($p < 0.001$) and when they involved quantitative safety NOMs ($p = 0.042$). The STOPP/START Criteria detected 65% of PIPs, and more PIPs not associated with these criteria were found in institutionalized than in hospitalized patients ($p < 0.001$).

Conclusions: pharmacy Intervention within the multidisciplinary team can solve in a significant way both DRPs and NOMs in elderly multi-pathological patients, and thus help to improve the quality of their pharmacological therapy. This is the first

Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico

Resumen:

Objetivo: analizar el impacto de la Intervención Farmacéutica (IF), dentro del equipo asistencial que atiende al paciente mayor pluripatológico, en la evolución de los Problemas Relacionados con la Medicación (PRM) y los Resultados Negativos asociados con la Medicación (RNM). Estimar la prevalencia de PRM, RNM y Prescripciones Potencialmente Inadecuadas (PPI), y fármacos implicados, considerando las características de su ubicación asistencial.

Método: estudio multicéntrico, prospectivo, de intervención, en pacientes mayores de 65 años pluripatológicos, institucionalizados u hospitalizados. El farmacéutico revisó la medicación crónica del paciente para detectar PRM y RNM y emitió recomendaciones al médico responsable del paciente, valorando posteriormente el efecto de dicha intervención. Los PRM y los RNM se clasificaron según el Tercer Consenso de Granada. Para la detección de PPI se utilizaron los Criterios STOPP/START. Las variables principales fueron: número IF realizadas y aceptadas por el médico.

Resultados: se incluyeron 338 pacientes, presentando 326 (96,4%) algún PRM. Se detectaron 1.089 PRM, proponiéndose para su resolución 933 IF y aceptándose 651(69,9%). Las IF resolvieron 58,9% de los PRM, encontrándose asociación entre la IF y la resolución del PRM ($p < 0.001$). Las IF fueron más aceptadas en pacientes institucionalizados que en hospitalizados ($p = 0,002$), por médicos con mayor especialización ($p < 0,001$) y cuando implicaban RNM de seguridad cuantitativa ($p = 0,042$). Los criterios STOPP/START detectaron el 65% de las PPI, encontrándose más PPI no relacionadas con estos criterios en institucionalizados que en hospitalizados ($p < 0,001$).

Conclusiones: la IF en el equipo interdisciplinar logra resolver de forma significativa los PRM y RNM en el paciente mayor pluripatológico, contribuyendo a mejorar la calidad de su far-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eva.delgado@salud.madrid.org (Eva Delgado Silveira).

multicenter clinical trial with these characteristics that has been conducted in Spain.

KEYWORDS

Pharmaceutical care; Drug Related Problems (DRPs); Negative Outcomes Associated with Medication (NOMs); Pharmacy Intervention; Multiple pathologies; Inappropriate prescription; Elderly persons

Farm Hosp. 2015;39(4):192-202

Introduction

The inappropriate prescription of medications in elderly patients with chronic conditions is a very prevalent situation, which is associated with a higher risk of adverse events, morbi-mortality, and an increase in healthcare use¹.

The situation gets even worse when the chronic patient is also multi-pathological, defined as the co-existence of two or more chronic diseases lasting one year or more, and requiring continuous medical care and/or restricting their daily activities, and presenting a higher tendency towards disability and death, with the subsequent higher use of resources².

Drug Related Problems (DRPs) are the cause for 6 to 30% of admissions to hospital in elderly patients³, but are also generated during hospitalization (from 2 to 50%), primarily due to the prescription of unnecessary or contraindicated drugs, overdosing, or excessive duration of treatments^{4,5}.

Therefore, treatment for these chronic patients should be periodically reviewed in depth, in order to adapt it to their prognosis, the evolution of their clinical situation, and their functional, cognitive, social and spiritual situation, with the objective to improve their quality of life, to reduce poly-pharmacy, to optimize treatment outcomes in patients, and, thus to achieve a rational use of medications^{6,7}.

A prescription is considered potentially inappropriate (PIP) when the risk of suffering adverse effects is superior to its clinical benefit, particularly when there is evidence of therapeutic alternative options that are safer and/or more effective. PIPs also include the use of drugs with higher frequency or duration than indicated, the use of drugs with a high risk of interactions, and use of duplicate drugs or drugs within the same class, as well as the lack of use of beneficial drugs, which are clinically indicated, but often not prescribed to elderly patients for different reasons^{8,9}.

PIP adequacy can be assessed through explicit and implicit methods. Among the explicit methods, we can highlight Beers' Criteria, and the STOPP-START Criteria. The MAI index is one of the main implicit methods, and ACOVE is a mix of explicit-implicit methods. The STOPP-START Criteria¹⁰ originated in Ireland on 2008, and have been endorsed by the European Union Geriatric

macoterapia. Es el primer estudio multicéntrico de estas características realizado en España.

PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Problemas Relacionados con la medicación (PRM); Resultados Negativos asociados a la medicación (RNM); Intervención farmacéutica; Pluripatología; Prescripción inadecuada; Personas mayores

Farm Hosp. 2015;39(4):192-202

Medicine Society. The STOPP Criteria present a higher association between PIPs detected and the development of ARDs (Adverse Reactions to Drugs)¹¹. In this sense, Gallagher *et al* found that the STOPP criteria identified a significantly higher proportion of patients who required hospitalization as a result of a DRP associated with a PIP (11.5%) vs. Beers' Criteria (6%)¹².

The objective of Pharmaceutical Care for the elderly patient is not always to achieve "a cure", but it also includes aspects as important as preventing dependency or encouraging self-sufficiency, thus improving their quality of life¹³. Different studies have confirmed that the incorporation of the Pharmacist to the healthcare team responsible for managing elderly patients will translate into a reduction in Negative Outcomes Associated with Medication (NOMs)^{13,14}. Moreover, the highest benefits were achieved when the pharmacist worked in the setting of a multidisciplinary team, either at hospital outpatient level or in socio-sanitary centres¹⁵. Pharmaceutical Care can also be very beneficial for multi-pathological patients, because they present a higher risk of suffering an inadequate pharmacological treatment due to continuous healthcare transitions and the large number of drugs they must take¹⁶.

Therefore, the objective of this study has been to analyze the impact of Pharmacist Intervention within the healthcare team managing elderly patients with multiple pathologies who are hospitalized and/or institutionalized, in terms of DRP and NOM evolution.

The secondary objectives have been: to estimate the prevalence of DRPs, NOMs and PIPs in multi-pathological patients, to determine the drugs more frequently involved in overall DRPs, NOMs and PIPs, and in terms of the characteristics of the healthcare setting (hospital or social healthcare centre), and to compare the level of DRPs, NOMs and PIPs in multi-pathological patients, in terms of the characteristics of their healthcare setting.

Methodology

A multicenter, prospective, intervention clinical trial, with patients >65-year-old with multiple pathologies, institutionalized or hospitalized in the centres involved in the study. Patients were considered multi-pathological when they presented chronic conditions as defined in two or more clinical categories within the classification

adopted in the second edition of the Integrated Health-care Process (PAI) for multi-pathological patient care¹⁷.

The study was conducted under the direction of a Work Team at a national level, and involved Hospital Pharmacy Units with pharmacy specialists who managed elderly multi-pathological patients hospitalized in hospitals for acute or chronic patients, or institutionalized in social care centres (SCCs).

The exclusion criteria were: patients >65-year-old with no information about their chronic pharmacological treatment before admission to the hospital or centre, re-admissions during the period of the study, patients for whom the Pharmacist had been involved previously in any aspect of their pharmacological therapy, and patients on palliative care.

The sample size was estimated assuming a reduction in the DRP rate from 35% to 20%, an 80% power, and a 5% significance level. Therefore, the total number of patients needed was 308; but assuming a 10% rate of losses, the sample size was increased to 336 patients. Previously to this study, a pilot study was conducted in order to validate the proposed methodology and its feasibility in each centre.

At hospital, the selection of subjects was conducted through consecutive sampling based on the list of daily admissions. In SCCs, patients were incorporated consecutively according to their admission.

Within the first 24-48 hours after admission, the Pharmacist obtained from each patient the list of chronic medication and other required variables; to this aim, he/she reviewed all documents available according to each centre (clinical record, admission report, primary care or residence report, medication list or bag supplied by the patient, etc.). Whenever necessary, the patient and/or their carer were interviewed.

After this, the chronic treatment for each patient was thoroughly evaluated, with the objective of detecting DRPs and NOMs, and conducting any relevant Pharmacist Intervention (PI). This PI involved issuing a recommendation to the medical team responsible for the patient, based on the best clinical judgment by the Pharmacist, assisted by the recommendations provided by the CheckTheMeds® program, with information about any DRP and NOM detected, and the actions to be conducted in order to solve them. Subsequently (at discharge in the case of hospitals, and when treatment had been reviewed by the medical team in the case of institutionalized patients), the Pharmacist assessed the effect of said PIs on the number of DRPs solved, as well as the level of acceptance by the physician.

DRPs and NOMs were classified according to the Third Consensus of Granada¹⁸, identifying problems in terms of safety, necessity, and effectiveness associated with said prescriptions. All PIPs detected were classified within a DRP type. The STOPP/START Criteria were used as a tool for PIP detection.

The primary variables were: the number of PIs conducted, and the number of PIs accepted by the medical team.

The secondary (independent) variables collected were: demographical (age, gender), type of centre, specialty of the physician responsible for the patient, clinical variables, Charlson Index¹⁹ within the first 24-48 hours, multi-pathological classification¹⁷, number of molecules (chronic patient treatment) and description of the molecule, number of PIs, and number and types of DRPs and NOMs.

The following DRPs were considered:

- Interaction.
- Contraindication.
- Non-adequate dose.
- Non-adequate dosing regimen.
- Non-adequate duration.
- Non-indicated medication.
- Insufficiently treated diagnosis/symptom.
- Duplication.
- No treatment compliance.
- Non-effective medication.
- Medication with low therapeutic utility.
- Other health problems affecting treatment.
- Prescription errors.
- Likelihood of adverse effects.

The NOMs considered were the following:

- Necessity (N):
 - Effect of a non-indicated medication (N1).
 - Necessary medication not prescribed (N2).
- Safety (S).
 - Quantitative safety (QS).
 - Non-quantitative safety (NQS).
- Effectiveness (E).
 - Quantitative effectiveness (QE).
 - Non-quantitative effectiveness (NQE).

All data were entered into an electronic data collection system designed for this study.

Statistical Analysis

A descriptive analysis was conducted of the demographic variables and data collected from the participants. Qualitative variables were expressed through proportion, and quantitative variables through mean or median value. Their fit to normal distribution was evaluated through the Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk Test, according to their size.

A bivariate analysis was conducted between institutionalized patients and hospitalized patients. Either Chi-Square Test or Fisher's Exact Test was used for qualitative variables, according to the frequencies observed. The non-parametric Mann-Whitney U Test was used for non-parametric variables, because no variables in the institutionalized patient arm fitted a normal distribution.

In order to evaluate the acceptance of the interventions independently of any influence by potential factors of confusion, a backward stepwise binary logistic regression was conducted, adjusted by plausibility. The criterion for model entry and exit into the model was 0.05 and 0.10, respectively. Goodness of fit was assessed according to the Hosmer-Lemeshow Test, and OR was expressed with its relevant 95% Confidence Interval. The bilateral significance of statistical tests was evaluated for a level below 5%. The entire analysis was conducted with the IBM SPSS Statistics v19.0 statistical software.

Previously to conducting the study, and according to the protocol submitted to the Hospital Committee for Research and Clinical Trials (CRCT), patients were adequately informed, both orally and in writing, and informed consent was obtained in case they accepted to participate.

Data treatment was conducted according to the Organic Law 15/1999, dated December, 13th, on Personal Data Protection.

Outcomes

There were 26 centres participating in the study: 18 hospitals and 8 SCCs. Out of an initial selection of 386 patients, 338 patients were included in the study: 287 hospitalized patients and 51 institutionalized patients. The list of participants in the study appears in Annex 1.

The basal characteristics of patients included in the study are shown in table 1: 54.4% (n=184) were women, with a median age of 84.6 years¹⁰.

Regarding the defining categories of multiple pathologies, the overall number of patients and distribution according to their setting is collected in table 2. The multi-pathology profile was different between hospitalized and institutionalized patients, with neurological diseases and chronic osteoarticular disease more frequent in the latter.

90.6% of hospitalized patients were managed by specialist physicians, with a more specific training in

multi-pathological patients (Geriatrics, Internal Medicine) vs. 13.7% of institutionalized patients ($p<0.001$) (Table 3).

From 338 patients studied, 326 (96.4%) presented some type of DRP, but no significant differences were found between hospitalized and institutionalized patients (95.1 and 100%, respectively).

For the solution of those 1,089 DRPs detected, 933 PIs in total were proposed, and 651 (69.9%) of these were accepted by the medical team. Out of these, 641 facilitated the solution of the DRP, while 2 were not able to solve the DRP, or solved it but with consequences, and there was an unknown outcome in the rest; and therefore, PIs achieved the solution in 58.9% of DRPs, and an association was found between the PI and the DRP solution ($p<0.001$). More interventions were conducted in SCCs than in hospitals (93.8% and 84.3% respectively; $p=0.005$); and the acceptance of intervention was also higher (77% and 68.4% $p=0.037$).

Distribution by type of DRP is collected in table 4. Hospitalized patients presented more DRPs in terms of diagnosis and/or undertreated symptoms, and less DRPs regarding prescription errors and non-indicated medication vs. institutionalized patients ($p<0.001$).

Those drugs with higher involvement in DRPs appear in table 5; the most frequent in the hospital setting were those for cardiovascular treatment, and the most frequent in SCCs were psychotropic drugs.

Regarding NOMs, the most frequent were for Safety (50.5%), followed by Necessity (43.9%), and there were statistically significant differences between hospitalized and institutionalized patients (Table 6).

The STOPP/START Criteria allowed the detection of 65% of all PIPs, and there were more PIPs not associated with these criteria in SCCs than in hospitals, $p<0.001$ (Table 7).

Among those STOPP Criteria more frequently found (Table 8), the main ones were those associated with the cardiovascular system, class duplication, and those associated with the Central Nervous System and psy-

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristics	Total	Hospitalized	Institutionalized	<i>p</i>
	N=338	N=287 (84.9%)	N=51 (15.1%)	
Gender				
Female	184 (54.4%)	153 (53.3%)	31 (60.8%)	0.323
Male	154 (45.6%)	134 (47.6%)	20 (39.2%)	
Age: median, (IQR)	84.6 (10)	85 (19)	84 (10)	0.991
Age-adjusted Charlson: median, (IQR)	7 (3)	7 (3)	7 (8)	0.568
Number of chronic conditions: median, (IQR)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0.270
Number of medications: median, (IQR)	9 (4)	9 (4)	9 (5)	0.808
Number of DRPs: median, (IQR)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	0.863

IQR: Interquartile Range.

Table 2. Number of patients according to multipathological category by sub-population

	Hospitalized N	% regarding the rest of categories	Institutionalized N	% regarding the rest of categories	p
Category A	203	27.9%	21	15.7%	0.003
Category A1. Cardiac Failure	131	18.0%	8	6.0%	
Category A2. Ischemic Cardiopathy	72	9.9%	13	9.7%	
Category B	113	15.5%	14	10.4%	0.129
Category B1. Vasculitis and Systemic Autoimmune Disease	31	4.3%	2	1.4%	
Category B2. Chronic Renal Disease	82	11.2%	12	9.0%	
Category C	89	12.2%	8	6.0%	0.036
Category C1. Chronic Respiratory Disease	89	12.2%	8	6.0%	
Category D	14	1.9%	0	0.0%	0.144
Category D1. Inflammatory Bowel Disease	10	1.4%	0	0.0%	
Category D2. Chronic Liver Condition	4	0.5%	0	0.0%	
Category E	137	18.8%	43	32.1%	<0.001
Category E1. Stroke	66	9.1%	16	11.9%	
Category E2. Neurological Disease with Cognitive Deterioration	33	4.5%	5	3.7%	
Category E3. Neurological Disease with Motor Deterioration	38	5.2%	22	16.5%	
Category F	97	13.3%	19	14.2%	0.785
Category F1. Symptomatic Peripheral Artery Disease	46	6.3%	10	7.5%	
Category F2. Diabetes Mellitus	51	7.0%	9	6.7%	
Category G	47	6.4%	11	8.2%	0.454
Category G1. Chronic Anemia	27	3.7%	6	4.5%	
Category G2. Active solid or hematological neoplasia	20	2.7%	5	3.7%	
Category H	29	4.0%	18	13.4%	<0.001
Category H1. Chronic Osteoarticular Disease	29	4.0%	18	13.4%	

Chi-Square Test or Fisher's Exact Test used according to the conditions of application.

