



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 40. Número 2. Marzo-Abril 2016

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

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

Originales

- 63 Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica**
Vicente Arocas Casañ, Jaime Mateo Carmona, Olga García Molina, M.ª Angeles Fernández de Palencia Espinosa, M.ª José Blázquez Álvarez, M.ª Amelia de la Rubia Nieto y Jesús del Río García
- 79 Evaluación de la calidad del etiquetado de muestras para investigación clínica**
Pablo Pérez-Huertas, María Tordera-Baviera, Concepción Martínez-Nieto, Natalia Benito-Zazo, Ana García-Robles y José Luis Poveda-Andrés
- 90 Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR**
Rocío Jiménez Galán, Inés María Montes Escalante y Ramón Morillo Verdugo
- 102 Uso de los sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia**
María Forte Pérez-Minayo, Eva Castillo Bazán, Marta Hernández Segurado, María Ángeles Arias Moya, Paloma Pelegrín Torres y Francisco Javier Bécares Martínez
- 118 Diseño de un aplicativo para el registro de implantes, gestión de alertas e incidentes relacionados con productos sanitarios como herramienta para el responsable de vigilancia de productos sanitarios**
Juan Francisco Márquez-Peiró, Marisa Gaspar-Carreño, José Jiménez-Torres y Juan Selva-Otaolaurruchi

Artículo de opinión

- 124 Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades**
Silvia Valero García, Eduardo López Briz, Nieves Vila Clérigues y Jose Luis Poveda Andrés

Cartas al director

- 131 Elaboración de una fórmula magistral de Piridoxina para el tratamiento de la epilepsia dependiente de piridoxina en un paciente pediátrico**
Alejandro Leganés-Ramos, E. A. Álvaro-Alonso, A. M. Martín de Rosales-Cabrera y M. Pérez-Encinas
- 134 Toxicidad hepática en paciente con cáncer de mama metastásico HER-2(+) en tratamiento con capecitabina y lapatinib**
Eliá Romero Carreño, José Antonio Marcos Rodríguez, Sara Santana Martínez y Luis de la Cruz Merino
- 137 Anemia perniciosa en paciente joven: ¿cuál es la mejor vía de administración de la vitamina B12?**
Cristóbal Gallego Muñoz y María Victoria Manzano Martín

In Memoriam

- 139 Roberto Marín Gil (1979-2016)**





Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Directora

Dra. 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
(Sant Joan d'Alacant)*
jsanz@umh.es

Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

Dña. Ana Lozano Blázquez

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

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

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

Cuadro estadísticas SJR

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

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



Dirección postal

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

Soporte editorial

Grupo Aula Médica
Isabel Colbrand, 10, 5ª planta, nave 140
28050 Madrid (España)

Contacto principal

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

Contacto de soporte

Responsable editorial
Teléfono: 913 446 554
Fax: 913 446 586
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

Tesorero

D. Javier García Pellicer

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufrategui

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nugal Fernández

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Vocal de Residentes

D. Manuel Soria Soto



Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

Dra. 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
(Sant Joan d'Alacant)
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 (Pennsylvania) - Estados Unidos*

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

Comité científico

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

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

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

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

William Thornhill
*Evelina London Children's Hospital
Londres*

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

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

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

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

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

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

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

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

Tipos y extensión de los artículos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Extensión orientativa de los artículos

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

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

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

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

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

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

Guías para la publicación de diseños específicos

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

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

Adherencia a recomendaciones éticas

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

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

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

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

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

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

Primer documento

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

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

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Segundo documento (cuerpo del artículo)

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

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

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

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

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

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

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

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

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

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

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

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

Figuras

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

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

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

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

5. Capítulo de libro:

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

6. *Informe científico o técnico:*

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

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

7. *Tesis doctoral:*

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

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

8. *Documentos legales:*

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

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

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

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

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

Monografía en Internet:

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

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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 40. Número 2.
Marzo-Abril 2016

Originales

- 63 Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica
Vicente Arocas Casañ, Jaime Mateo Carmona, Olga García Molina, M.ª Ángeles Fernández de Palencia Espinosa, M.ª José Blázquez Álvarez, M.ª Amelia de la Rubia Nieto y Jesús del Río García
- 79 Evaluación de la calidad del etiquetado de muestras para investigación clínica
Pablo Pérez-Huertas, María Tordera-Baviera, Concepción Martínez-Nieto, Natalia Benito-Zazo, Ana García-Robles y José Luis Poveda-Andrés
- 90 Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR
Rocío Jiménez Galán, Inés María Montes Escalante y Ramón Morillo Verdugo
- 102 Uso de los sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia
María Forte Pérez-Minayo, Eva Castillo Bazán, Marta Hernández Segurado, María Ángeles Arias Moya, Paloma Pelegrín Torres y Francisco Javier Bécares Martínez
- 118 Diseño de un aplicativo para el registro de implantes, gestión de alertas e incidentes relacionados con productos sanitarios como herramienta para el responsable de vigilancia de productos sanitarios
Juan Francisco Márquez-Peiró, Mariña Gaspar-Carreño, José Jiménez-Torres y Juan Selva-Otaolaurruchi.

Artículo de opinión

- 124 Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades
Silvia Valero García, Eduardo López Briz, Nieves Vila Clérigues y José Luis Poveda Andrés

Cartas al director

- 131 Elaboración de una fórmula magistral de Piridoxina para el tratamiento de la epilepsia dependiente de piridoxina en un paciente pediátrico
Alejandro Leganés-Ramos, E. A. Álvaro-Alonso, A. M. Martín de Rosales-Cabrera y M. Pérez-Encinas
- 134 Toxicidad hepática en paciente con cáncer de mama metastásico HER-2(+) en tratamiento con capecitabina y lapatinib
Elia Romero Carreño, José Antonio Marcos Rodríguez, Sara Santana Martínez y Luis de la Cruz Merino

Sumario *(cont.)*

Volumen 40. Número 2.
Marzo-Abril 2016

137 Anemia perniciosa en paciente joven: ¿cuál es la mejor vía de administración de la vitamina B12?

Cristóbal Gallego Muñoz y María Victoria Manzano Martín

In Memoriam

139 Roberto Marín Gil (1979-2016)



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 40. Number 2.
March-April 2016

Originals

- 63 Off-label prescription of drugs at hospital
Vicente Arocas Casañ, Jaime Mateo Carmona, Olga García Molina, M.ª Ángeles Fernández de Palencia Espinosa, M.ª José Blázquez Álvarez, M.ª Amelia de la Rubia Nieto and Jesús del Río García
- 79 Assessment of the quality of sample labelling for clinical research
Pablo Pérez-Huertas, María Tordera-Baviera, Concepción Martínez-Nieto, Natalia Benito-Zazo, Ana García-Robles and José Luis Poveda-Andrés
- 90 Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. INCOFAR Project
Rocío Jiménez Galán, Inés María Montes Escalante and Ramón Morillo Verdugo
- 102 Use of closed systems in the Hospital Pharmacy
María Forte Pérez-Minayo, Eva Castillo Bazán, Marta Hernández Segurado, María Ángeles Arias Moya, Paloma Pelegrín Torres and Francisco Javier Bécares Martínez
- 118 Design of a computer program for the registration of implantable medical device, field safety corrective action and adverse events, as a tool for medical device surveillance
Juan Francisco Márquez-Peiró, Marisa Gaspar-Carreño, José Jiménez-Torres and Juan Selva-Otaolaurruchi .

Opinion article

- 124 Hazardous drugs: new challenges, new opportunities
Silvia Valero García, Eduardo López Briz, Nieves Vila Clérigues and José Luis Poveda Andrés

Letters to the editor

- 131 Oral formulation of pyridoxine for the treatment of pyridoxine-dependent epilepsy in a paediatric patient
Alejandro Leganés-Ramos, E. A. Álvaro-Alonso, A. M. Martín de Rosales-Cabrera and M. Pérez-Encinas
- 134 Hepatic toxicity in HER-2(+) breast cancer patient under treatment with capecitabine and lapatinib
Elia Romero Carreño, José Antonio Marcos Rodríguez, Sara Santana Martínez and Luis de la Cruz Merino

Contents *(cont.)*

Volume 40. Number 2.
March-April 2016

137 Pernicious anaemia in a young patient: what is the best route of administration of vitamin B12?

Cristóbal Gallego Muñoz and María Victoria Manzano Martín

In Memoriam

139 Roberto Marín Gil (1979-2016)

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, et al. Off-label prescription of drugs at hospital. Farm Hosp. 2016;40(2):63-78.
- Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, et al. Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica. Farm Hosp. 2016;40(2):63-78.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Off-label prescription of drugs at hospital**Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica**

Vicente Arocas Casañ¹, Jaime Mateo Carmona¹, Olga García Molina¹,
M.^a Ángeles Fernández de Palencia Espinosa¹, M.^a José Blázquez Álvarez¹,
M.^a Amelia de la Rubia Nieto¹ and Jesús del Río García²

¹Pharmacy Unit, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Pharmacology Section, Universidad de Murcia.

Abstract

Objectives: To develop a procedure for management of off-label medications, and to analyze the treatments, indications, and hospital units which will request them more frequently, as well as which variables will have an impact on the authorization decision, and its economic impact.

Methods: A procedure was designed where clinicians would complete request forms and the Hospital Unit would prepare reports assessing their efficacy, safety, convenience, and cost. The request forms for the past five years were analyzed.

Results: A total of 834 applications were received, and 88.1% of these were accepted. The authorization rates were higher for Paediatric Units (95.7% vs. 86.6%; $p < 0.05$). The reasons for considering prescriptions as off-label were: different indication (73.2%), different combination (10.2%), different line of treatment (8.6%) and different age (8%). A 73.4% of requests were for antineoplastic drugs, and the most frequently prescribed were rituximab (120) and bevacizumab (103). The quality of evidence supporting the prescriptions was moderate-low, though no direct relationship with the likelihood of approval was demonstrated ($p = 0.413$). The cost of the approved medications was 8,567,537 €, and the theoretical savings for those drugs rejected was of 2,268,642 €. There was a statistically significant decrease in the authorization rate ($p < 0.05$, Student's t test) when spending increased.