Table 3. *Type of Physician*

Type of Physician	Total		Hospitalized		Institutionalized	
	N	%	N	%	N	%
Geriatrician	150	44.4	143	49.8	7	13.7
Internal Medicine Specialist	117	34.6	117	40.8	0	0
Primary Care Physician	6	1.8	1	0.3	5	9.8
General Practitioner	33	9.8	1	0.3	32	62.7
Other Specialists	32	9.4	25	8.8	7	13.8
TOTAL	338	100%	287	100%	51	100%

Table 4. *Types of DRP*

DRP	Total		Hospitalized		Institutionalized		<i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	
Contraindication	55	5.10	53	5.70	2	1.20	0.011
Insufficiently treated diagnosis / symptom	410	37.50	385	41.50	25	15.40	<i>p</i> <0.001
Non-adequate dose	138	12.60	113	12.20	25	15.40	0.569
Duplication	51	4.70	45	4.90	6	3.70	0.522
Non-adequate duration	19	1.70	14	1.50	5	3.10	0.186
Prescription errors	6	0.60	0	0.00	6	3.70	<i>p</i> <0.001
Interaction	77	7.10	58	6.30	19	11.70	0.013
Medication with low therapeutic utility	3	0.30	3	0.30	0	0.00	0.999
Non-effective medication, or with low therapeutic utility	10	0.90	7	0.80	3	1.90	0.178
Non-indicated medication	77	7.10	51	5.50	26	16.10	<i>p</i> <0.001
Other health problems affecting treatment	16	1.50	11	1.20	5	3.10	0.077
Non-adequate dosing regimen	26	2.40	23	2.50	3	1.90	0.785
Likelihood of adverse effects	201	18.50	164	17.60	37	22.80	0.129
TOTAL	1089	100.00	927	100.00	162	100.00	

Chi-Square Test or Fisher's Exact Test used according to the conditions of application.

Table 5. *Drugs more frequently involved in DRPs*

Drug	Total (%)	Hospitalized (%)	Institutionalized (%)
Antiaggregants (ASA, clopidogrel)	10.3	10.9	7.1
Statins (Atorvastatin, simvastatin)	8.7	9.8	2.6
ACE Inhibitors (Enalapril, Ramipril)	6.7	7.4	2.6
PPIs (Omeprazol, Pantoprazol)	5.7	4	10.9
Diuretics (furosemide, spironolactone)	3.9	4.3	1.9
Betablockers (carvedilol, bisoprolol)	3.4	3.8	-
Metformin	3.3	3.6	-
Acenocoumarol	2.9	3.1	1.9
Calcium /cholecalciferol	2.4	2.5	1.9
Benzodiazepines (Lorazepam, alprazolam)	1.4	1.2	4.5
Risperidone, haloperidol, clomethiazole)	1.3	1.2	4.5
Antidepressants (clomipramine, trazodone, escitalopram)		-	7.1

ASA: acetylsalicylic acid; ACE inhibitors: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors; PPIs: Proton Pump Inhibitors.

Table 6. Types of NOM

NOM	Total		Hospitalized		Institutionalized		p
	N	%	N	%	N	%	
Necessity 1 NOM (Effect of a non-indicated medication)	116	10.7%	83	9.0%	33	20.40%	<0.001
Necessity 2 NOM (Necessary medication not prescribed)	362	33.2%	343	37.0%	19	11.70%	<0.001
Quantitative Efficacy NOM	34	3.1%	26	2.8%	8	4.90%	0.150
Non-quantitative Efficacy NOM	27	2.5%	23	2.5%	4	2.50%	0.999
Quantitative Safety NOM	234	21.5%	167	18.0%	67	41.40%	<0.001
Non-quantitative Safety NOM	316	29.0%	285	30.7%	31	19.10%	0.003
TOTAL	1089	100%	927	100%	162	100%	

Chi-Square Test or Fisher's Exact Test used according to the conditions of application.

Table 7. Types of PIP

PIP	Total		Hospitalized		Institutionalized		p
	N	%	N	%	N	%	
START	392	36.0%	369	39.8%	23	14.2%	<0,001
STOPP	316	29.0%	287	31.0%	29	17.9%	0,001
Non applicable	381	35.0%	271	29.2%	110	67.9%	<0,001
TOTAL	1089	100%	927	100%	162	100%	

Chi-Square Test.

Table 8. Types of STOPP PIP

Type	Total		Hospitalized		Institutionalized		p
	N	%	N	%	N	%	
A. Cardiovascular System	97	30.7%	87	30.3%	10	34.5%	0.645
B. CNS and Psychotropic Drugs	44	13.9%	34	11.8%	10	34.5%	0.003
C. GI System	29	9.2%	27	9.4%	2	6.9%	0.999
D. Respiratory System	1	0.3%	1	0.3%	0	0%	0.999
E. Musculoskeletal System	37	11.7%	37	12.9%	0	0%	0.034
F. Urogenital System	8	2.5%	8	2.8%	0	0%	0.999
G. Endocrinology System	28	8.9%	28	9.8%	0	0%	0.091
H. Drugs with negative effect on patients with a propensity to falls	10	3.2%	10	3.5%	0	0%	0.607
I. Analgesics	13	4.1%	12	4.2%	1	3.4%	0.999
J. Duplicated medication class	49	15.5%	43	15.0%	6	20.7%	0.421
TOTAL	316	100%	287	100%	29	100%	

Chi-Square Test or Fisher's Exact Test used according to the conditions of application.

chotropic drugs. The most prevalent were: the use of acetylsalicylic acid at doses over 150mg, loop diuretics as first line treatment for hypertension, prolonged use of benzodiazepines with long half-life and neuroleptic drugs as hypnotic drugs, antimuscarinic drugs with prostatic, PPIs at treatment doses for over eight weeks, and

non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with moderate-severe hypertension.

Regarding START Criteria (Table 9), once again those associated with the cardiovascular group were the most frequent, followed by those in the endocrinology system. The most relevant would be: indication to ini-

Table 9. Types of START PIP

Type	Total		Hospitalized		Institutionalized		p
	N	%	N	%	N	%	
A. Cardiovascular System	171	43.6%	161	43.6%	10	43.5%	0.989
B. Respiratory System	36	9.2%	35	9.5%	1	4.33%	0.710
C. Central Nervous System	7	1.8%	7	1.9%	0	0%	0.999
D. GI System	6	1.5%	5	1.4%	1	4.33%	0.306
E. Musculoskeletal System	28	7.1%	27	7.3%	1	4.33%	0.999
F. Endocrinology System	144	36.8%	134	36.3%	10	43.5%	0.489
TOTAL	392	100%	369	100%	23	100%	

Chi-Square Test or Fisher's Exact Test used according to the conditions of application.

tiate treatment with an ACE inhibitor in chronic cardiac failure, with statins in patients with cardiovascular risk factors and/or diabetes mellitus, or with platelet antiaggregants in diabetic patients with risk factors.

The logistic regression factor showed that PI acceptance was significantly influenced by type of centre, physician specialty, and the type of NOM associated with the problem causing the intervention. Therefore, PIs were more accepted in SCCs than in hospitals ($p=0.002$), by physicians with a higher degree of academic specialization in elderly patients ($p<0.001$), and when they involved quantitative safety NOMs ($p=0.042$).

Discussion

Elderly multi-pathological patients are characterized by their clinical complexity and a higher need to use therapeutic resources. Besides multiple morbidity, other aspects must be taken into account in their approach, such as the presence of disabilities (functional, psychological, cognitive), the existence of geriatric syndromes, their social situation and their values or beliefs, which leads to pharmacological treatment becoming very complex²⁰.

This reality can be assessed in the present study: the median number of chronic medications per patient has been 9, and 96.4 of patients presented some DRP, with a prevalence of 3.3 DRP/patient. Even though there is a great variability within bibliography²¹, our data are similar to those found by other authors in chronic patients, and with outcomes ranging between 3.5 to 3.7 DRP/patient (98.6%) in the institutionalized population^{22,23,24} and 2.1 to 2.9 DRP/patient (81%) in hospitalized patients^{25,26,27}.

Pharmacist Intervention integrated in the multidisciplinary team managing elderly multi-pathological patients has achieved a significant 59.7% reduction in DRPs and NOMs associated with medication, equal to what other authors have published^{13,15,24,27}. Pharmacist involvement in patient's pharmacological therapy is perceived as an effective method to improve their care. The best results are obtained when the clinical pharmacist reviews phar-

macological therapy actively, in a structured way, and within the context of a multidisciplinary approach^{15,22,28}. This sum of efforts is essential in the case of elderly and poly-medicated patients, who will typically present complex treatment regimens, multiple comorbidities, and other factors of risk of medication-associated morbidity related with patients, their setting, and the health system¹⁶.

The impact of PI has been of 69.9%, measured as the degree of acceptance of these interventions by the healthcare system; and the solution for DRPs and NOMs was achieved in 98.5% of them, which indicates a high effectiveness of the intervention. Other studies have achieved similar acceptance rates in institutionalization centres, 66% and 77%^{22,29}, or more dispersed, between 50% and 90%, in elderly hospitalized patients^{13,27}, or 60% in multipathological patients². This higher or lower acceptance for PIs could be explained by the model of communication used: the situations in which there is a direct communication with the healthcare team will lead to a higher acceptance than those models that use indirect contact between professionals, through written notes or messages^{21,22}.

Our study has identified healthcare setting, physician specialty and type of NOM as those factors having an impact on the acceptance or lack of acceptance for the interventions. Thus, the acceptance of PIs among patients in SCCs was higher than in hospitalized patients, because there is a higher level of integration of the Pharmacist within the multidisciplinary team, and there is a more comprehensive and integrated approach for the chronic situation and patient setting²⁴, as well as a more direct communication between these professionals. Regarding physician specialties, Geriatricians have shown the highest acceptance, probably because of their higher awareness of the STOPP/START Criteria for PIPs used in treatment assessment, which allowed the identification of 65% of DRPs³⁰. Regarding type of NOM, those classified as "quantitative ineffectiveness" were the least accepted. These NOMs were associated with insufficient dosing of medication. A possible cause could be that the physician

responsible for treatment gave priority to treatment safety, assessing the adverse effect profile and its indication. A heavy patient load could also lead to make occasional fast decisions; and the complexity in these patients could have left this NOM in a secondary position.

NOM distribution followed a similar pattern to that described in the bibliography about patients with similar characteristics; the majority of NOMs more frequently detected were for Safety, followed by Necessity^{13,14,31}. The most frequent DRPs also coincided with those published by other authors; thus, most interventions were associated with the indication, dosing, and likelihood of adverse effects; though some other studies have found a higher number of interactions^{2,22,24,27}.

One common characteristic among those DRPs more prevalent in our study (insufficiently treated diagnosis or symptom, likelihood of adverse effects, and non-adequate dose) has been that they could have been prevented, and this is a fact with coincides with what has been collected by other authors³¹. The prevalence profile by type of DRP observed in hospitalized patients has been different to the profile for institutionalized patients; thus, hospitalized patients presented more DRPs regarding contraindication and insufficiently treated symptoms than patients in institutions. This could be explained by the different approach in patient healthcare during hospital admission, more focused on looking for a solution for the acute clinical situation which led to hospitalization. On the other hand, for institutionalized patients, healthcare is focused in patients and their chronic follow-up, and therefore more DRPs were detected regarding prescription errors, interactions, and non-indicated medication.

The drugs more widely involved in those DRPs detected were: antiaggregants, statins, ACE inhibitors and PPIs, and this situation coincided with the profile of multiple pathologies in the patients studied. The use of PPIs without clinical indication is worth highlighting; the massive use of these drugs could lead to the development of adverse effects, as detected by other authors^{2,24,32}. On the other hand, the drugs more widely involved among patients in institutions were psychotropic drugs, given the highest prevalence of neurological disease. Other authors have also found a major number of DRPs associated with the use of psychotropic drugs, though, unlike our study, they have detected a higher number of DRPs associated with the use of laxatives and painkillers^{22,24}.

A 65% of those DRPs detected were identified after the application of the STOPP/START Criteria for PIPs. The use of these criteria in our setting has been mostly promoted by Geriatricians in the hospital care setting¹⁴. This could explain the fact that a higher number of DRPs not associated with these criteria have been found in institutionalized patients than in hospitalized patients. But another cause for this, as pointed out by Galván-Banqueri *et al*, could be that multi-pathological patients

present such a level of complexity that their pharmacological therapy will require a comprehensive and multi-dimensional approach, using a combination of different strategies, and establishing adequate objectives for the patient's situation²⁰.

The majority of patients included in the study in the hospital setting came from the Geriatrics and Internal Medicine Department, as these are the hospital units with higher involvement in care for elderly multi-pathological patients, who are the object of the present study.

From a statistical point of view, the sample of patients analyzed has been enough to detect a reduction in the DRP rate of at least 15%. Therefore, the reduction observed in the DRP rate (41.1%) can be attributed to Pharmacy Intervention rather than to hazard.

Regarding study limitations, it must be stated that the centre and its type of dependency, relationship and/or integration (particularly in the case of CAS, Centres for Care and Follow-up) with the healthcare structures of each Autonomous Community may have represented a limitation in terms of information availability, which may have determined the inadequate assessment of some of the STOPP/START Criteria in patients. At the same time, clinical records are not computerized in some centres, they are not shared with the health system either, and clinical information about patients at admission is often incomplete regarding diagnosis and health problems. These are common difficulties found in studies conducted on the institutionalized population²⁴, and could explain our lower rate of PIP detection, particularly by STOPP Criteria (29% STOPP), compared with what has been published by other authors: 64.2%²⁷ and 55.5%³³.

There is a mixed evidence of the impact of Pharmacist Intervention on health outcomes, quality of life, or cost-efficacy, probably because these are multifactorial variables, and they are not sensitive enough to determine the impact of Pharmacist Interventions^{15,34}. This study has not measured the impact of the interventions conducted upon health outcomes, but it lays the foundations for future research, and for delving into the role of the Pharmacist in the therapeutic approach for these complex patients, who are increasingly more numerous in all National Health System settings.

Summing up, the present paper is the first multicenter study conducted in Spain where Pharmacist Intervention, together with the medical team responsible for the elderly multi-pathological patient, allows solving to a significant degree those DRPs and NOMs associated with medication and, therefore, it helps to improve the quality of pharmacological therapy in this type of patients.

Annex I: List of participants in the study

1. JJ. del Pozo Ruiz. *Hospital San Juan de Dios* (Leon).
2. B. Santos Ramos , M.D. Toscano Guzmán; J. Cotrina Luque. *Hospital U. Virgen del Rocío* (Seville).