Conclusions: The responsibility for assessing off-label prescriptions has fallen on the Pharmacy Unit. It has not been demonstrated that the quality of evidence represents a decisive variable for approval of treatment; on the other hand, age and cost have demonstrated a significant impact.

Resumen

Objetivos: Desarrollar un proceso de gestión de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica y analizar los tratamientos, indicaciones y unidades clínicas que los solicitan, qué variables influyen en la decisión de autorización y su impacto económico.

Métodos: Se diseñó un procedimiento según el cual los clínicos cumplimentarían las solicitudes, el Servicio de Farmacia redactaría los informes valorando su eficacia, seguridad, conveniencia y coste, y la dirección médica tomaría la decisión de aceptar o no su uso. Se analizaron las solicitudes de los últimos cinco años.

Resultados: Se recibieron 834 solicitudes, autorizándose el 88,1%. Las tasas de autorización fueron mayores para los Servicios Pediátricos (95,7% frente a 86,6%; $p < 0,05$). Las razones por las que las prescripciones se consideraron fuera de ficha técnica fueron: diferente indicación (73,2%), combinación diferente (10,2%), línea diferente (8,6%) y edad diferente (8%). El 73,4% de las solicitudes fueron de antineoplásicos, siendo rituximab (120) y bevacizumab (103) los más prescritos. La calidad de la evidencia que avalaba las prescripciones fue moderada-baja, aunque sin demostrar relación directa con la probabilidad de aprobación ($p = 0,413$). El coste de los medicamentos aprobados fue de 8.567.537 € y el ahorro teórico de los denegados 2.268.642 €. El porcentaje de autorización disminuyó según aumentó el gasto de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$, test t de Student).

Conclusiones: La responsabilidad de evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica ha recaído en los Servicios de Farmacia. La calidad de la evidencia no ha demostrado ser una variable decisiva para la aprobación de los tratamientos. En cambio, la edad y el coste sí que han demostrado influir significativamente.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicentearocas@hotmail.com (Vicente Arocas Casañ).

Recibido el 14 de mayo de 2015; aceptado el 9 de diciembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9268



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

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

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

KEYWORDS

Off-Label Use; Medication prescriptions; Compassionate Use Trials

Farm Hosp. 2016;40(2):63-78

Contribution to scientific literature

This is the most complete series on off-label prescription of drugs. Unlike other previous publications, all age groups and medical specialties have been included.

Our experience can encourage a higher number of Pharmacy Units to get involved in processes targeted to drive pharmacotherapy based on evidence, as suggested by Initiative 2020 from the Spanish Society of Hospital Pharmacy.

Introduction

Royal Decree 1015/2009, dated June, 19th, which regulates medication availability under special situations, establishes the access in Spain to off-label medications¹.

Off-label use occurs in all medical specialties, but it is more frequent in those with a lower likelihood of patient inclusion in clinical trials (Paediatrics, Psychiatry, Obstetrics-Gynaecology)^{2,3}. In an American study, 21% of the prescriptions for the 160 most widely used medications were off-label⁴. In Paediatrics, this has been observed in up to 80%^{5,6} of cases, in Oncology, in up to 50%⁷⁻¹¹, and in Psychiatry, in up to 76%^{12,13}. The majority presented little or no scientific evidence to support them¹⁴. There are few studies in Spain, and 22.3% off-label prescriptions have been observed in a recent publication¹⁵.

Until the approval of RD 1015/2009, the procedure to use off-label medications was clear and uniform; the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices was responsible for authorizing the use of medications for Compassionate Use¹⁶⁻¹⁸.

Since the enforcement of RD 1015/2009, this responsibility has been transferred to the equivalent committees or bodies in each autonomous community, and the adaptation process initiated has led to the loss of this uniformity^{19,20}.

In our community, until 2013 there was no regional committee that could take responsibility for this new situation; therefore, each hospital had to design their own procedure of action²¹.

The **main objective** of this Project was to develop a procedure for management of medications prescribed off-label in the hospital setting, in order to adapt to RD 1015/2009 and, at the same time, to meet the Objective 2.3 from Initiative 2020 of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH): *The Pharmacy Unit will be actively involved in programs with the objective of treating patients with pharmacotherapy based on evidence*²².

PALABRAS CLAVE

Usos fuera de lo indicado; Prescripciones de medicamentos; Ensayos de uso compasivo

Farm Hosp. 2016;40(2):63-78

As **secondary objectives**, first we intended to analyze which the most common treatments and indications were, and the clinical units which requested them more frequently; secondly, to research which variables of patients or treatments had an impact on the decision of authorization for a drug; and finally, which was the economic impact of the authorized drugs, and the theoretical spending represented by the use of the rejected drugs.

Methods

In order to adapt to RD 1015/2009, a Standard Operating Procedure (SOP) was designed, based on the one designed by the GENESIS Group (Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs) from the SEFH²³. This SOP was approved by the Pharmacy & Therapeutics Committee (PTC) and Medical Management of the hospital, which accepted the responsibility for authorizing treatments, with technical support by the Area of Medication and Selection of Drugs (AMSD) from the Pharmacy Unit.

According to this SOP, the clinician should complete a request form with identity data, previous treatments, alternative treatments, and reasons justifying the requested treatment, attaching any bibliographic references available.

The AMSD would have seven days to prepare an evaluation report, with a study of the efficacy, safety, convenience and cost of the treatment requested and its alternative options, according to the specific situation of the patient, with a proposal for approval or rejection by the Hospital Management.

This analysis includes the individualized requests received during the past five years, from October, 1st, 2009 until September, 30th, 2014, both for hospitalized patients and outpatients.

The study did not include those treatments subject to off-label protocols from the time of their approval by the hospital PTC, as well as individualized off-label treatments from the time of receiving the indication by Regulatory Agencies. The request forms received were reviewed for this analysis, as well as the individualized evaluation reports prepared by the AMSD of the Pharmacy Unit, and the clinical records whenever it was necessary.

The authorization rate of treatments was considered as the primary variable, and was analyzed based on patients' demographic data (age and gender), the requesting clinical department, the drug or combination

of drugs, the indication for which the treatment was requested, the reason to consider treatment as off-label, the evidence regarding efficacy and safety available at the time of writing the report, and the cost of treatment.

The causes for treatments to be considered off-label were divided into four groups:

1. **Indication not approved at the Product Specifications (PS).** When the specific condition requested did not coincide with the one described in the PS.
2. **Indication not approved for the patient's age.** When the patient did not fall into the specific age group targeted by the treatment, according to the indication described in the PS, or when this age group had been explicitly excluded.
3. **Indication for a line of treatment different to the one approved in the PS.** When a specific line of treatment was stated in the PS, which did not coincide with the line requested.
4. **Prescription within a combination of drugs different to the one approved in the PS.** When a specific combination of drugs was stated in the PS, which did not coincide with the one requested.

Evidence was classified according to the GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), into High, Moderate, Low, and Very Low Evidence²⁴.

- **High Evidence:** meta-analysis, randomized clinical trial, systematic review of randomized clinical trials.
- **Moderate Evidence:** controlled clinical trials well designed but not randomized, randomized clinical trials in another line of treatment which could be extrapolated, randomized clinical trials in another population which could be extrapolated, studies of cohorts or cases and high quality controls and multicenter.
- **Low Evidence:** studies of cohorts or cases and controls, multiple series compared over time.
- **Very Low Evidence:** series of cases, experts' opinion.

In order to calculate the cost, the duration of treatment was considered according to the studies available and the cost of acquisition by the hospital. For durations over 12 months, the estimation was exclusively for the cost of the first year. The real price of acquisition by the hospital (selling price – discounts + VAT) was used for calculation. Other direct medical costs associated were not quantified, such as administrative costs, and hospital stays; indirect costs were not quantified either, though all of these were taken into account in a qualitative manner for decision making.

The SPSS Program for Windows, version 19.0, was used for data analysis. The statistical relationship between scientific evidence and the decision by the Hospital Medical Management, and the relationship between the authorization rate between clinical units for adults and paediatrics, were calculated through χ^2 's Test². The relationship between cost and Hospital Medical Man-

agement decisions was calculated through Student's t test. The statistically significant value was $p < 0.05$, and the Bonferroni Correction was used to adjust the alpha level, preventing false positive results. For this aim, $p < 0.05/\text{number of comparisons}$ was taken as statistically significant.

Results

The SOP designed was widely followed at hospital, and 834 individualized requests for off-label treatments were received during the period of the study. Out of these, 88.1% were authorized. 51.3% of them were for male patients. The median age of patients was 50 years (Table 1).

Regarding the reason that led to the treatment being considered off-label, the majority of requests (73.2%) were due to indication not approved in the PS, and 87.5% of these were authorized. When the request was conducted because the age of the patient was different to the one in the Product Specifications (8% of requests), 100% of requests were authorized. The lowest rate of authorizations was for those requests for treatment in a different line to the one authorized (8.6% of requests, and 75% of authorizations) (Table 2).

Regarding the level of evidence available at the time of the request, Table 3 sums up its distribution. The levels of evidence were compared regarding the decisions for authorization or rejection, and no significant differences were observed ($p = 0.413$, chi-squared test²).

The distribution of medications requested was conducted according to the ATC classification (Table 4). It was observed that the most requested group of medications were antineoplastic, with 73.4% (612). The drugs with the highest number of requests were: rituximab (120), bevacizumab (103), and bendamustine (65) (Figure 1).

The most repeated indications were glioma (72), B cell lymphoma (46) and epithelial ovarian cancer (33). The most frequent indications appear on Table 5, with their respective decision by the Medical Management.

83% of the requests came from clinical units for adults, and 17% from Paediatrics. The distribution of requests in terms of clinical units appears on Tables 6 and 7.

The authorization rate for requests in the paediatric units (95.7%) was higher than in the units for adults (86.6%) ($p < 0.05$, chi-squared test²).

The theoretical cost represented by the approved medications was calculated, and it reached a total amount of 8,567,537 €. The total expense in Pharmacy during the period of the study (October, 2009 to September, 2014) added up to 250,702,423 €. Therefore, the expense in off-label drugs represented 3.42% of the total expense in Pharmacy. The median cost per patient was 8,544 € [1,970, 16,101]. It was observed that treatments with costs between 0 and 1,000 € were authorized in 96.8%

Table 1. Characteristics of requests

Age	Median	[P ₂₅ , P ₇₅]	Range
	50 years	[29.63]	1 day to 89 years
Gender		n	%
	Male	428	51.3%
	Female	406	48.7%
Population		n	%
	Adult	679	81.4%
	Children	155	18.6%
Requests		n	%
	2009 [†]	39	4.7%
	2010	144	17.3%
	2011	173	20.7%
	2012	156	18.7%
	2013	177	21.2%
	2014 [‡]	145	17.4%
	Total	834	100%
Clinical Units		n	%
Adult	Oncology	314	45.4%
	Hematology	122	17.6%
	Rheumatology	58	8.4%
	Nephrology	29	4.2%
	Neurology	25	3.6%
	Other	144	20.8%
	Total	692	100,0%
	Paediatric*	Paediatric Oncology	68
Paediatric Rheumatology		18	12.7%
Paediatric ICU		14	9.9%
Paediatric Cardiology		14	9.9%
Paediatric Neurology		7	4.9%
Other		21	14.7%
Total		142	100.0%

[†]Since October, 1st.

[‡]Until September, 30th.

*Some children were managed by Adult Clinical Units.

Table 2. Distribution of the different types of Off-Label Prescriptions (OLPs) according to the decision by the Hospital Medical Management

Types of OLP	n	%	Authorized	%	Rejected	%
Indication	610	73.2%	534	87.5%	76	12.5%
Combination	85	10.2%	80	94.1%	5	5.9%
Line	72	8.6%	54	75%	18	25%
Age	67	8.0%	67	100.0%	0	0.0%

(123) of cases, while those with costs between 50,000 and 100,000 € were only authorized in 50% of cases (12) (Table 8).

The authorization rate decreased as the spending range increased, in a statistically significant way ($p < 0.05$, Student's t).

Table 3. Distribution of requests according to the evidence available and the decision by the Hospital Medical Management

Evidence available	n	%	Authorized	%	Rejected	%
High evidence	92	11%	77	83.7%	15	16.3%
Moderate evidence	458	54.9%	410	89.5%	48	10.5%
Low evidence	20	2.4%	17	85.0%	3	15.0%
Very low evidence	264	31.7%	231	87.5%	33	12.5%
Total	834	100.0%	735	88.1%	99	11.9%

Table 4. Distribution of medications according to the ATC Classification and the decision by the Hospital Medical Management

ATC Classification	n	%	Authorized	%	Rejected	%
B: blood	18	2.2%	12	66.6%	6	33.3%
C: cardiovascular	32	3.8%	32	100.0%	0	0%
H: hormones	10	1.2%	10	100.0%	0	0%
J: anti-infective	44	5.3%	43	97.7%	1	2.3%
L: anti-neoplastic	612	73.4%	531	86.8%	81	13.2%
M: musculoskeletal system	62	7.4%	60	96.8%	2	3.2%
N: nervous system	5	0.6%	4	80.0%	1	20.0%
R: respiratory	11	1.3%	7	63.6%	4	36.4%
S: sense organs	24	2.9%	21	87.5%	3	12.5%
V: various	16	1.9%	15	93.7%	1	6.3%

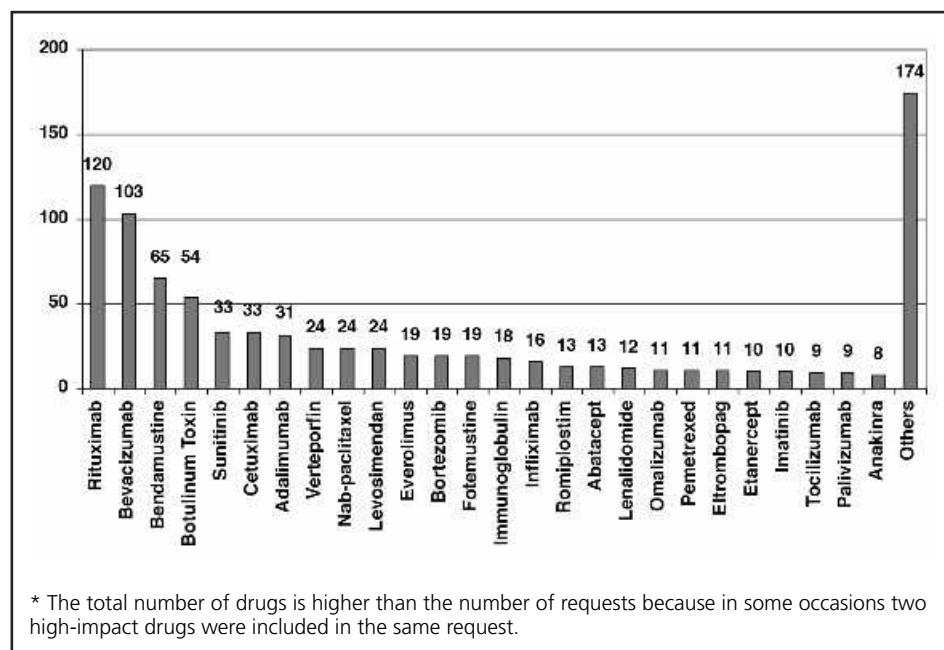


Figure 1. Drugs with the highest number of requests. *

The rejected treatments, in case they had been approved, would have caused an expense of 2,268,642 €, with a median cost per patient of 14,010 € [4,684, 35,935]. This would have represented the 0.90% of the amount spent in medications during that period.

Discussion

We believe this is the largest and most complete study conducted since the change of legislation approved in September, 2009. It covers a period of five years, and

Table 5. Most frequent indications. according to the decision by the Hospital Medical Management

Indications	n	%	Authorized	%	Rejected	%
Gliomas	72	8.6%	70	97.2%	2	2.7%
B Cell Lymphoma	46	5.5%	42	91.3%	4	8.7%
Epthelial Ovarian Cancer	32	3.8%	28	84.8%	5	15.2%
Breast Cancer	31	3.7%	22	71%	9	29%
Head and Neck Cancer	28	3.3%	27	96.4%	1	3.6%
Pancreatic Adenocarcinoma	25	3.0%	21	84%	4	16%
Acute Humoral Rejection	23	2.7%	22	95.7%	1	4.3%
Graft-versus-host Disease	19	2.3%	18	94.7%	1	5.3%
Central Serous Choroidopathy	16	1.9%	13	81.2%	3	18.8%
Cardiac Surgery	14	1.7%	14	100%	0	0%
Optic Neuromyelitis	14	1.7%	14	100%	0	0%
Hypersalivation	14	1.7%	14	100%	0	0%
Chronic Lymphoid Leukemia	14	1.7%	13	92.9%	1	7.1%
Uveitis	13	1.6%	13	100%	0	0%
Neuralgia	12	1.4%	12	100%	0	0%
Thyroid Papillary Carcinoma	11	1.3%	9	81.8%	2	18.2%

Table 6. Distribution of Adult Clinical Units regarding the decision by the Hospital Medical Management

Clinical unit	Total		Authorized		Rejected	
	n	%	n	%	n	%
Oncology	314	45.4%	263	83.8%	51	16.2%
Hematology	122	17.6%	104	85.2%	18	14.8%
Rheumatology	58	8.4%	51	87.9%	7	12.1%
Ophthalmology	32	4.6%	29	90.6%	3	9.4%
Nephrology	29	4.2%	28	96.5%	1	3.5%
Neurology	25	3.6%	24	96.0%	1	4.0%
ENT	20	2.9%	20	100.0%	0	0.0%
Gastroenterology	14	2.0%	14	100.0%	0	0.0%
Pain Unit	12	1.7%	12	100.0%	0	0.0%
Urology	9	1.3%	9	100.0%	0	0.0%
Others	57	8.2%	45	78.9%	12	21.1%
Total	692	100%	599	86.6%	93	13.4%

includes information from over 800 requests for treatments prescribed off-label.

In our country, there are few studies about off-label use of medications^{15,25}. There are descriptive studies about the authorization rates for off-label medications in hospital, but with a low number of requests studied. Our authorization rates are higher than those described by Pérez-Moreno in the *Hospital Virgen del Rocío* (88.1% vs. 60.8%), though in that case the duration of the study was under 2 years, and only included 51 requests. Regarding the clinical units which present more requests, the results are similar: onco-haematological units in both studies²⁰.

Though various studies have been published in other countries, these don't consider the Spanish legislation⁴. In other occasions, studies have collected partial aspects of therapy, such as oncological treatments²⁶, treatments in the paediatric population^{27,28} or only some groups of drugs^{29,30}. Our study includes all medical specialties and population groups seen in a third-level university hospital.

Regardless of the high number of requests processed during this period, this procedure could only be applied to those medications which present a higher level of control by the Hospital Pharmacy: medications with restricted use, cytostatics with high economic impact,

Table 7. Distribution of Paediatric Clinical Units regarding the decision by the Hospital Medical Management

Clinical unit	Total		Authorized		Rejected	
	n	%	n	%	n	%
Paediatric Oncology	68	4.9%	67	98.5%	1	1.5%
Paediatric Rheumatology	18	12.7%	15	83.3%	3	16.6%
Paediatric ICU	14	9.9%	14	100.0%	0	0.0%
Paediatric Oncology	14	9.9%	14	100.0%	0	0.0%
Paediatric Neurology	7	4.9%	7	100.0%	0	0.0%
Paediatric Gastroenterology	7	4.9%	6	85.7%	1	14.3%
Newborn ICU	6	4.2%	6	100.0%	0	0.0%
School children	3	2.1%	3	100.0%	0	0.0%
Paediatric Endocrinology	2	1.4%	2	100.0%	0	0.0%
Isolated	2	1.4%	1	50.0%	1	50.0%
Paediatric Genetics	1	0.7%	1	100.0%	0	0.0%
Total	142	100%	136	95.7%	6	4.2%

Table 8. Individual requests according to the Medical Decision and cost

Costs	Decision	n	%
From 0 to 1,000 €		127	15.2%
	Authorized	123	96.8%
	Rejected	4	3.2%
From 1,000 to 10,000 €		320	38.4%
	Authorized	285	89.1%
	Rejected	35	10.9%
From 10,000 to 50,000 €		363	43.5%
	Authorized	315	86.8%
	Rejected	48	13.2%
From 50,000 to 100,000 €		24	2.9%
	Authorized	12	50.0%
	Rejected	12	50.0%

medications dispensed to outpatients, and drugs not included in the Hospital Formulary. This is a major limitation, because for example, there is published evidence that prescription in Paediatrics is mostly conducted off-label^{6,31}. We find another example in the prescription of chemotherapy treatments, because according to the American Society of Cancer, almost half of the prescriptions for cytostatic medications are not written according to their PS¹⁰.