3. E. Delgado Silveira , M. Muñoz García. *Hospital U. Ramón y Cajal* (Madrid).
4. B. Rubio Cebrián, M. Mañes Sevilla; I. Gasanz Gari-cochea. *Hospital U de Móstoles* (Madrid).
5. MP. Casajús Lagranja, C. Gómez Baraza. *Hospital U. Miguel Servet* (Zaragoza).
6. MS. Albiñana Pérez. *Hospital Arquitecto Marcide* (Ferrol).
7. AA. Iglesias Iglesias. *Hospital de Manacor* (Manacor).
8. N. Román González. *Hospital San Juan de Dios* (Tenerife).
9. MJ. Otero López. Laura Gómez Rodríguez. *Complejo Asistencial U. de Salamanca*.
10. E. M. Fernández , J. F. Peris. *RPMD Torrente* (La Cañada, Valencia).
11. G. Morlá Clavero. *Capio Hospital Universitari Sagrat Cor*.
12. F. Gutiérrez Suela, G. Valls Borrueil. *H. Sagrat Cor* (Martorell, Barcelona).
13. P. Gómez Rivas. *Hospital San Juan de Dios* (Zaragoza).
14. E. Martínez Bernabé, J. González Martínez. *Hospital Comarcal de Blanes* (Gerona).
15. P. Bravo José; C. Sáez Lleó. *RPMD de Burriana* (Castellón), *RPMD "Alto Palancia"* (Segorbe, Castellón)
16. M. Marin Marin. *Clínica Universitaria de Navarra*.
17. M. García-Mina Freire. *Residencia La Vaguada* (Pamplona).
18. S. Saqués Nadal. *Hospital C. del Ripollés* (Gerona).
19. J. Hernández Martín; M. Correa Ballester. *H. San José and Residencia Javalambre*.
20. M. I. Seguí Gregori. *H. Virgen de los Lirios* (Alcoy, Alicante).
21. E. Fernández García. *Complejo Asistencial de Soria*.
22. C. López Cabezas. *Hospital Clinic* (Barcelona).
23. J. Bilbao Aguirregomezorta. *Hospital San Eloy* (Baracaldo, Biscay).
24. N. Carrasco Fons. *Hospital de Viladecans* (Barcelona).
25. D. Ruiz Poza and S. Terré Ohme. *Hospital Sant Jaume de Calella*.
26. F. Verdejo Reche. *Complejo Hospitalario Torrecárdenas* (Almería).
2. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara E, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluación de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria*. 2013; 45: 235-43.
3. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Intern Med J*. 2010; 40: 7-18.
4. Hanlon JT, Schmader KE, Semla TP. Update of Studies on Drug-Related Problems in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61:1365-8.
5. Van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf*. 2000; 22: 321-33.
6. Page RL II, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging*. 2010; 5: 75-87.
7. García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, Cuenllas-Díaz A, Cruz-Jentoft AJ. An Educational Intervention on Drug Use in Nursing Homes Improves Health Outcomes Resource Utilization and Reduces Inappropriate Drug Prescription. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15: 885-91.
8. Gallagher PF, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero B, Mádlová P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'Mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 1175-88.
9. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate Prescribing Criteria, Detection and Prevention. *Drugs Aging*. 2012; 29 (6): 437-52.
10. Delgado-Silveira E, Muñoz-García M, Montero-Erasquin B, Sánchez-Castellano, Gallagher PF, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009; 44: 273-9.
11. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013; 38:360-72.
12. Gallagher P, O'Mahoney, D. STOPP (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008; 37: 673-9.
13. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, Kettis-Lindblad A, Melhus H. Mörlin C. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 894-900.
14. Delgado-Silveira E, Álvarez-Díaz A, Pérez.Menéndez-Conde C, Muñoz-García M, Cruz-Jentoft A, Bermejo-Vicedo T. Resultados de la integración de la atención farmacéutica en una Unidad de Agudos de Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47: 49-54.
15. Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging*. 2012; 29: 495-510.
16. Santos-RamosB, Otero-López MJ, Galván-Banqueri M, Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, Ollero-Baturone M. Modelos de atención al paciente pluripatológico y el papel de la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2012; 36: 506-17.
17. Ollero-Baturone M, Álvarez M, Baron-Franco B, Bernabéu-Wittel M, Codina A, Fernández-Moyano A. Atención a pacientes pluripatológicos. Proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Segunda edición. 2007. [Acceso en marzo de 2014]. Disponible en:<http://www.juntadeandalucia.es/servicios/publicaciones/detalle/50328.html>
18. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Grupo de Investigación en Farmacología. Universidad de Granada. Fundación Pharmaceutical Care España. Sociedad Espa-

Funding

This study has been funded through grants for research and teaching & healthcare projects for work teams by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, 2012-2013.

Bibliography

1. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr*. 2009; 9:5.

- ñola de Farmacia Comunitaria. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007; 48: 5-17.
19. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40: 373-83.
 20. Fusco D, Lattanzio F, Tosato M, Corsonello A, Cherubini A, Volpato S, Maraldi C, Ruggiero C, Onder G. Development of criteria to assess appropriate medication use among elderly complex patients (CRIME) project. *Drugs Aging.* 2009; 26 Suppl1: 3-13.
 21. Geurts ME, Talsma J, Broewers JR, Gier JJ. Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacists and general practitioners and the benefit for the patient: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74:16-33.
 22. Halvorsen KH, Ruths S, Granas AG, Viktil KK. Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes. *Scand J Prim Health Care.* 2010; 28: 82-88.
 23. Finkers F, Maring JG, Boersma F, Taxis K. A study of medication reviews to identify drug-related problems of polypharmacy patients in Dutch nursing home setting. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32: 469-76.
 24. Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm.* 2011; 33: 549-57.
 25. Viktil KK, Blix HS, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Walseth EK, Vraalsen TE, Pretsch P, Jorgensen F. Comparison of drug-related problems in different patient groups. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 942-8.
 26. Ahmad A, Mast MR, Nijpels G, Elders P, Dekker J, Hugtenburg J. Identification of drug-related problems of elderly patients discharged from hospital. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 8: 155-65.
 27. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, Gallagher P, Cullinan S, O'Sullivan R, Gallagher J, Eustace J, Byrne S. The impact of a structured pharmacist intervention of the appropriateness of prescribing in older hospitalized patients. *Drugs Aging.* 2014; 31: 471-81.
 28. Patterson SM, Cadogan SA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.
 29. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, Bowie P. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care-homes-randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2006; 35: 586-91.
 30. Muñoz M. Criterios STOPP/START versus Criterios de Beers, aplicación en diferentes unidades de hospitalización [Tesis doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid; 2012.
 31. Gorgas MQ, Pàez F, Camós J, de Puig E, Jolonch P, Homs E, Schoenenberger JA, Codina C, Gómez-Arbonés J. Programa de atención farmacéutica integrada en pacientes con enfermedades crónicas. *Farm Hosp.* 2012; 36: 229-39.
 32. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Mannucci PM; REPOSI Investigators. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med.* 2011; 22: 205-10.
 33. Galán C, Garrido R, Fernández S, Ruiz A, García MA, Padilla V. Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos hospitalizados utilizando criterios explícitos. *Farm Hosp.* 2014; 38: 305-16.
 34. Castelino R, Bajorek B, Chen T. Targeting suboptimal prescribing in the elderly: A review of the impact of pharmacy services. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1096-106.



ORIGINALES

Oral chemotherapy: food-drug interactions

Sara Santana Martínez, José Antonio Marcos Rodríguez and Elia Romero Carreño

Pharmacy Department. Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville (Spain).

Abstract

Introduction: oral chemotherapy is increasingly used in Oncology. It has important advantages, such as patient comfort, but it also brings new challenges which did not exist with the intravenous therapy. Some of these drugs have interactions with food, leading to changes in their bioavailability. As they are drugs of narrow therapeutic margin, this can lead to alterations in their efficacy and/or toxicity.

Objectives: A. Assessing the level of knowledge on the administration of oral cytostatics that present restrictions with meals (drugs that have to be taken with/without food) among the outpatients. B. Minimizing the incorrect administration and the risk of food-drug interactions, providing patients with information as to how and when drugs have to be administered.

Methods: once the oral cytostatics with food restrictions were identified, we asked the patients in treatment about the information they had received from the doctor and the way they were taking the medication. We provided those who were taking the drug incorrectly with the right information. In the following visit, it was confirmed if the patients that had been previously taking the cytostatic incorrectly, were taking them in a correct way (intervention accepted/not accepted).

Results and conclusions: 40% of the patients interviewed used to take the drug incorrectly. We detected a great diversity depending on the dispensed drug. 95% of the 39 interventions made were accepted. The data obtained suggest the need to reinforce the information that the patient receives. It is important to make sure that the patient understands how and when the oral cytostatic should be administered.

Administración de citostáticos vía oral: interacciones fármaco-alimento

Resumen

Introducción: el uso de citostáticos orales está cada vez más extendido en oncología. Presenta ventajas importantes, como la comodidad para el paciente, pero también supone nuevos retos que no se planteaban con la terapia intravenosa. Algunos de estos fármacos presentan interacciones con los alimentos, dando lugar a cambios en su biodisponibilidad. Al tratarse de fármacos de estrecho margen terapéutico, pueden dar lugar a alteraciones en su eficacia y/o toxicidad.

Objetivos: evaluar el nivel de conocimiento sobre el modo de administración por parte de los pacientes que acuden a la consulta de pacientes externos de oncohematología del hospital de aquellos citostáticos orales que presentan alguna restricción respecto a su consumo con alimentos (deben tomarse o bien en ayunas, o bien con alimentos). Minimizar al máximo la administración incorrecta de los citostáticos dispensados y el riesgo de que se produzcan interacciones con los alimentos, proporcionando información a los pacientes acerca del modo correcto de administración.

Material y métodos: una vez identificados los citostáticos orales con restricciones respecto a su consumo con alimentos, además de la información aportada por farmacia, se preguntó a los pacientes la información que habían recibido por parte del médico acerca de cómo debía administrarse el fármaco, el modo en que se lo tomaban finalmente y, en caso de no hacerlo adecuadamente, se les reforzó la información pertinente. En el siguiente ciclo se confirmó si efectivamente el paciente se lo administraba correctamente, en caso de hacerlo previamente de forma incorrecta (intervención aceptada/no aceptada).

Resultados y conclusiones: un 40% de los pacientes entrevistados se administraban el fármaco incorrectamente. Los resultados muestran una gran diversidad en función del fármaco dispensado. Se realizaron un total de 39 intervenciones, que fueron aceptadas en un 95%. Los datos obtenidos sugieren la necesidad de reforzar la información que el paciente recibe más allá de la primera visita para asegurarnos de que ha comprendido las condiciones en las que el fármaco debe administrarse.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sarasolo_@hotmail.com (Sara Santana Martínez).

KEYWORDS

Oral chemotherapy; Food-drug interactions; Pharmaceutical care

Farm Hosp. 2015;39(4):203-209

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia oral; Interacción fármaco-alimento; Atención farmacéutica

Farm Hosp. 2015;39(4):203-209

Introduction

In recent years, with the objective of making chemotherapy administration easier, the most active lines of oncologic research have directed their efforts towards the development of oral cytostatic agents (Halfdanarson and Jatoi, 2010). Currently, the administration of oral chemotherapy represents a major focal point among Oncologists, as shown in the increase of oral cytostatics available during recent years (Stuurman et al, 2013). According to a 2010 estimate by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), an alliance of the 25 leading oncology centres in the world, by 2013 the oral administration of cytostatics will have reached a 25% of all cytostatic agents administered (Halfdanarson and Jatoi, 2010).

Therefore, even though the majority of antineoplastic treatments are still administered parenterally, oral administration is becoming firmly established within first line treatments for certain carcinomas, as is the case of capecitabine for metastatic colorectal cancer, because it has been demonstrated that disease free survival and overall survival, as well as toxicity profiles, are not different to those of intravenous treatments (Cassidy et al., 2011), and there is an additional convenience in oral administration, and the risk of intravenous administration is avoided. That is why the new oral antineoplastic drugs, with mechanisms of action based on blocking new therapeutic targets or metabolic pathways, represent a therapeutic alternative in constant growth.

Despite representing a very appealing treatment alternative, it is also associated with new challenges which can occasionally restrict its use. The convenience of these treatment regimens for outpatients is a fact, because it does not compromise clinical outcomes; but we must not forget that these drugs have a narrow therapeutic margin, and are often administered in combination with other agents with similar characteristics, and subject to potential interactions with other drugs or food-drug interactions (DFIs). On the other hand, the pharmacodynamic characteristics of drugs can vary over time as a consequence of concomitant treatments or eating habits (Ruggiero et al., 2012).

Drug-Food Interactions

The administration of oral antineoplastic drugs with meals can cause major variations in drug bioavailability (Ruggiero et al., 2012). These changes, which can lead to a reduction in therapeutic activity or an increase in adverse effects, are particularly important in this type of drugs, which present a narrow therapeutic margin.

The direct effects of interactions between diet and oral cytostatics are primarily of pharmacokinetic nature, while their indirect effects would be pharmacodynamic (Jiménez Torres et al., 2009). Pharmacokinetic interactions due to the concomitant administration of food and drugs are the most common, and will lead to alterations in drug absorption, distribution, metabolism, and excretion (Singh and Malhotra, 2004). These pharmacokinetic effects have an impact on drug bioavailability, and therefore can have a significant effect on the pharmacodynamic properties of the antineoplastic drug, in terms of toxicity and/or efficacy. And because bioavailability has been defined as the amount of drug which reaches the bloodstream and causes a therapeutic effect (Ruggiero et al., 2012), it will be directly affected by the way of administration of the drug. Therefore, optimal bioavailability is essential for cytotoxic agents, because a prolonged exposure to them is key for their antineoplastic activity.

On the other hand, and generally speaking, all patients won't have an identical response to the same type of DFI (Zhang et al., 2005), and therefore pharmacokinetic modifications must be analyzed considering the likelihood that some types of food, by altering the activity of transport or metabolizing enzymes, could modify the antineoplastic response to these drugs (Singh y Malhotra, 2004), and the genetic variability in the enzymatic systems for each individual must also be taken into account. Therefore, such as occurs with drug-drug interactions, the clinical significance of DFIs can present a high variability, low prevalence (1% of the total) and low or no severity in 40% of cases, moderate in 50%, and severe in less than 10% of all DFIs (Jefferson, 1998).

And even though bioavailability studies are a component in the early stages of clinical development of medications with oral administration, DFIs are not clearly defined, classified and characterized in the case of oral antineoplastic drugs (Couris et al., 2000). However, their clinical importance has currently started to become acknowledged, and it has been considered to study them with the same methodology which supports clinical trials (Valle et al., 2005), because it provides the best scientific evidence in early stages (Kuppens et al., 2007). Unfortunately, the information available about more than three hundred food-drug interactions that have been described has not been based on this level of evidence (Jiménez Torres et al., 2009).

Legal regulations for new oral medications, and particularly for those with narrow therapeutic index, demand the demonstration of lack of effect on their efficacy and safety profiles by their intake jointly with food, as well as

information about the pharmacokinetic, pharmacodynamic or pharmacogenetic origin of these situations, and their scope in the different population groups. Thus, the FDA recommends conducting bioavailability studies on oral medications, taken with and without food, in order to demonstrate that both administration situations are bioequivalent (FDA, 2003). However, the extent of modification of pharmacokinetic response does not always determine, either linear or proportionally, the severity of the pharmacodynamic modification; and in this sense, it is accepted that pharmacodynamic response or clinical relevance are less documented than pharmacokinetic modifications. Besides, in case that no bioequivalence could be demonstrated, it must be explained that these changes in the drug won't translate into pharmacodynamic changes in patients, or interfere with the efficacy and safety profile of the treatment. Indeed, there are some examples of drugs which can illustrate this situation: in the case of gefitinib, a mean increase in Cmax (maximum plasma concentration of the molecule) of 37% will only translate into a 6% increase in adverse effects in patients (Jiménez Torres et al., 2009). Overall, DFIs present with high variability in their clinical response, which makes it difficult to associate them with treatment failure or toxicity in patients.

Despite the low incidence and apparent low clinical relevance of DFIs, it is important to understand and control the administration of this type of drugs by patients, in order to identify potential causes leading to lack of efficacy by the drug, and consequently its poor efficiency and/or development of toxicity which might represent the discontinuation of medication, or placing the patient's life at risk.