Against what could be expected, our study does not demonstrate a direct relationship between the quality of the evidence published and the likelihood of approval for a medication. We can find a reasonable explanation for this in the fact that, even though a treatment might be supported by major studies, there are often other treatments with the same evidence of efficacy and safety at a

lower cost. In other cases, on the contrary, even though there was little evidence, the lack of other therapeutic alternatives led to the approval of treatments supported only by a reduced series of cases, or even by isolated cases. On the other hand, for some indications, such as hyperactive bladder, all treatments requested were authorized, because there was solid evidence available. In other cases, the need to initiate treatment as soon as possible, due to the severity of the clinical condition, led to the urgent approval of all cases (optic neuromyelitis, acute humoral rejection).

On the other hand, it has been demonstrated that cost has a direct relationship with likelihood of approval. This relationship appears logical, because at a higher cost, there is a higher likelihood that the incremental cost-efficacy will be above the commonly accepted thresholds.

Another variable which has demonstrated high impact upon the decision by the Medical Management is the fact that the cause for the treatment to be considered off-label was the age of the patient. Typically, clinical trials will be conducted mostly with adult patients. Therefore, some treatments with a high experience of use in adults have no approved indication for the paediatric population. In our series, all treatments of this type were approved, regardless of the quality of evidence available in the paediatric population. On the other hand, this massive approval of treatments did not represent a major economic impact, because even though the number of requests added up to 8.0% of the total, the cost was limited to 254,870 €, a 2.97% of the theoretical amount for the authorized treatments.

On the contrary, when the cause for the drug to be considered off-label was its use in a different line than the one approved, the rate of rejections was significantly higher than for the rest of scenarios. The high number of

treatments for breast cancer rejected stands out; in the majority of cases, this is due to the availability of other treatments which are more cost-effective and have their indication approved in the product specifications.

Another problem we found was the classification of the available evidence. The fact of not having the approved indication presents a direct relationship with the lack of well-designed studies supporting the efficacy and safety of a treatment. The lack of large randomized studies was a regular constant. Finally we decided to use the GRADE²³ system, because we considered that it was the most adequate to fit our needs.

Besides, evidence was changeable, because during the period of five years covered by our analysis, new evidence kept constantly appearing. Some treatments that had been initially processed as off-label finally received the approval of their indication by the EMA. This was the case, for example, with everolimus for breast cancer, with botulinum toxin for urinary incontinence, or with bevacizumab for ovarian cancer.

There have also been other variables difficult to control, which had an impact and were not recorded in this study, such as the availability of therapeutic alternative options for the treatment requested, clinical situation of the patient, pressure by relatives, insistence by the prescribing physician, urgency of treatments, etc.

Though it was intended that the procedure of preparation of Therapeutic Use Reports was as homogeneous and reproducible as possible, the personal variability of the authors of each of these reports must be taken into account. All resident pharmacist on rotation in the AMSD from October, 2009 to September, 2014 have participated in these reporting. Even though all reports were reviewed by the pharmacist responsible for the area before being submitted to the Medical Management, the fact that they were written by many different authors might have had an impact on their homogeneity.

Another potential limitation in our study could be the lack of record of the clinical outcomes achieved with the treatments administered, which would help to assess their efficiency.

In our Hospital Pharmacy Unit, the change of legislation in 2009 has increased noticeably the AMSD activity. The saving in 2.2 million € which have not been spent on treatments with little efficacy or with more adequate therapeutic alternatives, demonstrates, once more, the high additional value of the Hospital Pharmacy Unit by achieving an individualized therapy with high quality, safe and effective, thus fulfilling the mission of Hospital Pharmacy Units.

Bibliography

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (20 de julio de 2009).
2. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982-90.
3. Danes Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugranes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolos JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr.* 2002;57(5):414-9.
4. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021-6.
5. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(3):282-90.
6. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164 (9):552-8.
7. Leveque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1102-7.
8. Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori.* 2009;95(6):647-51.
9. Pearson SA, Ringland CL, Ward RL. Trastuzumab and metastatic breast cancer: trastuzumab use in Australia-monitoring the effect of an expensive medicine access program. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3688-93.
10. The American Cancer Society. Off-label drug use. [Página Web]. Estados Unidos. [Consultado 15/05/2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/Treatment-Types/Chemotherapy/off-label-drug-use>
11. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, Zuckerman DS, Ineck JR. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):e139-43.
12. Martínez-Lazcano MT, Esplá-González S, Herraiz-Robles P, Hernández-Pérez P, Chillerón-Cuenca R, Pol-Yanguas E. Use of valproic acid in long stay units of psychiatry. *Farm Hosp.* 2015;39(2):92-101.
13. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015; 6(2):45-9.
14. Mellor JD, Van Koeberden P, Yip SW, Thakerar A, Kirska SW, Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J.* 2012;42(11):1224-9.
15. García-Sabina A, Rabunal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-77.
16. Monedero MA. Uso compasivo. En: Suñé JM, Bel E. Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital. 1ª Ed. Barcelona: Ferrer Grupo; 2001. p. 109-16.
17. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, nº 33 (7 de febrero de 2004).
18. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 178 (27 de julio de 2006).
19. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Position of the hospital pharmacist regarding the use of medication in non-authorized conditions. *Farm Hosp.* 2009;33(5):237-9.
20. Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torello-Iserte J, et al. Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. *Rev Calid Asist.* 2013;28(1):12-8.
21. Orden de 26 de julio 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia. Boletín Oficial de la Región de Murcia, nº 182 (7 de agosto de 2012).
22. Grupo 2020. Objetivos 2020. [Monografía en internet]. Madrid. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; [citado 15/04/2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefeh.es/2020/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=2

23. Grupo GENESIS. Propuesta GENESIS de PNT para la utilización en el hospital de medicamentos fuera de indicación, fuera de ficha técnica u off label. [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009 [Consultado 15/04/2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf
24. GRADE working group. GRADE. [Página Web]. [Consultada 10/04/2015]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
25. Lozano Ortiz R. Drug use in off-label dosage regimes. *Farm Hosp.* 2015;39(2):122-6.
26. Conti RM, Bernstein AC, Villafior VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1134-9.
27. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(3):315-20.
28. Ruiz-Antorán B, Pineiro R, Avendano C, Roman E, Cilleruelo ML, Gutierrez-Junquera C, et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):173-7.
29. Porta A, Espósito S, Menson E, Spyridis N, Tsoia M, Sharland M, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(9):919-27.
30. Fukada C, Kohler JC, Boon H, Austin Z, Krahn M. Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists. *Can Pharm J (Ott).* 2012;145(6):280-4.
31. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttorp MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr.* 2009;9(2):81-8.

Aportación a la literatura científica.

Ésta es la serie más completa sobre la prescripción de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica. A diferencia de otras publicaciones anteriores, en la nuestra se incluyen todos los grupos de edad y especialidades médicas.

Nuestra experiencia puede ayudar a que más Servicios de Farmacia participen en procesos orientados a impulsar la farmacoterapia basada en la evidencia, como propone la iniciativa 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Introducción

El Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, reglamenta el acceso en España a medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica (FFT)¹.

El uso FFT ocurre en todas las especialidades, pero es más común en aquellas donde es menos probable que se incluyan pacientes en los ensayos clínicos (pediatría, psiquiatría, obstetricia-ginecología)^{2,3}. En un estudio norteamericano, el 21% de las prescripciones de los 160 medicamentos más usados fueron FFT⁴. En pediatría se ha observado hasta un 80%^{5,6}, en oncología hasta un 50%⁷⁻¹¹ y en psiquiatría hasta el 76%^{12,13}. La mayoría presentaron poca o ninguna evidencia científica que los apoyara¹⁴. En España existen pocos estudios, observándose en una reciente publicación un 22,3% de prescripciones FFT¹⁵.

Hasta la aprobación del RD 1015/2009, el procedimiento para utilizar los medicamentos en condiciones FFT era claro y uniforme, teniendo la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios la responsabilidad para autorizar el empleo de los medicamentos de uso compasivo¹⁶⁻¹⁸.

Desde la entrada en vigor del RD 1015/2009, esta responsabilidad ha sido transferida a las comisiones u órganos colegiados equivalentes de cada comunidad

autónoma, iniciando un proceso de adaptación que ha originado la pérdida de esta uniformidad^{19,20}.

En nuestra comunidad, hasta 2013 no se creó una comisión regional que pudiera hacerse responsable de esta nueva situación, por lo que cada hospital tuvo que idear un procedimiento propio de actuación²¹.

El **objetivo principal** de este proyecto fue desarrollar un proceso de gestión de los medicamentos en condiciones FFT dentro del hospital para adecuarnos al RD 1015/2009 y, a su vez, cumplir el objetivo 2.3 de la iniciativa 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH): *el Servicio de Farmacia (SF) participará activamente en programas orientados a que los pacientes reciban una farmacoterapia basada en la evidencia*²².

Como **objetivos secundarios** nos planteamos, en primer lugar, analizar cuáles eran los tratamientos e indicaciones más habituales y las unidades clínicas que los solicitaban con más frecuencia; en segundo lugar, investigar qué variables del paciente o de los tratamientos influían en la decisión de autorización de un fármaco; y por último cual era el impacto económico de los fármacos autorizados y el gasto teórico que hubiera supuesto utilizar los denegados.

Métodos

Para adaptarnos al RD 1015/2009, se diseñó un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) basado en el publicado por el grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos) de la SEFH²³. Este PNT fue aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) y la Dirección Médica del hospital, que asumió la responsabilidad de autorización de los tratamientos con el apoyo técnico del Área de Evaluación y Selección de Medicamentos (AESM) del SF.

Según este PNT, el clínico debería cumplimentar un impreso de solicitud con datos de filiación, tratamientos anteriores, tratamientos alternativos y razones que justi-

ficaran el tratamiento solicitado, adjuntando las referencias bibliográficas disponibles.

El AESM dispondría de siete días para elaborar un informe de evaluación con un análisis de eficacia, seguridad, conveniencia y coste del tratamiento solicitado y de sus alternativas en las condiciones específicas del paciente, con una propuesta de aprobación o denegación por la Dirección del Hospital.

Este análisis incluye las solicitudes individualizadas recibidas en los últimos cinco años, desde el 1 de octubre de 2009 hasta el 30 de septiembre de 2014, tanto para pacientes ingresados, como para ambulatorios y externos.

Fueron excluidos de este análisis los tratamientos sujetos a protocolos FFT desde el momento de su aprobación por la CFT del hospital, así como los tratamientos FFT individualizados desde el momento en que recibieron la indicación por parte de las Agencias Reguladoras. Para este análisis se revisaron los impresos de solicitud recibidos, los informes de evaluación individualizados realizados por el AESM del SF y las historias clínicas cuando fue necesario.

La tasa de autorización de los tratamientos se consideró la variable principal, y se analizó en función de los datos demográficos de los pacientes (edad y sexo), el servicio clínico solicitante, el fármaco o combinaciones de fármacos, la indicación para la que se solicitaba el tratamiento, la razón por la que el tratamiento se consideraba FFT, las evidencias de eficacia y seguridad disponibles en el momento de la redacción del informe y el coste del tratamiento.

Las causas que motivaron la consideración de los tratamientos como FFT se dividieron en cuatro grupos:

1. **Indicación no aprobada en la ficha técnica (FT).** Cuando la patología concreta solicitada no coincidía con la descrita en la FT.
2. **Indicación no aprobada para la edad del paciente.** Cuando el paciente no pertenecía al grupo de edad específico al que iba dirigido el tratamiento según la indicación descrita en la FT o cuando este grupo de edad había sido excluido de forma explícita.
3. **Indicación en una línea de tratamiento diferente a la aprobada en la FT.** Cuando en la FT se especificaba una línea de tratamiento concreta que no coincidía con la línea solicitada.
4. **Prescripción en una combinación de fármacos diferente a la aprobada en la FT.** Cuando en la FT se especificaba una combinación de fármacos concreta que no coincidía con la solicitada.

Las evidencias se clasificaron según el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) en evidencia alta, moderada, baja y muy baja²⁴.

- **Evidencia alta:** meta-análisis, ensayo clínico aleatorizado, revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados.
- **Evidencia moderada:** ensayos clínicos controlados bien diseñados pero no aleatorizados, ensayos alea-

torizados en otra línea de tratamiento extrapolables, ensayos aleatorizados en otra población extrapolables, estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad y multicéntricos.

- **Evidencia baja:** estudios de cohortes o de casos y controles, múltiples series comparadas en el tiempo.
- **Evidencia muy baja:** series de casos, opinión de expertos.

Para calcular el coste se consideró la duración del tratamiento según los estudios disponibles y el coste de adquisición del hospital. Para duraciones mayores a 12 meses se estimó exclusivamente el coste del primer año. En los cálculos se empleó el precio real de adquisición del hospital (PVL - descuentos + IVA). No se cuantificaron otros costes médicos directos asociados, como costes de administración, estancias hospitalarias, ni indirectos, aunque todos ellos se tuvieron en cuenta de forma cualitativa en la toma de decisiones.

Los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS para Windows versión 19.0. La relación estadística entre la evidencia científica y la decisión de la Dirección Médica, y la relación entre la tasa de autorización entre unidades clínicas de adultos y pediátricas se calcularon mediante el test de χ^2 . La relación entre el coste y la decisión de la Dirección Médica se calculó según el test t de Student. Se tomó como valor estadísticamente significativo $p < 0,05$, corrigiendo el alfa por Bonferroni para comparación de subgrupos, evitando los falsos positivos. Para ello se tomó como significación estadística $p < 0,05/n^\circ$ de comparaciones.

Resultados

El PNT diseñado fue seguido ampliamente en el hospital, recibándose en el periodo estudiado 834 solicitudes individualizadas de tratamientos FFT. De ellas, se autorizó el 88,1%. El 51,3% fueron para pacientes varones. La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años (Tabla 1).

Según la razón que motivó que el tratamiento se considerara FFT, fueron mayoritarias las peticiones que se debieron a indicación no aprobada en la FT con un 73,2% de las peticiones, aprobándose el 87,5%. Cuando la solicitud se realizó porque la edad del paciente era distinta a la recogida en la ficha técnica (8% de las solicitudes) se autorizaron el 100%. El porcentaje más bajo de autorizaciones se produjo en las peticiones en las que se solicitaba un tratamiento en una línea diferente a la autorizada (8,6% de las solicitudes y 75% de autorizaciones (Tabla 2).

Respecto a la evidencia disponible en el momento de realizarse la solicitud, la tabla 3 resume su distribución. Se compararon los niveles de evidencia respecto a las decisiones de autorización o denegación, no observándose diferencias significativas ($p = 0,413$, test de χ^2).

Se realizó la distribución de medicamentos solicitados según la clasificación ATC (Tabla 4). Se observó que el grupo de medicamentos más solicitados fueron los anti-neoplásicos con un 73,4% (612). Los fármacos con ma-

yor número de peticiones fueron: rituximab (120), bevacizumab (103), y bendamustina (65) (Figura 1).

Las indicaciones más repetidas fueron gliomas (72), linfoma de células B (46) y carcinoma epitelial de ovario (33).

Tabla 1. Características de las solicitudes

Edad	Mediana	[P ₂₅ , P ₇₅]	Rango
	50 años	[29.63]	1 día a 89 años
Sexo		n	%
	Hombres	428	51.3%
	Mujeres	406	48.7%
Población		n	%
	Adultos	679	81.4%
	Niños	155	18.6%
Solicitudes		n	%
	2009 [†]	39	4.7%
	2010	144	17.3%
	2011	173	20.7%
	2012	156	18.7%
	2013	177	21.2%
	2014 [‡]	145	17.4%
	Total	834	100%
Unidades Clínicas		n	%
Adultos	Oncología	314	45.4%
	Hematología	122	17.6%
	Reumatología	58	8.4%
	Nefrología	29	4.2%
	Neurología	25	3.6%
	Otros	144	20.8%
	Total	692	100,0%
Pediátricas*	Oncología infantil	68	47.9%
	Reumatología infantil	18	12.7%
	UCI pediátrica	14	9.9%
	Cardiología pediátrica	14	9.9%
	Neurología pediátrica	7	4.9%
	Otros	21	14.7%
	Total	142	100.0%

[†]Desde 1 de octubre.

[‡]Hasta 30 de septiembre.

*Ocho niños fueron atendidos por unidades clínicas de adultos.

Tabla 2. Distribución de los diferentes tipos de FFT según decisión de la Dirección Médica

Tipos de FFT	n	%	Autorizados	%	Denegados	%
Indicación	610	73.2%	534	87.5%	76	12.5%
Combinación	85	10.2%	80	94.1%	5	5.9%
Línea	72	8.6%	54	75%	18	25%
Edad	67	8.0%	67	100.0%	0	0.0%

En la tabla 5 se describen las indicaciones más frecuentes con la correspondiente decisión de la dirección médica.

El 83,0% de las solicitudes procedieron de unidades clínicas de adultos y el 17% de pediátricas. La distribución de las solicitudes por unidades clínicas se desglosa en las tablas 6 y 7.

La tasa de autorización de las solicitudes de las unidades pediátricas (95,7%) fue superior a la de las de adultos (86,6%) ($p < 0,05$, test de χ^2).

Se calculó el coste teórico que suponían los medicamentos aprobados alcanzándose un gasto total de 8.567.537 €. El gasto total de farmacia en el periodo

Tabla 3. Distribución de las peticiones según evidencia disponible y decisión de la Dirección Médica

Evidencia disponible	n	%	Autorizados	%	Denegados	%
Evidencia alta	92	11%	77	83.7%	15	16.3%
Evidencia moderada	458	54.9%	410	89.5%	48	10.5%
Evidencia baja	20	2.4%	17	85.0%	3	15.0%
Evidencia muy baja	264	31.7%	231	87.5%	33	12.5%
Total	834	100.0%	735	88.1%	99	11.9%

Tabla 4. Distribución de medicamentos según clasificación ATC y decisión de la Dirección Médica

Clasificación ATC	n	%	Autorizados	%	Denegados	%
B: sangre	18	2.2%	12	66.6%	6	33.3%
C: cardiovascular	32	3.8%	32	100.0%	0	0%
H: hormonas	10	1.2%	10	100.0%	0	0%
J: antiinfecciosos	44	5.3%	43	97.7%	1	2.3%
L: antineoplásicos	612	73.4%	531	86.8%	81	13.2%
M: sistema musculoesquelético	62	7.4%	60	96.8%	2	3.2%
N: sistema nervioso	5	0.6%	4	80.0%	1	20.0%
R: respiratorio	11	1.3%	7	63.6%	4	36.4%
S: órganos de los sentidos	24	2.9%	21	87.5%	3	12.5%
V: varios	16	1.9%	15	93.7%	1	6.3%