Materials and methods

Design of the study

Experimental intervention study conducted in a third level hospital during the period from April to September, 2013. A bibliographic search was conducted for relevant

articles, focused on identifying those publications on drug-food interactions with oral chemotherapy, starting with the question "DFIs with marketed oral antineoplastic drugs" in the PubMed database, and using the following key terms: "antineoplastic agents, food effect, oral chemotherapy, food-drug interaction, pharmacokinetics". At the same time, there was a review of the product specifications for all oral antineoplastic drugs dispensed to hospital outpatients, and the potential interactions with food for each one of them was analyzed, using the following databases: Drugs, Bot Plus, Micromedex, Pubmed, UpToDate, and the AEMPS On-Line Drug Information Centre.

A database was created with those drugs which presented some type of food restriction, and the most relevant consequences of the incorrect administration of these drugs regarding food (increase or reduction in AUC, Cmax, bioavailability...) (Table 1).

Data collection

The information which formed the basis for developing this study was obtained through normalized interviews with patients who came to collect their medication to the Onco-Haematologic Outpatient Unit. In the interview, patients were asked about the information they had received from the physician about drug administration, and the way they were taking it and, in case this was incorrect, the Pharmacist provided correct information about the way of administration, according to drug interactions. In a subsequent visit by the patient to the Outpatient Unit (the following course of treatment), it was confirmed if those patients that had been previously taking the cytostatic incorrectly, were now taking it in a correct way (intervention accepted/not accepted).

Sample Population and Study Period

Patient selection was conducted with the Landtools® computer program, through its Outpatient Dispensation module used at the Onco-Haematological Outpatient Unit of the Hospital Pharmacy. All those patients on

Table 1. Correct / incorrect administration of cytostatic agents

Drug	Correct adm.	Incorrect adm.	Consequences
Abiraterone	Before meals	With food	Increase in AUC (x10) and Cmax (x17)
Capecitabine	With food (30 min)	Before meals	Information not available
Erlotinib	Before meals	With food	Increase in F (60-100%)
Etoposide	Before meals	With food	Information not available
Lapatinib	Before meals	With food	Increase in F (x4)
Nilotinib	Before meals	With food	Increase in Cmax (112%) and AUC (82%)
Pazopanib	Before meals	With food	Increase in AUC (x2) and Cmax (x2)
Temozolamide	Before meals	With food	Reduction in AUC (9%) and Cmax (33%)

AUC: Area under the curve of plasma concentrations. F: Bioavailability. Cmax: Maximum plasma concentration.

treatment with oral antineoplastic agents who presented some type of food restriction were included.

The data collection period was of 6 months, starting on April 2013 and ending up on September, 2013. Patients who failed to attend the unit for drug collection during that period were interviewed by telephone, in order to confirm whether the intervention had been accepted or not.

Study variables

The main variables in the study were the way of administration by patients, the information received from the prescribing specialist, and the acceptance of pharmacist intervention.

The information provided by the prescribing physician about the manner of administration of the drug regarding meals, and the way of drug administration by the patient, were considered correct when they coincided with the recommendations in the product specification or in different databases.

It was considered that the intervention by the pharmacist was accepted when it corrected the way of administration of medication in those patients in which an incorrect way of drug administration had been detected.

The independent variables studied were sociodemographic and clinical (gender, age, diagnosis), administrative (hospital unit, prescribing physician) and in terms of medication (drug dispensed).

Statistical analysis of outcomes

The descriptive study of the sample was conducted with the SPSS 18.0 statistical analysis program. Outcomes were expressed as percentages, as these are qualitative variables.

Methodological design limitations

For the study to clarify the real scope of DFIs and the consequences of an incorrect administration of medication, it would be necessary to take into account clinical variables, or to monitor the levels of the drugs involved.

Outcomes

In total, 97 patients were interviewed (54% male, 46% female), with a median 65-year-age, ranging from 32 to 88 years. Approximately half of patients (50.51%) were over 65-year-old.

Among those drugs dispensed at the unit, the following antineoplastic drugs with use restricted with meals were detected: abiraterone, capecitabine, erlotinib, etoposide, lapatinib, nilotinib, pazopanib, and temozolamide. Out of these, only one (capecitabine) had to be administered within 30 minutes after a meal. The seven remaining drugs had to be administered without food; that is to say, one hour before or two hours after

any food intake (Delgado et al., 1997). Among the most frequent consequences of incorrect administration of the drug, there was an increase in the area under the curve of plasmatic concentrations (AUC), bioavailability (F) and maximum plasmatic concentration (Cmax), which occurred with abiraterone, erlotinib lapatinib, nilotinib, and pazopanib. A reduction in AUC and Cmax was also possible, such as happened with temozolamide.

Two of the drugs, capecitabine and etoposide, had no specific information about the consequences entailed by their incorrect administration.

According to the information collected in the product specifications for capecitabine, its administration with food reduces its speed of absorption, but only modifies to a minimal extent the value of AUC of its active metabolites. On the other hand, the current safety and efficacy data described in its product specifications are based on its administration with food; and therefore, that is how it is recommended to administer the drug.

Regarding etoposide, the oral bioavailability of the drug shows a significant variation among patients. Its product specifications state that it is preferable to administer the etoposide capsules on an empty stomach. On the other hand, there are studies suggesting that, at least when the doses administered are equal to 100mg or higher, the presence of food does not interfere significantly with the drug bioavailability (Harvey et al., 1985).

Regarding the oral cytostatic agents collected by patients at the Hospital Outpatient Unit, the main one is capecitabine, which represents 74.23% of the whole, followed by lapatinib (9.28%), abiraterone (6.19%), temozolamide (3.09%), erlotinib, nilotinib and pazopanib, with 2.06% respectively, and etoposide (1.03%) (Fig. 1).

Regarding the diagnosis presented by patients, colon cancer is the main one with 45.36% of the whole sample, followed by breast cancer (22.68%), rectal cancer (10.33%) and prostate cancer (6.18%) (Fig. 2).

In terms of the hospital unit where the oral chemotherapy agent was prescribed, 89.80% of the whole prescription was conducted in Medical Oncology, followed by Radiotherapeutic Oncology (5.10%), Hematology (3.06%) and Urology (2.04%) (Fig. 3).

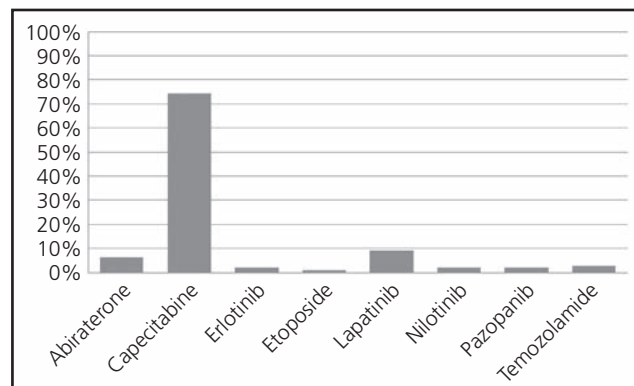


Figure 1. Distribution by drug dispensed.

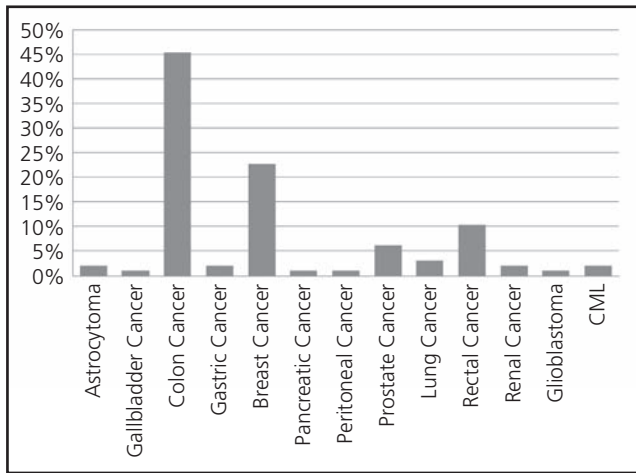


Figure 2. Distribution by diagnosis of the patients studied.

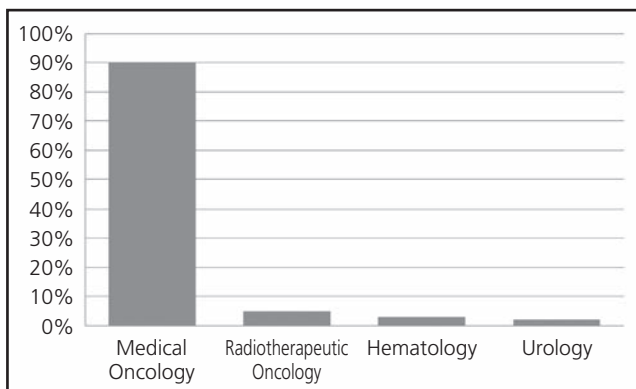


Figure 3. Distribution by Hospital Department.

Out of the whole number of patients interviewed, 60% took their medication according to the indications regarding meals in the product specifications, vs. 40% who took it incorrectly (Fig. 4).

From all the patients who took their medication incorrectly, 77% were patients on treatment with capecitabine; that is to say, these patients did not take the drug within 30 minutes after a meal. Then, 8% were patients on treatment with lapatinib and temozolamide respec-

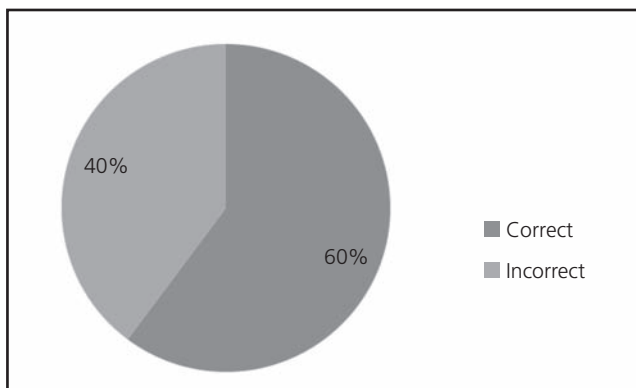


Figure 4. Manner of drug administration.

tively, followed by abiraterone (3%), erlotinib (3%) and pazopanib (3%). No patients taking nilotinib or etoposide incorrectly were detected (Fig. 5).

Therefore, 39 interventions were conducted in that percentage of patients in which incorrect administration of drugs was detected (40%), explaining /reminding to them the correct way of administration. From the whole number of interventions conducted, there was a 95% rate of acceptance among patients (Fig. 6).

The acceptance of the interventions, classified by each drug for which an incorrect administration was detected, appears in Figure 7. The only drugs for which interven-

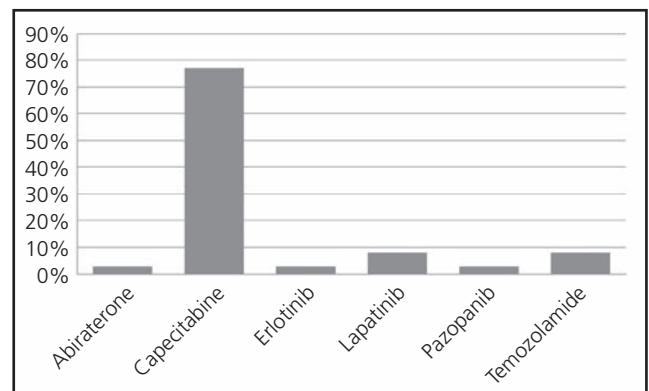


Figure 5. Distribution by drugs incorrectly administered.

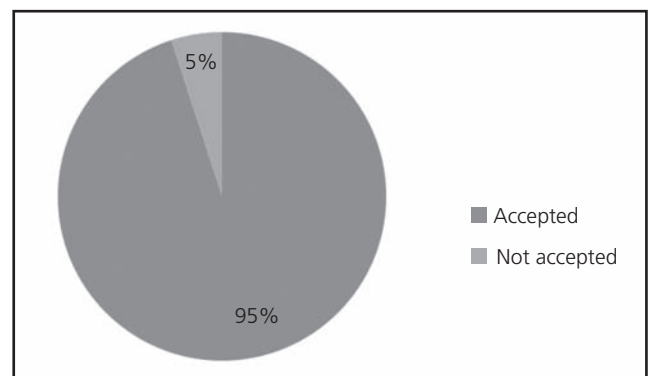


Figure 6. Acceptance of interventions conducted.

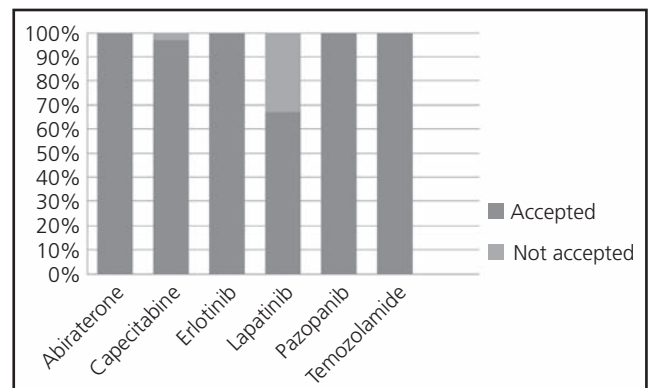


Figure 7. Acceptance of interventions for the different drugs.

tions were conducted and not accepted were capecitabine (with a 97% acceptance rate) and lapatinib (acceptance rate: 67%). The reason for lack of acceptance of the intervention was that the patient on treatment with capecitabine had no breakfast and, therefore, she could not take the drug after the first meal of the day. In the case of the patient with lapatinib, she decided to continue taking the medication with food, because she complained of stomach discomfort when she took it before breakfast.

In the rest of drugs, there was a 100% acceptance rate.

When asked about the information received from the physician about how to take their medication (**Fig. 8**), 88.33% of patients on treatment with abiraterone answered that they had been given correct information during their visit, while 16.67% reported that they had received no information about it.

In the case of capecitabine, 56.94% of patients had received correct information. From the remaining patients, 34.72% had received incorrect instructions (taking the drug before breakfast, half an hour after meals, or before meals), while 8.33% claimed that they had received no information about the correct way of administration.

Regarding erlotinib, with only two patients on treatment, we found that one of them was taking it correctly, exactly as it had been explained to him in the unit, while the other one had received wrong information (taking it after meals).

Regarding lapatinib, 66.67% of patients had received correct information, 22.22% had received wrong information and took it with food, and 11.11% claimed that they had not been informed about it at the hospital unit.

In the case of etoposide, the only patient on treatment had received correct instructions. It was the same for nilotinib, with two patients on treatment.

On the other hand, one of the two patients on pazopanib was taking it correctly, just as it had been explained to him, while the other one was taking it incorrectly (with meals), following the instructions received.

Finally, 2 of the 3 patients on treatment with temozolamide claimed that they had received the correct infor-

mation, while one patient said that he had not received any information about it at the hospital unit.

Discussion

Data obtained about the way of drug administration, and information received from the prescribing physician, suggest the need to reinforce the information received by patients, and ensuring that they have understood the circumstances under which the drug must be administered.

We have detected an important proportion of patients who were unaware of the correct way of administration for those oral cytostatics collected from our hospital unit which presented some type of restriction regarding meals (40%). Coinciding with other studies to this respect, we have assessed that medications are occasionally prescribed without taking into account the level of understanding or cooperation by patients (Leal et al., 2004). The outcomes obtained in our study are slightly worse than those described in a previous study conducted in our country, which analyzed the level of knowledge by patients collecting medication from the Hospital Pharmacy, and which showed 69% of patients with a high level of knowledge, 28.6% with an intermediate level, and 2.4% with a low level of knowledge about the drugs dispensed (Santos-Pérez et al., 2012). In our study, the data obtained have varied depending on the drug dispensed. While some patients had received in their majority the correct information (abiraterone, nilotinib, etoposide), in other cases the information received by a major proportion of patients had been incorrect, or they claimed that they had not been informed (capecitabine, erlotinib, lapatinib, pazopanib, temozolamide).