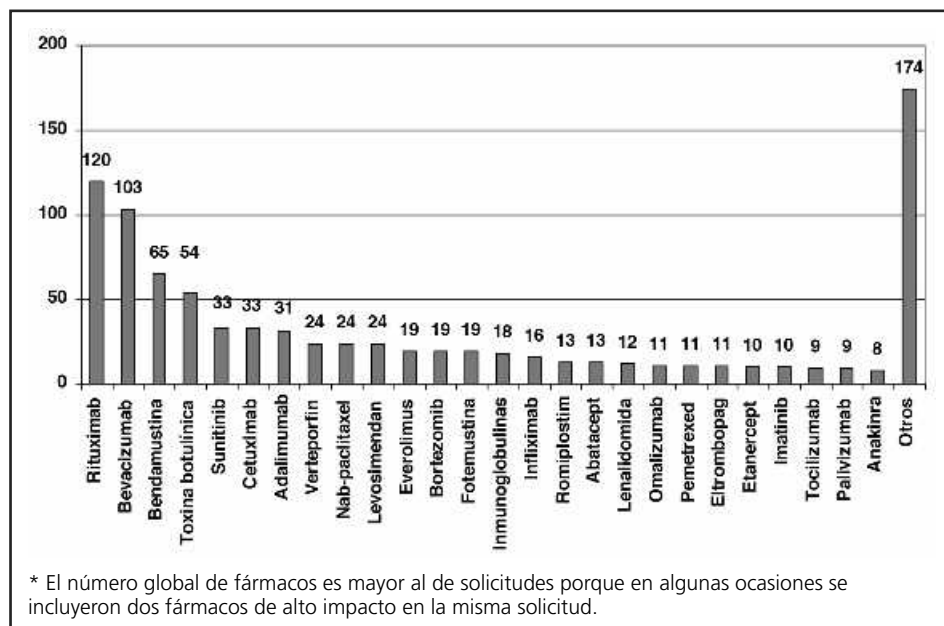


Figura 1. Fármacos con mayor número de solicitudes.*

estudiado (octubre de 2009 a septiembre de 2014) ascendió a 250.702.423 €. Por lo tanto, el gasto en fármacos FFT supuso un 3,42% del gasto total de farmacia. La mediana del coste por paciente fue de 8.544 € [1.970, 16.101]. Se pudo observar como los tratamientos cuyos costes estaban comprendidos entre 0 y 1.000 € fueron autorizados en un 96,8% (123), mientras que entre 50.000 y 100.000 € solo lo fueron en el 50% de las ocasiones (12) (Tabla 8).

El porcentaje de autorización disminuyó según aumentó la franja de gasto de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$, test t de Student).

Los tratamientos denegados, en el caso de que se hubieran aprobado, hubieran ocasionado un gasto de 2.268.642 € con una mediana de coste por paciente de 14.010 € [4.684, 35.935]. Esto hubiera supuesto un 0,90% del gasto de medicamentos en ese periodo.

Discusión

Creemos que éste es el estudio más completo y amplio realizado desde el cambio de legislación aprobado en septiembre de 2009. Abarca un periodo de cinco

Tabla 5. Indicaciones más frecuentes según decisión de la Dirección Médica

Indicaciones	n	%	Autorizadas	%	Denegadas	%
Gliomas	72	8.6%	70	97.2%	2	2.7%
Linfoma de células B	46	5.5%	42	91.3%	4	8.7%
Carcinoma epitelial de ovario	32	3.8%	28	84.8%	5	15.2%
Cáncer de mama	31	3.7%	22	71%	9	29%
Cáncer de cabeza y cuello	28	3.3%	27	96.4%	1	3.6%
Adenocarcinoma de páncreas	25	3.0%	21	84%	4	16%
Rechazo agudo humoral	23	2.7%	22	95.7%	1	4.3%
Enfermedad injerto contra huésped	19	2.3%	18	94.7%	1	5.3%
Coroidopatía serosa central	16	1.9%	13	81.2%	3	18.8%
Cirugía cardíaca	14	1.7%	14	100%	0	0%
Neuromielitis óptica	14	1.7%	14	100%	0	0%
Sialorrea	14	1.7%	14	100%	0	0%
Leucemia linfoide crónica	14	1.7%	13	92.9%	1	7.1%
Uveítis	13	1.6%	13	100%	0	0%
Neuralgia	12	1.4%	12	100%	0	0%
Carcinoma papilar de tiroides	11	1.3%	9	81.8%	2	18.2%

Tabla 6. Distribución de las unidades clínicas de adultos respecto a la decisión de la Dirección Médica

Unidad Clínica	Total		Autorizados		Denegados	
	n	%	n	%	n	%
Oncología	314	45.4%	263	83.8%	51	16.2%
Hematología	122	17.6%	104	85.2%	18	14.8%
Reumatología	58	8.4%	51	87.9%	7	12.1%
Oftalmología	32	4.6%	29	90.6%	3	9.4%
Nefrología	29	4.2%	28	96.5%	1	3.5%
Neurología	25	3.6%	24	96.0%	1	4.0%
Otorrinolaringología	20	2.9%	20	100.0%	0	0.0%
Digestivo	14	2.0%	14	100.0%	0	0.0%
Unidad del dolor	12	1.7%	12	100.0%	0	0.0%
Urología	9	1.3%	9	100.0%	0	0.0%
Otros	57	8.2%	45	78.9%	12	21.1%
Total	692	100%	599	86.6%	93	13.4%

Tabla 7. Distribución de las unidades clínicas pediátricas respecto a la decisión de la Dirección Médica

Unidad Clínica	Total		Autorizados		Denegados	
	n	%	n	%	n	%
Oncología infantil	68	4.9%	67	98.5%	1	1.5%
Reumatología infantil	18	12.7%	15	83.3%	3	16.6%
UCI pediátrica	14	9.9%	14	100.0%	0	0.0%
Cardiología pediátrica	14	9.9%	14	100.0%	0	0.0%
Neurología pediátrica	7	4.9%	7	100.0%	0	0.0%
Gastroenterología pediátrica	7	4.9%	6	85.7%	1	14.3%
UCI Neonatal	6	4.2%	6	100.0%	0	0.0%
Escolares	3	2.1%	3	100.0%	0	0.0%
Endocrinología pediátrica	2	1.4%	2	100.0%	0	0.0%
Aislados	2	1.4%	1	50.0%	1	50.0%
Genética infantil	1	0.7%	1	100.0%	0	0.0%
Total	142	100%	136	95.7%	6	4.2%

Tabla 8. Peticiones individualizadas según decisión de la Decisión Médica y coste

Costes	Decisión	n	%
De 0 a 1.000 €		127	15.2%
	Autorizados	123	96.8%
	Denegados	4	3.2%
De 1.000 a 10.000 €		320	38.4%
	Autorizados	285	89.1%
	Denegados	35	10.9%
De 10.000 a 50.000 €		363	43.5%
	Autorizados	315	86.8%
	Denegados	48	13.2%
De 50.000 a 100.000 €		24	2.9%
	Autorizados	12	50.0%
	Denegados	12	50.0%

años e incluye información de más de 800 solicitudes de tratamientos en condiciones FFT.

En nuestro país existen pocos estudios sobre el uso FFT^{15,25}. Existen trabajos descriptivos sobre las tasas de autorización de medicamentos FFT en hospitales pero con un bajo número de peticiones en estudio. Nuestras tasas de autorización son más altas que las descritas por Pérez-Moreno en el Hospital Virgen del Rocío (88,1% frente al 60,8%) aunque en aquel caso se trataba de un estudio de menos de 2 años de duración y solo 51 solicitudes. Respecto a las unidades clínicas que más solicitudes presentan, los resultados son similares, siendo éstas las unidades onco-hematológicas en ambos estudios²⁰.

Aunque se han publicado varios trabajos en otros países, éstos no contemplan la legislación española⁴.

En otras ocasiones, los estudios han recogido aspectos parciales de la terapéutica, como tratamientos oncológicos²⁶, tratamientos en población pediátrica^{27,28} o solo algunos grupos de fármacos^{29,30}. Nuestro trabajo incluye todas las especialidades médicas y grupos poblacionales atendidos en un hospital clínico universitario de tercer nivel.

A pesar del elevado número de solicitudes tramitadas en este periodo, este procedimiento solo ha podido aplicarse a los medicamentos sobre los que el Servicio de Farmacia tiene un mayor control: medicamentos de uso restringido, citostáticos de alto impacto económico, medicamentos dispensados a pacientes externos y fármacos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica. Ésta es una limitación importante, ya que se tiene constancia por la bibliografía publicada que, por ejemplo, la prescripción en pediatría es mayoritariamente fuera de ficha técnica^{6,31}. Otro ejemplo lo encontramos en la prescripción de tratamientos quimioterápicos, ya que, según la Sociedad Americana del Cáncer, hasta la mitad de las prescripciones de medicamentos citostáticos no se ajustan a su FT¹⁰.

Contrariamente a lo que cabría esperar, en nuestro estudio no se demuestra una relación directa entre la calidad de la evidencia publicada y la probabilidad de aprobación de un tratamiento. Una explicación razonable la encontramos en el hecho de que en muchas ocasiones, a pesar de que un tratamiento esté avalado por estudios importantes, existen otros tratamientos con la misma evidencia de eficacia y seguridad a un coste menor. En otras ocasiones, por el contrario, a pesar de que las evidencias eran escasas, la falta de otras alternativas terapéuticas hizo que se aceptaran tratamientos avalados únicamente por pequeñas series de casos o incluso por casos aislados. Por otro lado, en algunas indicaciones, como vejiga hiperactiva, se autorizaron todos los tra-

tamientos solicitados, ya que las evidencias disponibles eran sólidas. En otros casos, la necesidad de iniciar el tratamiento lo antes posible por la gravedad del cuadro clínico, hizo que se aprobaran todos los casos por vía urgente (neuromielitis óptica, rechazo agudo humoral).

Por el contrario, el coste sí ha demostrado tener una relación directa con la probabilidad de aprobación. Esta relación es lógica, ya que, a mayor coste, mayor probabilidad hay de que el coste eficacia incremental esté por encima de los umbrales habitualmente aceptados.

Otra variable que ha demostrado tener mucha influencia en la decisión de la dirección médica es el hecho de que la causa que determinara que el tratamiento se considerara FFT fuera la edad del paciente. Habitualmente los ensayos clínicos se realizan predominantemente en pacientes adultos. Por lo tanto, tratamientos con gran experiencia de utilización en adultos no disponen de indicación aprobada en la población pediátrica. En nuestra serie, todos los tratamientos de este tipo fueron aprobados, independientemente de la calidad de la evidencia disponible en población pediátrica. Por otro lado, esta aprobación masiva de los tratamientos no supuso un impacto económico importante ya que, aunque en número de solicitudes alcanzó un 8,0% del global, el coste se limitó a 254.870 €, el 2,97% del importe teórico de los tratamientos autorizados.

Por el contrario, cuando la causa de que el fármaco se considerara FFT fue su utilización en una línea diferente a la autorizada, la tasa de denegaciones fue significativamente mayor que para el resto de situaciones. Destaca el alto número de tratamientos denegados en cáncer de mama debido, en su mayoría, a la existencia de otros tratamientos más coste-efectivo con indicación aprobada en FT.

Otro problema con el que nos encontramos fue el de clasificar la evidencia disponible. El hecho de no disponer de indicación aprobada está directamente relacionado con la escasez de estudios bien diseñados que avalen la eficacia y seguridad de un tratamiento. La ausencia de grandes estudios randomizados fue una constante habitual. Finalmente nos decidimos por emplear el sistema GRADE²³, que consideramos que era el que más se ajustaba a nuestras necesidades.

Además, la evidencia fue cambiante, ya que durante el periodo de cinco años que ocupa nuestro análisis, continuamente fueron apareciendo nuevas evidencias. Algunos tratamientos, que en principio fueron tramitados como FFT, posteriormente recibieron la indicación por la EMA. Esto ocurrió, por ejemplo con everolimus en cáncer de mama, con la toxina botulínica en incontinencia urinaria o con bevacizumab en cáncer de ovario.

También ha habido otras variables de difícil control que han influido y que no se han registrado en este estudio, como disponibilidad de alternativas terapéuticas al tratamiento solicitado, situación clínica del paciente, presión familiar, insistencia del facultativo prescriptor, urgencia de los tratamientos, etc.

A pesar de que se ha intentado que el procedimiento de elaboración de los informes de utilidad terapéutica fuera lo más homogéneo y reproducible posible, hay que tener en cuenta la variabilidad personal de los autores de cada uno de los informes. En su redacción han participado todos los residentes que han realizado rotación por el AESM desde octubre de 2009 hasta septiembre de 2014. Aunque todos los informes han sido revisados por el facultativo responsable del área antes de ser derivados a la Dirección Médica, el hecho de haber sido redactados por varios autores diferentes ha podido influir en su homogeneidad.

Otra de las posibles limitaciones de nuestro estudio puede ser la falta de registro de los resultados clínicos alcanzados con los tratamientos administrados, lo que ayudaría a valorar su eficiencia.

En nuestro SF, el cambio de normativa en 2009 ha aumentado notablemente la actividad del AESM. El ahorro de 2,2 millones de € que se ha dejado de emplear en tratamientos poco eficientes o que disponían de alternativas terapéuticas más adecuadas demuestra, una vez más, el alto valor añadido del SF en conseguir una terapéutica individualizada de calidad, segura y eficiente, dando así cumplimiento a la misión de los SF de hospital.

Bibliografía

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (20 de julio de 2009).
2. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982-90.
3. Danes Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugranes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolos JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr.* 2002;57(5):414-9.
4. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021-6.
5. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(3):282-90.
6. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164 (9):552-8.
7. Leveque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1102-7.
8. Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori.* 2009;95(6):647-51.
9. Pearson SA, Ringland CL, Ward RL. Trastuzumab and metastatic breast cancer: trastuzumab use in Australia-monitoring the effect of an expensive medicine access program. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3688-93.
10. The American Cancer Society. Off-label drug use. [Página Web]. Estados Unidos. [Consultado 15/05/2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/Treatment-Types/Chemotherapy/off-label-drug-use>
11. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, Zuckerman DS, Ineck JR. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):e139-43.

12. Martínez-Lazcano MT, Esplá-González S, Herraiz-Robles P, Hernández-Pérez P, Chillerón-Cuenca R, Pol-Yanguas E. Use of valproic acid in long stay units of psychiatry. *Farm Hosp.* 2015;39(2):92-101.
13. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015; 6(2):45-9.
14. Mellor JD, Van Koeverden P, Yip SW, Thakerar A, Kirsa SW, Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J.* 2012;42(11):1224-9.
15. García-Sabina A, Rabunal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-77.
16. Monedero MA. Uso compasivo. En: Suñé JM, Bel E. *Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital.* 1ª Ed. Barcelona: Ferrer Grupo; 2001. p. 109-16.
17. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 33 (7 de febrero de 2004).
18. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 178 (27 de julio de 2006).
19. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Position of the hospital pharmacist regarding the use of medication in non-authorized conditions. *Farm Hosp.* 2009;33(5):237-9.
20. Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torello-Iserte J, et al. Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. *Rev Calid Asist.* 2013;28(1):12-8.
21. Orden de 26 de julio 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia. *Boletín Oficial de la Región de Murcia*, nº 182 (7 de agosto de 2012).
22. Grupo 2020. *Objetivos 2020.* [Monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; [citado 15/04/2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=2
23. Grupo GENESIS. *Propuesta GENESIS de PNT para la utilización en el hospital de medicamentos fuera de indicación, fuera de ficha técnica u off label.* [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009 [Consultado 15/04/2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf
24. GRADE working group. GRADE. [Página Web]. [Consultada 10/04/2015]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
25. Lozano Ortiz R. Drug use in off-label dosage regimes. *Farm Hosp.* 2015;39(2):122-6.
26. Conti RM, Bernstein AC, Villafior VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1134-9.
27. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(3):315-20.
28. Ruiz-Antorán B, Pineiro R, Avendano C, Roman E, Cilleruelo ML, Gutierrez-Junquera C, et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):173-7.
29. Porta A, Espósito S, Menson E, Spyridis N, Tsolia M, Sharland M, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(9):919-27.
30. Fukada C, Kohler JC, Boon H, Austin Z, Krahn M. Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists. *Can Pharm J (Ott).* 2012;145(6):280-4.
31. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttrop MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr.* 2009;9(2):81-8.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Pérez-Huertas P, Tordera-Baviera M, Martínez-Nieto C, Benito-Zazo N, García-Robles A,
- Poveda-Andrés JL. Assessment of the quality of sample labelling for clinical research.
- Farm Hosp. 2016;40(2):79-89.
- Pérez-Huertas P, Tordera-Baviera M, Martínez-Nieto C, Benito-Zazo N, García-Robles A,
- Poveda-Andrés JL. Evaluación de la calidad del etiquetado de muestras para investigación
- clínica. Farm Hosp. 2016;40(2):79-89.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Assessment of the quality of sample labelling for clinical research**Evaluación de la calidad del etiquetado de muestras para investigación clínica**

Pablo Pérez-Huertas¹, María Tordera-Baviera¹, Concepción Martínez-Nieto²,
Natalia Benito-Zazo¹, Ana García-Robles¹ and José Luis Poveda-Andrés¹

¹Pharmacy Service, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Pharmacy Service, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

Abstract

Objective: To assess the quality of the labels for clinical trial samples through current regulations, and to analyze its potential correlation with the specific characteristics of each sample.

Method: A transversal multicenter study where the clinical trial samples from two third level hospitals were analyzed. The eleven items from Directive 2003/94/EC, as well as the name of the clinical trial and the dose on the label cover, were considered variables for labelling quality. The influence of the characteristics of each sample on labelling quality was also analyzed.

Outcome: The study included 503 samples from 220 clinical trials. The mean quality of labelling, understood as the proportion of items from Appendix 13, was of 91.9%. Out of these, 6.6% did not include the name of the sample in the outer face of the label, while in 9.7% the dose was missing. The samples with clinical trial-type samples presented a higher quality ($p < 0.049$), blinding reduced their quality ($p = 0.017$), and identification by kit number or by patient increased it ($p < 0.01$). The promoter was the variable which introduced the highest variability into the analysis.

Conclusions: The mean quality of labelling is adequate in the majority of clinical trial samples. The lack of essential information in some samples, such as the clinical trial code and the period of validity, is alarming and might be the potential source for dispensing or administration errors.

Resumen

Objetivo: Evaluar la calidad de las etiquetas de muestras para ensayos clínicos mediante la normativa vigente y analizar su posible correlación con las características específicas de cada muestra.

Método: Estudio transversal multicéntrico en el que se analizaron las muestras de ensayos clínicos de dos hospitales de tercer nivel. Se estudió la presencia de los once ítems de la Directiva 2003/94/CE, el nombre del ensayo y la dosis en la portada de la etiqueta como variables de calidad del etiquetado. Se analizó la influencia de las características propias de la muestra con la calidad del etiquetado.

Resultado: Se analizaron un total de 503 muestras de 220 ensayos. La calidad media del etiquetado, entendido como el porcentaje de ítems del Anexo 13, fue del 91,9%. El 6,6% no contenía el nombre de la muestra en la cara externa de la etiqueta, mientras que a un 9,7% les faltaba la dosis. Las muestras con presentación de tipo ensayo clínico presentaron mayor calidad ($p < 0,049$), el enmascaramiento disminuía la calidad ($p = 0,017$) y la identificación por número de kit o por paciente la aumentaban ($p < 0,01$). La variable promotor fue la que más variabilidad introdujo en el análisis.

Conclusiones: La calidad media del etiquetado es adecuada en la mayoría de las muestras del ensayo clínico. Resulta preocupante la ausencia de información esencial, como el código del ensayo clínico y el período de validez, en algunas muestras que pueden ser fuente potencial de errores de dispensación o de administración.