Once the correct information on administration had been provided, the majority of patients took their drug in the correct way (95%). According to other published papers, the involvement by pharmacists in patient training during the administration of medication and discharge from hospital leads to a significantly lower number of medication errors (Hodgkinson et al., 2006). Even though the existing evidence about non-hospitalized patients

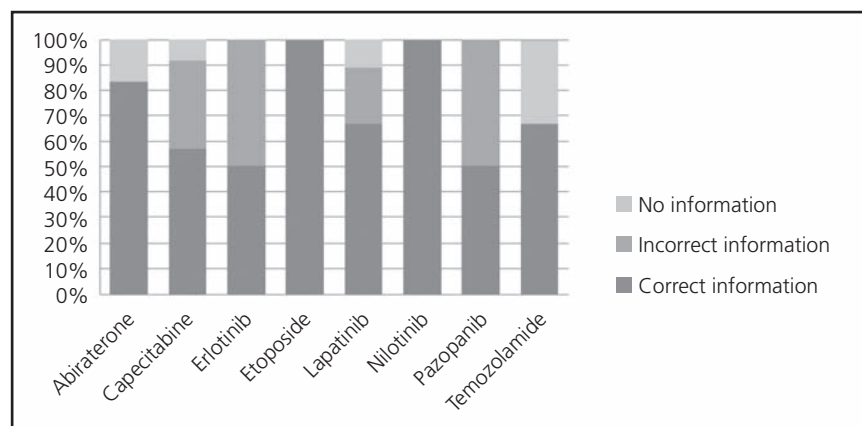


Figure 8. Information provided by the prescribing physician.

is not conclusive (Hodgkinson et al., 2006), the data obtained in our study show good results linked with the need to reinforce the information received by patients about the conditions under which the drug should be administered. This would encourage a reduction in the development of drug-food interactions, and therefore increase the efficacy and safety of the therapy.

Finally, it is necessary to highlight the importance and need for multidisciplinary work alongside other specialties, such as Medical Oncology, Radiotherapeutic Oncology, Hematology, Urology, and another group of healthcare professionals such as nurses, in order to select the information that will be provided to patients, which should be simple, truthful and direct. It will be essential to reinforce these administration recommendations in subsequent visits, and to confirm the correct administration.

Bibliography

1. Cassidy J, Saltz L, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Kang Y, Saini JP, Gilberg F, Cunningham D. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2604-9.
2. Couris RR, Tataronis GR, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin k drug-nutrient interactions. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19 (4): 439-445.
3. Delgado O, Puigventós F, Serra J. Administración de medicamentos por vía oral. *Med Clin.* 1997;108:426-35.
4. FDA (Food and Drug Administration). Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products. General considerations. Informe del Center for Drug Evaluation and research (CDER). Rockville: FDA; 2003.
5. Halfdanarson TR, Jatoi A. Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety. *Curr. Oncol. Rep.* 2010; (12): 247-252.
6. Harvey VJ, Slevin ML, Joel SP, Johnston A, Wrigley PFM. The effect of food and concurrent chemotherapy on the bioavailability of oral etoposide. *Br. J. Cancer.* 1985; 52: 363-367.
7. Hodgkinson B, Koch S, Nay R. Strategies to reduce medication errors with reference to older adults. *International Journal of Evidence-Based Healthcare.* 2006; (4): 2-41.
8. Jefferson JW. Drug and diet interactions: avoiding therapeutics paralysis. *J Clin Psychiatric.* 1998; 59: 31-39.
9. Jiménez torres NV, Romero Crespo I, Ballester Solaz m, Albert Marí A, Jiménez Arenas V. Interacciones de los antineoplásicos orales con los alimentos: Revisión Sistemática. *Nutr Hosp.* 2009; 24(3):260-272.
10. Kuppens IE, Witteveen PO, Witteveen PO, Schot M, Schuessler VM, Daehling A et al. Phase I dose- finding and pharmacokinetic trial of orally administered indibulin (D-24851) to patients with solid tumors. *Invest New Drugs.* 2007; 25 (3): 227-235.
11. Leal M, Abellán J, Casa MT, Martínez J. Paciente polimedcado: ¿conoce la posología de la medicación?, ¿afirma tomarla correctamente? *Aten Primaria.* 2004;33(9):451-6
12. Ruggiero A, Maria G, Coccia P, Mastrangelo S, Maurizi P, Riccardi R. The role of diet on the clinical pharmacology of oral antineoplastic agents. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68:115-122.
13. Santos-Pérez MI, García-Rodicio S, Abajo del Álamo C. Conocimiento de los tratamientos en pacientes hospitalarios: herramienta necesaria para la seguridad asistencial. *Rev Calid Asist.* 2012; 27(5): 270-274.
14. Singh BN, Malhotra BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer drugs. Underlying mechanism and implications for oral chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43 (15): 1127-1156.
15. Stuurman FE, Nuijen B, Beijnen JH, Schellens JHM. Oral Anticancer Drugs: Mechanisms of low bioavailability and strategies for improvement. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52: 399-414.
16. Valle M, Di Salle E, Jannuzzo MG, Poggessi I, Rocchetti M, Spinelli R et al. A predictive model for exemestane pharmacokinetics/pharmacodynamics incorporating the effect of food and formulation. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2005; 59 (3): 355-364.
17. Zhang L, Strong JM, Oiu W, Lesko LJ, and Huang SM. Scientific Perspectives on drug transporters and their role in drug interactions. *Mol Pharm.* 2005; 3 (1): 62-69.



REVISIONES

Applying *dose banding* to the production of antineoplastic drugs: a narrative review of the literature

Pablo Pérez Huertas, Margarita Cueto Sola, Paloma Escobar Cava, Carmela Borrell García, Asunción Albert Marí, Eduardo López Briz and José Luis Poveda Andrés

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia (Spain).

Abstract

The dosage of antineoplastic drugs has historically been based on individualized prescription and preparation according to body surface area or patient's weight. Lack of resources and increased assistance workload in the areas where chemotherapy is made, are leading to the development of new systems to optimize the processing without reducing safety. One of the strategies that has been proposed is the elaboration by *dose banding*. This new approach standardizes the antineoplastic agents doses by making ranges or bands accepting a percentage of maximum variation. It aims to reduce processing time with the consequent reduction in waiting time for patients; to reduce errors in the manufacturing process and to promote the rational drug use. In conclusion, *dose banding* is a suitable method for optimizing the development of anticancer drugs, obtaining reductions in oncologic patients waiting time but without actually causing a favorable impact on direct or indirect costs.

KEYWORDS

Antineoplastic agents; Administration and dosage; Neoplasms; Quality control

Farm Hosp. 2015;39(4):210-216

Introduction

The dosing for antineoplastic drugs used for treatment of oncological conditions is typically calculated by using two anthropometric parameters¹: body surface or weight

Dose banding aplicado a la elaboración de antineoplásicos: una revisión narrativa de la literatura

Resumen

La dosificación de los fármacos antineoplásicos se ha basado históricamente en la prescripción y elaboración individualizada según la superficie corporal o peso del paciente. La falta de recursos y el aumento de la carga asistencial en las áreas de elaboración de quimioterapia están propiciando que se desarrollen nuevos sistemas que optimicen la elaboración sin reducir la seguridad. Una de las estrategias que se ha propuesto es la elaboración mediante *dose banding*. Este nuevo enfoque estandariza las dosis de antineoplásicos en rangos o bandas aceptando un porcentaje de variación máxima. Pretende reducir los tiempos de elaboración con la consiguiente reducción de los tiempos de espera de los pacientes, disminuir los errores en la elaboración y fomentar el uso racional de los fármacos. En definitiva, el *dose banding* es un método adecuado para la optimización de la elaboración de antineoplásicos, obteniendo reducciones del tiempo de espera de los pacientes oncológicos, aunque sin llegar a causar un impacto favorable sobre los costes directos o indirectos.

PALABRAS CLAVE

Antineoplásicos; Administración y dosificación; Neoplasias; Control de calidad

Farm Hosp. 2015;39(4):210-216

kilos, except for some specific cases such as carboplatin dosing, which is estimated according to patients' renal function and the target Area Under the Curve (AUC) value, or those antineoplastic agents with fixed dose, such as some tyrosine kinase inhibitors. This historical approach

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: perez_pabhue@gva.es (Pablo Pérez Huertas).

requires each antineoplastic intravenous mixture to be prepared in an individualized manner for each patient.

In most cases, chemotherapy cycles are administered out of hospital, and require previous assessment of blood test and renal and liver function, together with other indicators of the clinical situation of the patient, by the Oncologist. This premise is opposed to preparing the mixture before patients attend hospital; that is to say, in a scheduled way. Therefore, the preparation and dispensing of the antineoplastic mixture to Day Hospitals has become a constant challenge for the units in charge of Intravenous Mixture in Hospital Pharmacies.

This situation creates two negative consequences: longer waiting time for patients at Day Hospital, and a higher level of demand for the Pharmacy staff members, who must validate, prepare and dispense drugs with such complex and dangerous management as antineoplastic agents, in the briefest time possible².

In recent years, there has been some questioning about the scientific validity of traditional algorithms for individualized dosing, based on body weight and surface^{1,3,4}. This fact, together with the acceptance by all professionals involved that a certain flexibility is possible in cytostatic dosing without a significant impact on health outcomes, has been combined with the advantages of preparation by lots in a new approach called *dose banding*.

Concept of dose banding

According to the definition by the NECN⁵ (*North of England Cancer Network*), *dose banding* is a system whereby, through agreement between all professionals involved in the oncological pharmacotherapeutic process, the intravenous cytostatic drug doses are rounded up or down with the aim to standardize the preparation of antineoplastic drug mixtures, and conduct it under protocol to the highest extent possible⁵.

It is recommended that the maximum variation between the exact dose prescribed and the adjusted dose will not be more than 5-10%, either above or below, within some margins which must be previously defined and agreed upon by consensus. The use of *dose banding* to standardize doses within this variation limit is now considered an acceptable practice, with pharmacokinetic studies supporting its similarity^{5,6}.

The concept of *dose banding* started in the United Kingdom, where it is widely used in order to supply antineoplastic mixtures to oncohematology outpatients. The first experience was conducted by Baker and Jones⁷ in 1998, applying this concept to the preparation of methotrexate and 5-fluorouracil. They introduced this system in their hospital as a measure to reduce the long waiting times for Day Hospital patients. As the dose for these two drugs is calculated by body surface, they decided to create 0.05 m² intervals; thus, all patients with

a body surface between 1.80 and 1.85 m² would receive the same standard dose of 1125 mg. Therefore, the maximum variation between the prescribed dose and the prepared dose would never be more than 5%. Baker and Jones⁷ reached the conclusion that they could use this system in order to prepare 95% of mixtures of these two cytostatic agents. They pointed out that, with *dose banding*, they reduced waiting times and the volume of waste materials generated during preparation, and they optimized resources in the Chemotherapy Unit.

Models

Since the first experience by Baker and Jones⁷, preparation through *dose banding* has been gradually developed and implemented. Currently there are two well differentiated models of implementation in an Antineoplastic Preparation Unit.

British Model

This model was the first to be developed and used in healthcare practice. It is widely followed in the United Kingdom, where it is the cytostatic dosing system used in over 50 hospitals².

This model is based in the preparation of low and fixed dose bags or syringes. Following this model, after the prescription of an antineoplastic drug, the adequate number of bags or syringes would be dispensed until the target dose was completed. The maximum number of bags or syringes cannot be more than three per dispensing. The maximum recommended dose variation between prescribed dose and dispensed dose is 5%; though it is accepted that in some specific cases, such as cytostatic monoclonal antibodies, it can reach 10%.

French Model

As a result of the British experience, a French group started to study and implement *dose banding* in French hospitals with good results. The difference with the British model is that no low and fixed dose bags and syringes are prepared; instead, total standard doses are prepared. Thus, only one syringe or bag is dispensed for each medical prescription. The authors claim that with this model there is a reduction in the nursing staff workload at Day Hospital, and any potential mistakes in administration are avoided⁸.

This French Model is supported by various pharmacokinetic studies⁹ to accept 10% validations between the prescribed and the dispensed dose; some of them will even accept a maximum 20%¹⁰. In these studies, no significant variations have been confirmed between body surface calculation and *dose banding* for a maximum 10% variation.

The British *dose banding* model is present in a higher number of hospitals, and there are more articles and

Table 1. Dose banding regimen for 5-fluorouracil by Baker and Jones⁷

5-Fluorouracil 600 mg/m ²			
Body surface (m ²)	Calculated dose (mg)	Final dose with dose banding (mg)	Variation (%)
1.4	840	875	4
1.45	870	875	1
1.5	900	900	0
1.55	930	900	3
1.6	960	1000	4
1.65	990	1000	1
1.7	1020	1025	0
1.75	1050	1025	2
1.8	1080	1125	4
1.85	1110	1125	1
1.9	1140	1125	1
1.95	1170	1125	4
2	1200	1250	4

guidelines published about it. However, its complex dispensing and a higher likelihood of administration errors at Day Hospital make it inadvisable. The French model reduces dispensing complexity and mistakes associated with administration; therefore, currently it represents the first option in order to develop a *dose banding* model.

Advantages and drawbacks

In order to understand the advantages and drawbacks presented by this new system of drug preparation,

surveys have been conducted where healthcare professionals were asked about their opinion. Two publications stand out: the one by Plumridge² in 2001, who asked Hospital Pharmacists, and the one by Kaestner¹¹ in 2009, who asked prescribers.

In the survey by Plumridge², conducted in the United Kingdom, questionnaires were applied to Oncology Pharmacists in 13 hospitals where the dose banding system had been implemented for cytostatic preparation. Those pharmacists interviewed supported unanimously the preparation with this system, pointing out that it reduced the pressing speed with which Pharmacy staff must prepare individualized antineoplastic doses. The authors support that an increase in workload within an aseptic environment was creating significant stress in the staff involved in preparation in many hospitals. The respondents perceived that *dose banding* reduced complaints by Hospital Day nurses, by prescribers, and by patients regarding long waiting times. The support by Oncologists to this system was classified as High by approximately 70% of Pharmacists included in the survey. Besides, the respondents identified the following key supporting factors for *dose banding*:

- Reduction in complaints by nurses and Oncologists regarding the extent of time from receiving a prescription in the Hospital Pharmacy and the availability of the cytotoxic drug.
- Reduction in pressure on the Pharmacy staff.

Reduction in complaints by patients due to waiting times at Day Hospital.

- Reduction in medicine waste by incomplete usage of vials when preparing individual doses.
- Higher likelihood of re-using the mixture prepared if its administration is cancelled.

Table 2. Dose banding regimen following the English Model⁸

Antineoplastic drug and band range (mg)	Band range (mg)	Standard syringes or bags (mg)	Number of syringes or bags to be dispensed
Fluorouracil			
500-1000	50	250, 300, 400, 500, 600, 1000	1-3
1100-1500	100		
Cyclophosphamide			
500-1000	50	250, 300, 400, 500, 600, 1000	1-3
1100-1800	100		
Methotrexate			
50-100	5	15, 50, 55, 60, 80	1-2
Doxorubicin			
50-120	5	10, 15, 20, 40, 50	1-3
Epirubicin			
50-200	5	10, 15, 20, 40, 50, 100	1-4
Leucovorin			
25-50	5	5, 10, 25, 40	1-2

Lower cost through preparation by lots and reduction in time of preparation.

- Preparation by lots facilitates the incorporation and standardization of quality controls in the finished product.
- *Dose banding* implementation requires its acceptance by all professionals involved in the pharmaceutical process, including prescribers. There was a published study about the survey on *dose banding* conducted among chemotherapy prescribers, including clinical oncologists and haematologists from the United Kingdom¹¹ (Table 3). Questionnaires were validated with quantitative and qualitative elements, and mailed to 1,104 prescribers throughout the United Kingdom; 387 responses were received (35%). Many of the participants were concerned about delays in outpatient chemotherapy associated with the individualized preparation of antineoplastic drugs; 81% were aware of the *dose banding* system, and 63% reported that it was implemented in their hospital, to a higher or lower extent.

There were some differences in opinion regarding the maximum dose variation allowed in *dose banding* regimens. Maximum deviations of <5% and <10% were supported by 52% and 40% of respondents, respectively. There was also support for the use of dose banding with monoclonal antibodies used in Oncology, such as trastuzumab.

On the other hand, there are certain disadvantages associated with the use of this system. The first reason mentioned by those opposing this system refers to an increase in variability. When prescribing a cytostatic dose, it is assumed that there will be a random variability in measuring the patients' weight and height, the use of a

limited number of decimals in prescription, the volume of cytostatic within the vial, the volume of the dilution bag, and the skill of the person responsible for preparation in terms of transferring the liquid from one container to another. Dose banding adds on one more rate of variability to the dose which will ultimately be administered to the patient.

In the surveys by Plumridge² and Kaestner¹¹, the majority of opposing opinions refer mainly to the increase in total variability for the dose prescribed, and the lack of clinical freedom at the time of deciding the dose administered to the patient. Prescribers highlighted the need for further clinical evidence in order to confirm that there are no differences in therapeutic outcomes between individual dosing and standardized doses.

Finally, there is a drawback which would limit the implementation of this system in the majority of hospitals in our setting. A large part of the electronic programs for cytostatic prescription have no specific function to round up body surface or final dose. Therefore, if this was implemented, it should be done manually by the prescribers or oncology pharmacists, with the significant increase in workload and risk of mistakes entailed.

Types of dose banding

There are two main types of *dose banding* that can be used:

Adjusted by body surface

The patient's body surface area is rounded to the first decimal place. For example, for a 600mg/m² dose of 5-fluorouacil in a patient of 1.61 m², the body surface would be adjusted to 1.60 m², and the final dose to be prepared would be 950 mg (Table 4).

Table 3. Outcomes obtained by Kaestner's Survey among prescribers in the United Kingdom¹¹

Question	Yes	No	Don't know	Not answered
Do you have any concern about waiting time for outpatients?	281 (74%)	93 (25%)	5 (1%)	-
Have you ever heard about <i>dose banding</i> ?	308 (81%)	71 (19%)	-	-
Does your hospital use <i>dose banding</i> ?	238 (36%)	83 (22%)	20 (5%)	38 (10%)
Do you think that it is reasonable to use <i>dose banding</i> ?	308 (81%)	10 (3%)	55 (15%)	6 (2%)
Do you think there are benefits in the use of <i>dose banding</i> ?	349 (92%)	4 (1%)	7 (2%)	19 (5%)
What do you think would be the maximum deviation allowed from the individualized dose?				
< 5%	197 (52%)			7 (2%)
<10 %	150 (40%)			
<15 %	8 (2%)			
Other	17 (4%)			
Do you find it acceptable to use <i>dose banding</i> with antineoplastic drugs not currently using body surface for dosing?				
Carboplatin	203 (54%)	79 (21%)	70 (18%)	27 (7%)
Monoclonal antibodies	232 (61%)	37 (10%)	72 (19%)	38 (10%)

Table 4. Dose banding regimen for 5-fluorouracil using the English model and based on body surface as recommended by the NECN⁵

BSA	5-Fluorouracil dosing (mg/m ²)					
	300	370	400	425	500	600
1.4	400	500	550	600	700	850
1.5	450	550	600	650	750	900
1.6	500	600	650	700	800	950
1.7	500	650	700	700	850	1000
1.8	550	700	700	750	900	1100
1.9	550	750	750	800	950	1150
2.0	600	750	800	850	1000	1200

Adjusted by final dose

The final dose obtained is rounded up with a pre-defined interval. For example, for a 600mg/m² dose of 5-fluorouracil in a patient of 1.61 m², 966 mg should be administered. As this value falls in the 926 to 975 mg range, the final adjusted dose would be 950 mg (Table 5).

In practical terms there are no significant differences between both methods. Adjustment by body surface is more widely implemented in the British System, because it is perceived as more compatible with daily clinical practice¹².

Antineoplastic agents most suitable for dose banding

Not all antineoplastic drugs are suitable for preparation through this system. Three factors can be mentioned as determinant for a cytostatic agent to be adequate for preparation according to *dose banding*¹⁰:

- Stability of the preparation in dilution
- Frequency of prescription
- Number of bands required

All publications coincide in mentioning as the key determinant the physical, chemical and microbiologi-

cal stability of the cytostatic in dilution⁸. According to some publications, they should have an expiry of over 30 days⁵, although mixtures with an expiry of over 15 days are typically accepted⁸.

Besides stability, an essential requirement in order to apply this system for cytostatic preparation is that these should be mixtures typically prescribed. In the article by Pouliquen¹⁰ it is recommended to implement it only in those mixtures with over 250 preparations per year, that is to say, around 5 prescriptions per week.

Dose standardization is very troublesome in those drugs with different strengths. Many bands or standard doses would be required for these drugs, so that their preparation had a good cost-benefit. The least different strengths the cytostatic has, the most beneficial this preparation system will be.

Summing up, dose banding implementation would only be recommended in those cytostatic agents with stability in dilution, a high frequency of prescription, and when five bands or less can cover at least 60% of the prescriptions for said cytostatic agent⁸.

The medications that would currently meet these criteria and could be prepared according to the guidelines by the NECN⁵ for preparation with this system are:

- 5-Fluorouracil
- Cyclophosphamide
- Doxorubicin

Table 5. Dose banding regimen for 5-fluorouracil 600 mg/m² based on final dose²

Dose range (mg)	Range (mg)	Standardized dose (mg)	Maximum variation (mg)	Maximum variation (%)
676-725	50	700	25	4
726-775	50	750	25	3
776-825	50	800	25	3
826-875	50	850	25	3
876-925	50	900	25	3
923-975	50	950	25	3
976-1025	50	1000	25	2

- Epirubicin
- Gemcitabine
- Methotrexate
- Carboplatin
- Oxaliplatin

On the other hand, there has been a wide discussion about the application of *dose banding* in monoclonal antibodies used in oncohaematology¹¹. It is considered that there are no reasons why this type of drugs would not benefit of dose banding preparation, as long as they meet those requirements previously described for traditional antineoplastic drugs⁸.

Application in special populations

There are certain populations in which the *dose banding* system would not be recommended, due to their specific characteristics⁵:

- Paediatric patients. The application of dose banding in paediatric oncohaematology is not prohibited *a priori*. However, some authors^{5,6,12} do not recommend it, due to the following reasons:
 - More complex dosing. The dose used in treatment regimens may depend on more than one variable (weight and body surface and age).
 - High interindividual variability between weight and age.
 - Smaller doses would require narrower bands, which would not be effective for preparation by lots.
 - Lower population.
- Patients with cachexia or obesity: *Dose banding* would not be recommended for patients with extreme weight (under 45 kilos or over 100 kilos).
- Patients included in clinical trials. Though some clinical trial protocols allow dosing with *dose banding*, this is not allowed in most cases, so it should not be implemented in this population.

Improvements in treatment efficacy

The majority of published studies coincide that using *dose banding* for cytostatic preparation leads to a reduction in patients' waiting time^{5-10,13-15} and there is a lower number of mistakes in preparation¹³.

However, it is not still completely clear if there is any reduction in direct and indirect costs¹⁶. According to the British Health Agency, it is estimated that the introduction of *dose banding* would have a minimal impact on the total cost of oncological medicine⁵. However, there could be a reduction in indirect costs for staff and materials. The guidelines by the English NECN⁵ recommend an investment in *dose banding* as the first measure to promote savings in Hospital Pharmacies. In a pharmacoeconomic study¹⁶, the cost for each millilitre of anti-

neoplastic drugs purchased was calculated before and after *dose banding* implementation; and this practice reduced the cost for antineoplastic purchase to a significant extent. The authors claim that *dose banding* implementation together with an adequate system of dispensing and traceability could ensure a high percentage of re-use of returned mixtures, with the resulting savings. In any case, the economic impact would depend on the drugs chosen, their frequency of prescription, and the particular characteristics of each hospital. For this reason, the outcomes of published studies cannot be extrapolated to other centres.

It is unquestionable that dose standardization through dose banding would entail major improvements for an Intravenous Mixture Unit:

- Preparation by lots could be conducted. This prospective approach would represent savings in time of preparation, a better utilization of clean rooms in the afternoon shift, and a reduction in preparation mistakes.
- It would also represent a major advance in the training of the unit for preparation for third parties.
- The automation of preparation and the implementation of quality controls would be facilitated in the future.
- It could represent major savings due to a wider recycling of the mixtures returned by hospital wards.

The primary objective of standard preparation by *dose banding* is to reduce waiting times for oncology patients in Day Hospital. However, there are other simpler strategies which should be considered before implementing *dose banding*:

- To conduct medical assessment visits the day before administration of the chemotherapy cycle¹⁷.
- To develop a computer system which prioritizes antineoplastic preparations and is synchronized with the Day Hospital agenda¹⁸.
- To prepare mixtures in a scheduled manner before confirmation by the prescriber, accepting a proportion of losses by cancellation¹⁹.

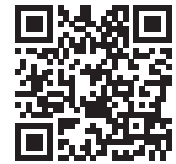
Conclusions

The implementation of a preparation and dispensing system based on dose banding in a Unit for Antineoplastic Mixture Preparation could be an option to consider in order to reduce waiting times in Day Hospital, as long as other less complex strategies have been previously tried. The following secondary benefits can be expected: a reduction in preparation mistakes, a better re-utilization of returned mixtures, and probably final savings in direct and indirect costs. However, the limitation in the computer system for individualized electronic prescription represents a current barrier for its implementation and development in the majority of centres.

On the other hand, the reduced evidence available and its low quality in terms of outcomes obtained make it necessary to develop more studies in order to confirm the advantages of this preparation system.

Bibliography

1. Reilly J, Workman P. Normalisation of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: is it worthwhile? A review of theoretical and practical considerations. *Cancer ChemotherPharmacol.* 1993;32:411–8.
2. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58:1760–4.
3. Ratain MJ. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? *J ClinOncol.* 1998;16(7):2297–8.
4. Mathijssen RH, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference? *Oncologist.* 2007;12(8):913–23.
5. Williamson S. Guidelines for the dose banding of cancer chemotherapy [Internet]. 2013 [Citado 11-02-2014]. p. 1–15. Disponible en: http://www.nescn.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/11/NECN-dose-banding-guidelines-version-1_5.pdf
6. Gillian A. Toolkit: How to Implement Dose banding of Chemotherapy [Internet]. 2008 [Citado 11-02-2015]. p. 1–28. Disponible en: http://www.bopawebsite.org/contentimages/publications/Toolkit_Ver_3.0_FINAL.pdf
7. Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pract.* 1998;4(1):10–4.
8. Faure S, Noirez V. Préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées ou « dose-banding ». *Tech Hosp Med Soc Sanit.* 2010;719:27–34.
9. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer.* 2012;107(7):1100–6.
10. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm.* 2011;33:221–8.
11. Kaestner SA, Sewell GJ. A National Survey Investigating UK Prescribers' Opinions on Chemotherapy Dosing and "Dose-Banding." *ClinOncol.* 2009;21:320–8.
12. Fox P, Ward C, Hickman T. NHS PASA Purchasing for Safety - injectable medicines project. Pilot Site: Derby Hospitals NHS Foundation Trust [Internet]. 2008 [Citado 11-02-2015]. p. 1–27. Disponible en: http://media.dh.gov.uk/network/121/files/2011/03/Dose_banding.pdf
13. Sewell G, Kaestner S. Dose-banding enables the timely provision of outpatient chemotherapy, improved workload management and prospective QC of cytotoxic doses. *Hosp Pharm Eur.* 2010;51.
14. Hirte H, Kagoma S, Zhong L, Collins I, Burns D, Rand C, et al. Dose banding of chemotherapy doses at the Juravinski Cancer Centre. *J ClinOncol.* 2006;24(18S):6099 (abstract).
15. Guinto JB, Szabatura AH. A perspective on dose banding. *J Natl ComprCancNetw.* 2013;11(3):357–9.
16. Kaestner S, Sewell G. Pharmacoeconomic aspects of dose-banding. *Hosp Pharm Eur.* 2006;26:33–4.
17. Dobish R. Next-day chemotherapy scheduling: a multidisciplinary approach to solving workload issues in a tertiary oncology center. *J Oncol Pharm Pract.* 2003;9(1):37–42.
18. Aboumater HJ, Winner LE, Davis RO, Trovitch PB, Berg MM, Violette KM, et al. No time to waste: decreasing patient wait times for chemotherapy administration using automated prioritization in an oncology pharmacy system. *Am J Manag Care.* 2008 May;14(5):309–16.
19. Masselink IHJ, van der Mijden TLC, Litvak N, Vanberkel PT. Preparation of chemotherapy drugs: Planning policy for reduced waiting times. *Omega.* 2012;40(2):181–7.



Ecuzumab en recién nacido con síndrome hemolítico urémico atípico: a propósito de un caso

Ecuzumab for atypical hemolytic uremic syndrome in newborn: a case report

Sr. Director:

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica definida por la tríada anemia hemolítica trombótica microangiopática no inmune (hemoglobina <10g/dL, esquistocitos, test de Coombs negativo), trombocitopenia (recuento de plaquetas <150 x 10⁹/L) e insuficiencia renal aguda^{1,2}. La mayoría de los casos (90%) son consecuencia de una infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga u otros gérmenes productores de verotoxina dando lugar a lo que se conoce como SHU típico. Raramente se produce el SHU atípico² (SHUa), por desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento, determinada por mutaciones o polimorfismos que disminuyen o aumentan la actividad de proteínas reguladoras del complemento. Como consecuencia, se produce daño endotelial y fenómeno de microangiopatía trombótica (MAT) sistémica³.

Clásicamente, el tratamiento de elección recomendado para el SHUa consistía en el recambio plasmático (RP), con el objetivo de aportar dosis elevadas de proteínas reguladoras del complemento funcionales y eliminar inhibidores solubles del complemento disfuncionales endógenos, anticuerpos antifactor H y factores inflamatorios/trombogénicos que participan en el daño endotelial e hiperagregación plaquetaria³.

La FDA y la EMA aprobaron ecuzumab como tratamiento de primera línea de SHUa. El ecuzumab es un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado recombinante que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, bloqueando la escisión en C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. La consecuencia de dicha acción es una reducción rápida y sostenida de la microangiopatía trombótica mediada por el complemento⁴.

Descripción del caso

Recién nacido varón de 38 semanas de gestación y 2.130 g ingresado en UCI neonatal por edemas ge-

neralizados tratados con perfusión de furosemida (1,5 mg/kg/hora) e hiperbilirrubinemia que no responde a triple fototerapia y seroalbúmina. Tras realizarse una exanguinotransfusión al segundo y tercer día de nacer, se observa empeoramiento del edema, hipertensión arterial mantenida con cifras de 140/98 mmHg administrándose hidralazina (hasta 0,2 mg/kg) y perfusión continua de labetalol (hasta 0,8 mg/kg/hora), elevación progresiva de los niveles de urea (de 62 a 146 mg/dL; valores referencia (VR):8-26 mg/dL) y creatinina (de 1,7 a 2,8 mg/dL; VR: 0,31-0,98 mg/dL) acompañado de trombocitopenia (de 60 a 25 10³/μL; VR:125- 450 10³/μL) ya existente al nacimiento (48 10³/ μL) y anemia hemolítica con presencia de esquistocitos y coombs directo negativo (la Hb pasa de 12,5g/dL a 7,8g/dL, y el Hto de 36% a 22,6%). A pesar del fallo renal agudo no se inicia diálisis peritoneal debido a diuresis entre 2,5-4,5 mg/kg/hora.

Al noveno día de nacimiento se administra plasma por hemólisis persistente. Se transfundieron concentrados de plaquetas en seis ocasiones y hematíes en tres. PCR de citomegalovirus y parvovirus B19 negativa. El estudio genético-molecular de la vía alternativa del complemento mostró resultados normales y confirmó ausencia de mutaciones en genes del factor H, I y MCP, así como en haplotipos de los genes CFH y MCP. Pese a ello y quedando pendiente el ADAMS 13, se diagnóstica SHUa por la sintomatología presentada y se inicia tratamiento con ecuzumab. Tras la primera dosis de 300 mg se observa una rápida respuesta en 48h al desaparecer la hemólisis y la tendencia a la trombopenia (la Hb se normaliza pasando de 8,5 a 12,4 g/dL y la cifra de plaquetas aumenta de 25 a 51 10³/μL), incrementándose el débito urinario y desapareciendo los edemas, pudiendo retirarse el tratamiento diurético. El descenso de los marcadores renales fue insidioso hasta alcanzar las 48h post-tratamiento a partir de las cuales pasó a ser rápido y sostenido. Mejoraron las cifras de creatinina (3,44 a 1,9 mg/dL) y urea (156 a 102 mg/dL). La LDH descendió de 1640 a 625 U/L (valores al 7º y 11º día de nacimiento respectivamente) (VR con 4 - 10 días de edad : 545-2000 U/L);VR con 10 días - 24 meses de edad: 180 - 430 U/L). Con la segunda dosis una semana más tarde se obtuvieron valores de urea de 55 mg/dL, creatinina de 0,84 mg/dL y LDH de 288 U/L. A partir de entonces el ecuzumab se administró cada 3 semanas con evolución favorable. Durante el tratamiento se asoció amoxicilina clavulánico como medida profiláctica frente al meningococo.

Comentario

El SHUa constituye una enfermedad grave, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad. A pesar de los espectaculares avances de estos últimos años, existe todavía un 30-40% de pacientes en los que se desconoce el gen o genes responsables de una posible susceptibilidad genética y en los que no se detecta la presencia de anticuerpos antifactor H, por lo que es posible que otros genes de complemento no analizados todavía puedan ampliar la lista de genes asociados con el SHUa.

El pronóstico del SHUa es sombrío pese al tratamiento intensivo recomendado con RP y medidas de soporte vital. Considerando las dificultades técnicas de la realización de RP en pacientes pediátricos (por el tamaño corporal), así como sus potenciales complicaciones, Josep M Campistol et al.³ en su documento de consenso recomiendan, ante una sospecha fundada de SHUa, el uso precoz de eculizumab como tratamiento de elección de primera línea en esta población, evitando la realización de RP.

Nuestro paciente presentaba la triada característica del SHUa por lo que se pautó RP con el que no obtuvo ninguna mejoría. Ante esta situación se inició eculizumab. Según ficha técnica⁴, en pacientes con SHUa pediátricos menores de 18 años, la pauta posológica de eculizumab se calcularía en función del peso corporal iniciando tratamiento a partir de los 5 kg. Hay descritos pocos casos de utilización de eculizumab en neonatos, además de éste^{5,6,7}. En todos los casos, la pauta de mantenimiento de 300 mg cada 3 semanas con eculizumab ha sido adecuada para regular el sistema de complemento y con ello la MAT. Dado a que los ensayos clínicos no recogen pacientes de estas características, estas experiencias nos pueden servir para considerar al eculizumab como una

posible terapia de primera línea en recién nacidos mientras se investigan otras opciones terapéuticas nuevas.

Bibliografía

1. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013;3:e003573. doi:10.1136/bmjopen-2013-003573.
2. Rodríguez de Córdoba S, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrología* 2011;2 Supl 1:58-65.
3. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2013;33 Supl 1:27-45.
4. Ficha técnica de eculizumab [internet]: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2012 [consultada 1 junio 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf.
5. Ariceta T, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, López-Trascasa M. Eculimab in the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Infants. *Am J Kidney Dis*. 2012 May; 59 (5): 707-10.
6. Besbas N, Gulhan B, Karpman D, Topaloglu R, Duzova A, Korkmaz E, Ozaltin F. Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jan; 28 (1): 155-8. doi: 10.1007/s00467-012-2296-4.
7. Michaux K, Bacchetta J, Javouhey E, Cochat P, Frémaux-Bacchi V, Sellier-Leclerc AL. Eculizumab in neonatal hemolytic uremic syndrome with homozygous factor H deficiency. *Pediatr Nephrol*. 2014 Dec; 29 (12): 2415-9. doi: 10.1007/s00467-014-2933-1.

Y. M. Alonso-Triana¹ y M. J. Perrino²

¹Servicio de Farmacia, Hospital de Alcañiz, Teruel. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: yalonsotriana@gmail.com
(YM. Alonso-Triana).

Recibido el 12 de julio de 2014; aceptado el 9 de abril de 2015.
DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.7768



Intoxicación por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diarrea

Vancomycin intoxication in a patient with inappropriate antidiuretic hormone syndrome and diarrhea

Resumen

La vancomicina es un antibiótico empleado en infecciones por bacterias gram-positivas con un modelo farmacocinético bicompartimental. Su monitorización ha permitido establecer rangos terapéuticos (10-20 mg/L) que evitan la nefrotoxicidad y la ototoxicidad debidas a niveles supratrapéuticos, así como la ineficacia y aparición de resistencias por niveles subterapéuticos. La nefrotoxicidad por vancomicina en monoterapia a dosis habitual según patógeno y regímenes típicos (dosis habitual: 15-20 mg/kg/12 h) es poco frecuente y generalmente reversible. Además, la monitorización de sus concentraciones plasmáticas permite lograr concentraciones en rango terapéutico que facilitan un uso seguro y efectivo del fármaco. La hipoperfusión renal puede producir daño prerrenal, provocando una elevación de los niveles de creatinina sérica, con la consiguiente disminución de la eliminación del antibiótico y nefrotoxicidad. Presentamos un caso de nefrotoxicidad no esperada por vancomicina en un paciente con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética paraneoplásico asociado.

PALABRAS CLAVE

Intoxicación; Vancomicina; Síndrome; Secreción; Inadecuada; Hormona; Antidiurética; Diarrea

Abstract

Vancomycin is an antibiotic used for infections by gram-positive bacteria with a two-compartment pharmacokinetic model. Its monitoring has an established therapeutic range (10-20 mg/L) to prevent nephrotoxicity and ototoxicity due to supratherapeutic levels, and inefficiency and development of resistance by subtherapeutic levels. Nephrotoxicity for vancomycin monotherapy at standard doses according to pathogen and typical regimens (usual dose: 15-20 mg/kg/12 h) is rare and usually reversible. Moreover, monitoring plasma concentrations allows to achieve concentrations within therapeutic range to allow safe and effective drug use. The renal hypoperfusion can cause pre-renal damage, resulting in elevated levels of serum creatinine, resulting in decreased antibiotic elimination and nephrotoxicity.

We report a case of unexpected vancomycin nephrotoxicity in a patient with syndrome inappropriate antidiuretic hormone secretion associated paraneoplastic.

KEYWORDS

Intoxication; Vancomycin; Syndrome; Secretion; Inadequate hormone; Antidiuretic; Diarrhea

Introducción

La vancomicina es un antibiótico glicopéptido bactericida empleado en infecciones por bacterias gram-positivas (incluidas *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus epidermidis* meticilin-resistentes)¹. Sigue un modelo farmacocinético bicompartimental, con una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 6-12 horas y un volumen de distribución de 0,4-1 L/kg².

El índice farmacocinético-farmacodinámico más útil para predecir la efectividad del tratamiento es AUC/CMI (área bajo la curva de concentración-tiempo/concentración mínima inhibitoria), sin embargo, al ser un índice que no siempre es posible calcular, se recomienda monitorizar concentraciones valle².

El European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) fija para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus epidermidis* la relación $AUC_{24}/CMI \geq 400$ para alcanzar concentraciones plasmáticas de vancomicina en rango terapéutico³ recomendando concentraciones valle de vancomicina superiores a 10 mg/L siempre y cuando $CMI = 1$ mg/L, o entre 15-20 mg/L para $CMI \geq 2$ mg/L^{1,4,5}.

Caso clínico

Varón de 82 años de edad que acude al Servicio de Urgencias por: disnea, aumento de expectoración y somnolencia. Como antecedentes personales relevantes presenta: hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular paroxística, síndrome Guillen-Barré y carcinoma epidermoide orofaríngeo T3N0M0 con Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH) paraneoplásico asociado, pendiente de inicio de radioterapia radical. Su tratamiento habitual consta de ácido acetilsalicílico 100 mg, lorazepam 1 mg, silodosina 8 mg y omeprazol 20 mg, todos ellos en única toma diaria; (tolvaptan suspendido tras último ingreso).

El paciente ingresa diagnosticado de neumonía bilobar por broncoaspiración asociada a hiponatremia hiposmolar (sodio: 101 meq/L (rango normalidad (R.N.) 135-145 meq/L), Osmolalidad 210 mOsm/kg (R.N. 280-

300 mOsm/kg). Presenta disfagia intensa y sangrado asociado a tumoración faríngea planificándose gastrostomía e iniciando nutrición parenteral por vía periférica, tratamiento antibiótico empírico con meropenem 1000 mg/8 h y reposición de natremia mediante sueroterapia (252 meq de sodio en 500 mL de suero salino fisiológico 0,9% cada 12 horas); posee función renal normal (MDRD-4 IDMS: > 60 ml/min/1,73m²).

A su ingreso en Medicina Interna, se objetiva mejoría clínica y analítica (sodio: 130 meq/L), y el Servicio de Nefrología valora SIADH paraneoplásico con buena respuesta a reposición natrémica mediante sueroterapia que se suspende. Se reinicia tratamiento a dosis bajas de tolvaptan para evitar corrección en exceso (7,5 mg/24 h) y posteriormente se aumenta a dosis habitual de 15 mg/24 h. Presenta síndrome febril sin foco claro, iniciándose tratamiento empírico con cefepime 2000 mg/12 h, vancomicina 1000 mg/12 h y oseltamivir 75 mg/12 h. Se solicitan hemocultivos que resultan positivos para *Streptococcus epidermidis* meticilin-resistente, sensible a vancomicina (CMI = 2 mg/L), por lo que se mantiene el tratamiento antibiótico considerando bacteriemia por catéter, que se retira. Se realiza ecocardiograma transtorácico descartando endocarditis. Posteriormente los hemocultivos son negativos.

Tres días después del inicio del tratamiento, se aumenta dosis de vancomicina a 1250 mg/12 h por persistencia de picos febriles, PCR: 9,6 mg/dL (R.N: 0,0-0,5 mg/dL) y procalcitonina: 4.01 mcg/L (R.N: 0,0-0,5 mcg/L). A los dos días se extraen nuevas concentraciones plasmáticas, siendo aún inferiores (8,4 µg/mL) (se valora la posibilidad de error en la extracción de la muestra o en la exactitud y precisión de la medida), por lo que se realiza estudio farmacocinético para la predicción de dosis mediante estimación bayesiana, utilizando el programa PKS® (Abbott Base Pharmacokinetic System, Abbott Diagnostics), calculando una $t_{1/2}$ de 6.4 h y realizando un incremento de dosis a 1000 mg/8 h.

Se añade metronidazol oral 500 mg/8 h al tratamiento debido a persistencia de diarrea por *Clostridium difficile*, y dos días después se objetiva empeoramiento de la función renal debido a pérdidas digestivas, provocando fallo pre-renal con hiponatremia (sodio: 115 meq/L), que preceden a la elevación de los niveles de creatinina hasta 2,46 mg/dL y elevación de concentraciones plasmáticas pre-dosis de vancomicina hasta 43,1 µg/mL, por lo que se suspende tratamiento. Se desarrolla fallo renal agudo y se alcanzan valores de creatinina de 5,07 mg/dL en los días posteriores a la suspensión del tratamiento con vancomicina intravenosa. Nueve días después de la suspensión, su eliminación sigue siendo muy lenta, con una $t_{1/2}$ de 132 h y alcanzándose una concentración plasmática de 25,5 µg/mL. No se alcanzan concentraciones por debajo del rango terapéutico hasta 15 días después de suspender el tratamiento antibiótico.

El Servicio de Nefrología suspende nutrición enteral para evitar favorecer la diarrea, y realiza nueva correc-

ción natrémica, mediante suspensión del tratamiento con tolvaptan, aumento de sueroterapia y forzado de diuresis (aproximadamente 3000 mL/día) para eliminar la vancomicina plasmática. Se administra vancomicina por gastrostomía, por persistencia de diarrea por *Clostridium difficile* a pesar de tratamiento con metronidazol oral. Posteriormente el paciente presenta hipertensión, con diuresis muy abundante y agua libre muy positiva produciendo situación de hipernatremia (sodio: 157 meq/L) a pesar de suspensión de tolvaptan, por ello se reducen sueros salinos para aumentar el agua libre. Además presenta acidosis metabólica que se corrige con bicarbonato, y alcalosis respiratoria realizándose radiografía de tórax por sospecha de derrame pleural izquierdo. Debido a persistencia de concentraciones plasmáticas elevadas de vancomicina e hipernatremia se reajusta sueroterapia y se añade desmopresina.

Finalmente se consigue resolución de la bacteriemia asociada a *Streptococcus epidermidis* meticilin-resistente, fórmula hematológica normal y afebril tras resolución de la intoxicación por vancomicina, resolución paulatina del episodio de diarrea, recuperación de la función renal y natremia, reintroduciéndose dieta enteral por gastrostomía y terapia radioterápica (36 sesiones), suspendiéndose metronidazol y vancomicina oral.

Comentario

La situación de insuficiencia renal aguda y la elevación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en nuestro paciente fue de etiología multifactorial, como resultado del tratamiento con tolvaptan (15 mg/24 h) que produce un aumento de la excreción de agua libre, y que habría coincidido con la situación pierde-sal, depleción de volumen por diarrea y reducción de la síntesis paraneoplásica de ADH. Este conjunto de factores podrían haber aumentado las concentraciones plasmáticas de vancomicina hasta valores tóxicos, produciendo deterioro de la función renal.

La nefrotoxicidad por vancomicina se debe al aumento de la proliferación de las células epiteliales del túbulo proximal renal, mediante estimulación del consumo de oxígeno y aumento de ATP, actuando como estimulante oxidativo de la fosforilación y produciendo necrosis del túbulo proximal por estrés oxidativo². Además, afecta a la región medular de la nefrona destruyendo los glomérulos⁶.

Normalmente la nefrotoxicidad por vancomicina en monoterapia con dosis y regímenes habituales según patógeno y localización de la infección es poco frecuente y generalmente reversible, aunque concentraciones superiores a 10 mg/L se asocian a un mayor riesgo^{2,7}, no relacionándose con concentraciones máximas. Además, la hipoperfusión renal puede producir daño pre-renal, produciendo elevación de los niveles de creatinina sérica².

Pacientes complejos, como es nuestro caso, necesitan un estrecho control y monitorización frecuente de con-

centraciones plasmáticas de vancomicina, que puedan anticipar el aumento de su concentración y posterior alteración de la función renal.

Agradecimientos

Cecilia Manzanares Secades. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España).

Bibliografía

1. Moellering RC Jr. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 (suppl 1):S3-4.
2. American Society of Health-System Pharmacists. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:82-98.
3. Fernández de Gatta Mdel M, Santos Buelga D, Sánchez Navarro A, Domínguez-Gil A, García MJ. Vancomycin dosage optimization in patients with malignant haematological disease by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(4):273-80.
4. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 (suppl 1):S35-9.
5. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med.* 2006; 119 (6, suppl 1):S37-44.
6. Le Moyec L, Racine S, Le Toumelin P, et al. Aminoglycoside and glycopeptide renal toxicity in intensive care patients studied by proton magnetic resonance spectroscopy of urine. *Crit Care Med.* 2002; 30:1242-5.
7. Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, et al. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer.* 1998; 83:2597-607.

Patricia Hidalgo-Collazos¹, Cristina López González-Cobos², Paula Arrabal-Durán³ y María Sanjurjo-Sáez⁴

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Segovia. Segovia. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ⁴Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Responsable del Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, (España).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: phidalgocollazos@gmail.com
(Patricia Hidalgo-Collazos).

Recibido el 19 de septiembre de 2014; aceptado el 27 de abril de 2015.
DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.8095



Usos del micofenolato de mofetilo en condiciones distintas de las autorizadas: nefritis lúpica

Off-label uses of mycophenolate mofetil: lupus nephritis

Sr. Director:

Tal y como definieron García-Sabina A, *et al.*¹, el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas en sus fichas técnicas (indicaciones off-label) es común en la práctica clínica hospitalaria. Dentro del listado analizado por estos autores, merece una mención especial el micofenolato de mofetilo (MMF), profármaco del ácido micofenólico (AMF), ya que ha ascendido en los últimos años en la búsqueda de su lugar dentro del arsenal terapéutico, como agente inmunosupresor ahorrador de corticosteroides.

La indicación aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS) es la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático, en combinación con ciclosporina y corticosteroides². Sin embargo, la realidad clínica pone de manifiesto que este fármaco se está utilizando en indicaciones no autorizadas en ficha técnica, por extensión de las indicaciones de un fármaco a otras «relacionadas» con las aprobadas en su ficha técnica.

El acceso al MMF y al AMF en estos casos está regulado por el Real Decreto 1015/2009³ que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, como el uso de medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas. Dentro de este procedimiento, juegan un papel muy importante las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, ya que deben valorar la evidencia científica que apoye el uso de los fármacos.

Se deben definir los criterios de uso, pues si éste constituye una alternativa terapéutica más eficaz y/o segura, puede ser de elección, independientemente de que su uso esté o no recogido en su ficha técnica. En cualquier caso, el uso fuera de ficha técnica de medicamentos exige disponer de una mínima evidencia científica que avale su uso¹.

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo sobre un grupo de 109 pacientes mayores de edad, que

recibieron al menos una dosis de MMF ó AMF entre el año 2003 y 2013. Se consultaron las historias clínicas proporcionadas por el *Servei d'Atenció Primària Barcelonès Nord i Maresme* a través del programa informático de historia clínica compartida y receta electrónica (e-Cap), y se registraron los resultados en una tabla Excel. Se evaluó la prevalencia del uso off label de MMF y AMF. A partir de los resultados obtenidos, se realizó una revisión bibliográfica con la patología más prevalente (Nefritis Lúpica), consultando Uptodate, Pubmed, Trip Data Base, Cochrane Plus, y el portal de la *American College of Rheumatology (ACR)*.

La evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad del uso del AMF y MMF en indicaciones no aprobadas es limitada. Las guías de la ACR referentes a Nefritis Lúpica publicadas en 1999 no incluían en su esquema terapéutico el MMF. El tratamiento de la NL había estado limitado hasta entonces a la utilización de dosis altas de corticosteroides en combinación con dos inmunosupresores: Ciclofosfamida (CF) en la fase de inducción, y Azatioprina en la fase de mantenimiento. Los efectos adversos de la CF (infecciones, infertilidad, neoplasias, entre otros) llevaron a la búsqueda de alternativas terapéuticas, como el MMF.

La ACR, en base a los datos los ensayos clínicos y metaanálisis publicados hasta el momento, y según las clases histológicas definidas en 2003 por la Sociedad Internacional de Nefrología y Patología renal, determinó en 2012 nuevos esquemas terapéuticos que posicionan el MMF en un lugar alto de eficacia/seguridad⁴.

Los objetivos del tratamiento de la NL, que afecta aproximadamente al 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, son lograr una remisión completa de la enfermedad, mantener la función renal, reducir la incidencia de exacerbaciones, controlar la proteinuria y factores de riesgo cardiovascular, evaluar y maximizar la adherencia terapéutica, realizar farmacovigilancia de los medicamentos administrados y evaluar el riesgo de infecciones⁴.

Actualmente existen 4 revisiones sistemáticas y 6 metaanálisis recogidos en el Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Nefrología⁵, que combinan y resumen los resultados de los estudios en los que se han comparado CF y Azatioprina con MMF, y que demuestran que el MMF presenta un mejor perfil de efectos secundarios con una menor incidencia de leucopenia y de amenorrea.

En fase de inducción, los primeros ensayos clínicos demostraron superioridad estadística del MMF en eficacia,

pero los resultados no fueron consistentes por la heterogeneidad del diseño y el reducido tamaño de muestra. Por ello, se realizó el estudio ALMS (año 2009)⁶, el mayor hasta la fecha con 370 pacientes incluidos, que ha dado lugar a que en los metanálisis más recientes se concluya que el MMF es similar en términos de eficacia a la CF en la fase de inducción, con un mejor perfil de seguridad. Por ello MMF es actualmente prescrito como tratamiento de primera línea, especialmente en edad fértil⁵.

En la fase de mantenimiento, los estudios MANTAIN (año 2010)⁷ y ALMS (año 2011)⁸, demostraron equivalencia y superioridad respectivamente del MMF vs. Azathioprina, aunque no se han realizado aún metaanálisis que puedan reforzar estos resultados⁵.

La dosis óptima de MMF ó AMF para los regímenes de inducción y mantenimiento, la duración total del tratamiento, la utilidad de la monitorización y el uso del MMF en combinación con otros inmunosupresores, son áreas de investigación que permitirán definir la forma de utilizar el MMF para el tratamiento de la NL. El uso de fármacos no autorizados en enfermedades autoinmunes se entiende como un eslabón de la cadena asistencial, dando lugar al desarrollo de competencias del farmacéutico hospitalario. El farmacéutico hospitalario y el médico prescriptor deben trabajar conjuntamente en la búsqueda de la máxima evidencia y en la protocolización activa, con el fin de conseguir la máxima eficacia al menor riesgo.

Bibliografía

- García-Sabina A, Rabuñal-Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011; 35(5): 264-277.
 - AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características de Myfortic® [citado 20-09-2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66140/FT_66140.pdf.
 - España. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, núm.174, 20 de Julio de 2009.
 - Hahn B, McMahon M, Wilkinson A, Wallace D, Daikh D, Fitzgerald D, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Junio 2012*; 64(6): 797-808.
 - Diagnóstico y tratamiento de la Nefritis Lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología* 2012; 32 Supl 1: 1-35.
 - Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5): 1103-1112.
 - Hossiau FA, Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: Results from the MANTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083-2089.
 - Doodley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886-1895.
- B. Fernández-García¹, V. Martínez-Santana¹, L. Ortega-Valín² e I. Torre-Lloverás¹
- ¹Servicio de Farmacia. *Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Barcelona.*
²Servicio de Farmacia. *Complejo Asistencial Universitario de León, León (España).*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: vmartinez1@hotmail.com
 (Virginia Martínez Santana).
- Recibido el 29 de septiembre de 2014; aceptado el 15 de junio de 2015.
 DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.8135



Impacto de la crisis económica en la actividad de un comité ético de investigación clínica; respuesta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios

Impact of the economic crisis on the activity of a clinical research ethics committee; response from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices

Sr. Director:

Hemos leído con interés el artículo escrito por *Redondo Capafons* et al. sobre el impacto de la crisis económica en la actividad de un Comité Ético de Investigación Clínica. Creemos oportuno puntualizar algunos aspectos relacionados con las normativas vigentes que dicho artículo no recoge, con el fin de completar ciertos aspectos de la discusión.

En el estudio se comparan dos períodos: precrisis (2003-2007) y crisis (2008-2012). Durante el segundo período los estudios observacionales (EO) evaluados por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) duplicaron su número, manteniéndose e incluso incrementándose la actividad del mismo a pesar de una marcada disminución de ensayos clínicos. Los autores sostienen como las causas más probables de este aumento, la sencillez y coste de los EO desde el punto de vista logístico y económico y la labor formativa y asesora del CEIC sobre los investigadores para someter los proyectos a consideración del mismo¹.

Siendo conscientes de los problemas que puede entrañar la generalización de los resultados a partir de la actividad de un único CEIC, pensamos que la hipótesis de un mayor sometimiento de EO a la consideración del CEIC podría deberse a dos causas: 1) el aumento del número de estudios que se someten al dictamen de un CEIC por labor formativa y asesora del CEIC, como indican los autores y 2) la incorporación a la actividad del CEIC de estudios que previamente no se sometían al dictamen del CEIC con motivo de un cambio en la legislación.

Respecto a la primera posible causa, durante el período precrisis se enviaban al CEIC el 99% de los EO que la normativa exigía que fuesen evaluados por un CEIC².

Dado el estrecho margen de mejora, no parece que un aumento del cumplimiento de la normativa (por labor formativa y asesora del CEIC u otras causas) en el período de crisis explique totalmente el incremento de la actividad observada en el CEIC.

Respecto a la segunda posible causa, cabe destacar que coincidiendo con el período de crisis, se publicó la Orden SAS 3470/2009 y a partir de ese momento fue obligatoria la clasificación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de todos los estudios observacionales que recogen información sobre medicamentos. Además se estableció que el dictamen favorable de un CEIC, fuese un requisito obligado para los estudios EPA, pero también para los estudios que recogen información sobre medicamentos, pero éstos no son objeto de estudio (categoría No-EPA)³. Es posible que con motivo de este cambio legislativo, los EO de categoría NO-EPA que no habían sido objeto de regulación previa y que probablemente no se sometían a la evaluación de un CEIC, se incorporasen a la actividad del CEIC a partir de ese momento.

Por último, la disminución de las fuentes de financiación públicas durante la crisis ha afectado a los fondos disponibles para la realización de cualquier tipo de investigación biomédica. Sin embargo, el número absoluto de ensayos clínicos autorizados en España ha permanecido estable con pequeñas fluctuaciones durante la crisis y el número de EO clasificados ha aumentado (Figura 1). Una explicación posible para ello sería el reemplazo de la fuente de financiación pública por fuentes de financiación privadas tal y como observan *Redondo Capafons* et al en su artículo¹. Por otra parte, desconocemos el número de estudios multicéntricos llevados a cabo en el período de crisis, y que podrían influir en la actividad del CEIC.

En conclusión, pensamos que la explicación más factible para explicar gran parte del aumento de la actividad del CEIC durante el período de crisis, más allá del menor costo que supone el desarrollo de EO, puede ser el efecto que la normativa publicada en 2009 tuvo en la incorporación a la actividad del CEIC de estudios que previamente no se sometían la evaluación alguna (en especial estudios No-EPA). Por otra parte es previsible que en un futuro se observe una disminución en la actividad del CEIC con motivo de la publicación del Real Decreto

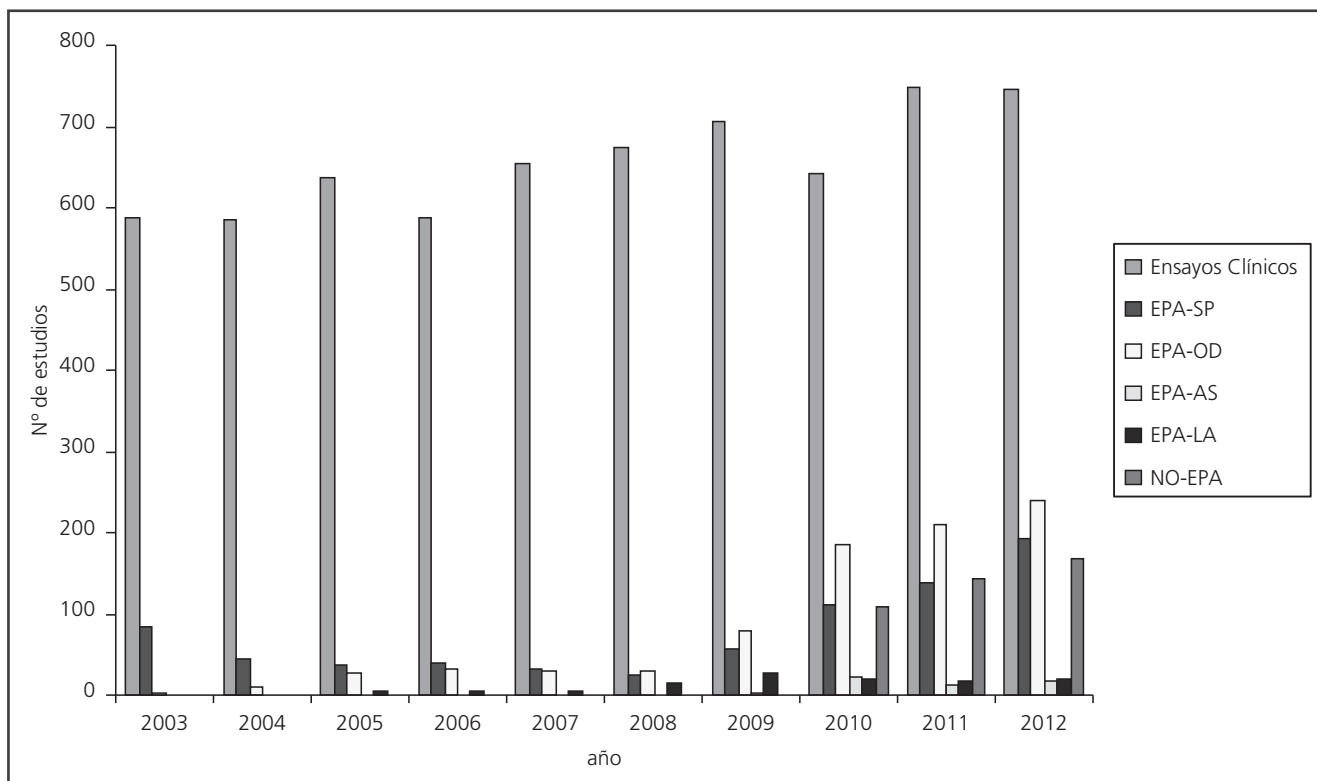


Figura 1. Número absoluto de ensayos clínicos autorizados y estudios observacionales clasificados por la AEMPS durante el período 2003-2012.

577/2013, que establece la evaluación de los aspectos éticos por un solo CEIC y el reconocimiento del dictamen por el resto de CEIC, evitándose la reevaluación (duplicación de tareas) de estudios⁴.

Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

Abreviaturas

EPA-SP: Estudio posautorización observacional con medicamentos, de seguimiento prospectivo.

EPA-AS: Estudio posautorización observacional con medicamentos, de seguimiento prospectivo, financiado con fondos públicos o promovidos por la Administración sanitaria.

EPA-LA: Estudio posautorización observacional con medicamentos, de seguimiento prospectivo, requerido por una autoridad competente como condición a la autorización de un medicamento.

EPA-OD: Estudio posautorización observacional con medicamentos, con otros diseños (transversal, retrospectivo).

No-EPA: Estudio observacional no posautorización.

Bibliografía

1. Redondo Capafons S, Arcenilla P, Giménez N, March López P, Soriano L, Pla R, et al. Impacto de la crisis económica en la actividad de un comité ético de investigación clínica. *Farm Hosp.* 2014; 38 (6): 454-60.
2. De la Fuente Honrubia C, Macías Saint-Gerons D, Vargas Castrillón E, de Abajo Iglesias F. Estudios posautorización de tipo observacional en España: impacto de la regulación del año 2002. *Med Clin (Barc).* 2010;18;135 (9):423-7
3. De la Fuente Honrubia C, Macías Saint-Gerons D, Montero Corominas D. ¿Es necesario modificar la normativa sobre investigaciones médicas en las que los medicamentos no son objetivo de estudio?. Respuesta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Med Clin (Barc).* 2012; 138 (12): 545-48.
4. Vicente Sánchez MP, González Bermejo D, Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C. Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España. *Farm Hosp.* 2013; 37(6):530-33.

Diana González Bermejo, Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia y Dolores Montero Corominas

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: dgonzalezb@aemps.es
(Diana González Bermejo).

Recibido el 13 de abril de 2015; aceptado el 19 de abril de 2015.
DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.9094