KEYWORDS

Drug labelling; Clinical trials; Medical errors

PALABRAS CLAVE

Etiqueta de medicamentos; Ensayo clínico; Errores médicos

Farm Hosp. 2016;40(2):79-89

Farm Hosp. 2016;40(2):79-89

* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 10 de agosto de 2015; aceptado el 25 de enero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9753



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

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

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

Contribution to Scientific Literature

This article studies an uncommon but very significant aspect, such as the quality of labelling within clinical trials. There are no articles published in literature to show the quality and quantity of information available in the label, and its potential relationship with dispensing and administration errors. Therefore, this article represents the first publication about the quality of labelling in clinical research.

Introduction

Drugs within clinical trials are more complex to dispense and administrate than conventional drugs¹. Besides, the consequences of an error are more dangerous and difficult to detect¹. In this sense, an increasing number of samples require preparation previous to dispensing / administration in the Hospital Pharmacy, which increases the risk of error². The adequate labelling of samples for clinical research is an essential aspect to prevent medication errors, either by patients or by healthcare professionals^{3,4,5}. Therefore, labels must contain as much information as possible in a clear and concise way, and ensuring an easy search and transmission of information.

The difficulty for patients at the time of looking for information is added up to this higher complexity. Patients won't be able to access their usual means of communication, such as their GP or the community pharmacist. They can only find answers to their doubts if these are collected in the Information Sheet for Patients, or by contacting the Principal Investigator, or the Clinical Trial Unit at the Hospital Pharmacy where they collect their medication. Thus, the label of the clinical trial sample itself becomes their immediate source of information, and sometimes the only one available.

For a medication under clinical research to reach patients, approval must be requested to the regulatory agencies. Among all the information that the pharmaceutical company must send, there is a copy of the label that will be attached to the drug¹. According to Appendix 13 of Directive 2003/94/EC, this label must include up to 11 items (Table 1) in order to meet this regulation. However, the directive also states that any of these items can be omitted, as long as this is adequately justified. This statement is an open door for manufacturers to reduce the information available in the labels, without failing to meet the regulation. An example of justification mentioned by the Directive is the management through a central electronic system of randomization (IVRS or IWRS). The IVRS/IWRS is an interactive voice answer system via telephone or on-line, used to control the telematic management of clinical trials, such as stock management or patient randomization.

One of the aspects which create a major barrier both for patients and for healthcare professionals is the blin-

ding of the study drugs¹. In order to identify adequately the drug during dispensing, it is essential that the most important information, such as the medication name and dose, appear on the label cover, that is to say, in the most external face of the label. These two significant pieces of data can be omitted to a higher extent in blind samples, therefore increasing the likelihood of dispensing errors.

The primary objective of this study is to assess the quality of labelling for clinical trial samples, understood as the proportion of Appendix 13 items present on the sample label, and the proportion of samples with the number and dose on its outer labelling. Besides, we intended to analyze the impact of the characteristics of each sample on said quality. As secondary objectives, we intended to study the relationship between label quality and management through an IVRS/IWRS system, and the relationship between sample blinding and the presence of the name and dose of the sample on the label cover.

Methods

A transversal multicenter study analyzing the quality of labelling for clinical research samples in the Clinical Trial Units of the *Hospital Universitario y Politécnico La Fe* and the *Hospital La Princesa* in Madrid. Data were collected since January, 1st until January, 31st, 2013, in both hospitals. The inclusion criteria were that the clinical trial they belonged to was still active, and that the sample was present in the unit during the time of the study (Figure 1).

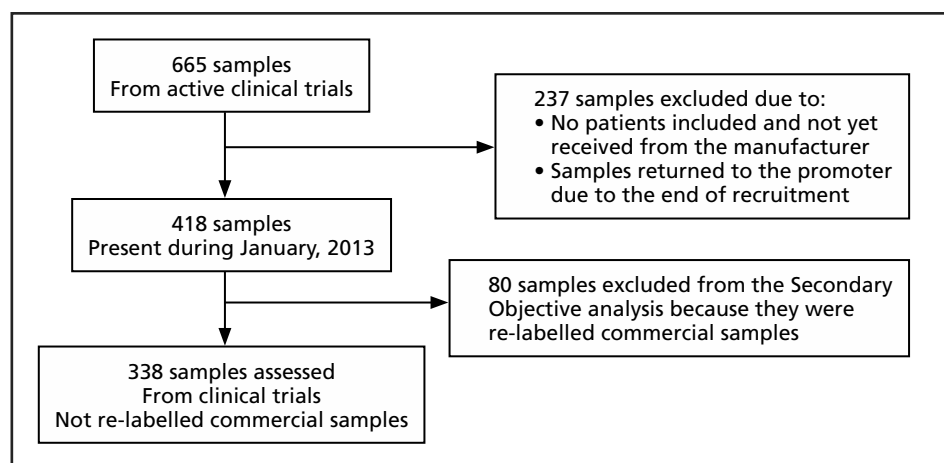
The variables collected were classified into two groups: sample data and labelling quality data. Sample data included: name of the sample, clinical trial it belonged to, promoter, location at the clinical trial storage, type of presentation (clinical trial sample or re-labelled commercial sample), identification (through kit number, randomization number, patient name, or unidentified), blinding, and whether it was managed through a IVRS/IWRS system. In order to determine the quality of labelling, we measured the proportion of items in the Appendix 13 mentioned in Directive 2003/94/EC present at any place in the label (Table 1). Those items split into various different sections were also assessed separately.

On the other hand, the proportion of these items in the primary packaging of the sample was also studied; that is to say, the part of the packaging in direct contact with the medication (blisters, vials, etc.) This part of the study was required because, in some cases, dispensing to patients is conducted after splitting up a package, while preparation in the Pharmacy Unit is always conducted based on this primary packaging.

Besides, data were collected about the number of samples which contained the name of the sample and the dose in the most external face of the label. Given

Table 1. Appendix 13 in Directive 2003/94/EC¹

Item	Description
a)	Name, address and telephone of the promoter, of the research organization by contract, or the investigator.
b)	Pharmaceutical formulation, way of administration, concentration per dosing unit.
c)	Lot number and/or code to identify the contents and the packaging operation.
d)	Reference code of the clinical trial, allowing to identify the clinical trial, the clinical trial center, the investigator, and the promoter, if not mentioned elsewhere.
e)	Number of identification of the study subject / number of treatment and, if relevant, number of visit.
f)	Name of the investigator.
g)	Instructions for use.
h)	"Exclusively for clinical trials."
i)	Storage instructions.
j)	Period of validity.
k)	"Keep out of reach of children."

**Figure 1.** Diagram of sample selection for the study.

that the majority of re-labelled commercial samples are not managed through IVRS/IWRS, it was decided to exclude them from the analysis of secondary objectives, in order to avoid data distortion.

Data collection from samples was conducted by two independent assessment centres. In case of discrepancy, the sample was re-assessed by a third centre. In case of discrepancy in the information about the same sample between both centres, this was also assessed by a third agent. There was an assessment of the quantity of discrepancies for similar samples between both hospitals, in order to measure the degree of subjectivity.

For data collections, a list with the samples recorded in the unit was taken out of the EnsayosPK® program in the case of *La Fe*, and from the official program of clinical trials in the case of *La Princesa*; and a Data Collection Sheet was created. All information was computerized in an Access® database. Statistical analysis was conducted using logistical regression models, with quality as dependent variable, and sample characteristics as independent variables. This analysis was conducted through version 3.1.2 of the R® program.

Results

In total, 503 samples were analyzed, 429 from the *Hospital La Fe* and 74 from the *Hospital de La Princesa*, from 220 clinical trials and 94 different promoters. Table 2 shows the characteristics of the samples studied. No statistically significant differences were found ($p=0.378$) regarding data collection by the two participating centres for similar samples.

The mean quality of labelling, understood as the proportion of Appendix 13 items, was 91.9%. Table 3 shows the proportions obtained by sections. Those a) and b) items which were not completely present on the label were assessed separately. This way, 6.2% of samples did not include the promoter's name, 10.9% of samples lacked the promoter's address, and 37.8% lacked their telephone number. Regarding samples with an incomplete item b), 0.2% lacked the pharmaceutical formulation, 0.8% lacked the way of administration, and 0.2% the number of units. From the 503 samples studied, 6.6% did not include the name of the sample on the outer face of the label, while 9.7% lacked the

dose. Besides, there were 5.8% of samples which did not include either the name of the sample or its dose.

Due to the limited number of cases for some variables studied, a variable called Quality Summary was created, represented by the mean proportion of presence of the 11 items in Appendix 13, in order to measure the influence of sample characteristics upon labelling quality. As can be observed in Table 4, the clinical trial-type presentation increases quality to a significant extent ($p=0.049$), blinding reduces quality ($p=0.017$), and identification by kit number or by patient increases the quality of the label ($p<0.001$ and $p=0.003$). Besides, the influence of these characteristics of the sample on Appendix 13 items was studied on the samples with label during primary packaging (Table 5). In this case, only the clinical trial-type presentation increased the quality of labelling with statistical significance. On the other hand, the effect of the promoter on label quality was studied, and it was found that this is the factor contributing higher variability to quality.

A 69.6% of those samples with clinical trial presentation were managed through a IVRS/IWRS system. Statistical analysis through logistical regression points out that items b), f), i) and k) are more present when the sample is managed through this system, with statistical significance. On the other hand, it seems that the name and dose are less present on the outer part of the label on IVRS/IWRS samples, though only with statistical significance for dose (Table 6). On the other hand, samples from blinded clinical trials include a lower proportion of information, name of sample and dose, on the label cover (Table 7).

Discussion

Medication errors have been widely studied during recent years, confirming their importance in number and clinical impact. However, errors associated with drugs in the experimental phase have not been assessed because, being more regulated and individualized, they occur in

Table 2. Characteristics of the sample studied

Variable	Categories
Hospital	La Fe: 85.29% Princesa: 14.71%
Presentation	Re-labelled commercial: 22.86% Clinical trial: 77.14%
Identification	Kit: 47.12% Randomization number: 1.39% Patient: 0.99% Unidentified: 50.5%
Blinded	No: 79.13% Yes: 20.87%
IVRS	No: 44.53% Yes: 55.47%

Table 3. Quality of labelling by section of the Appendix 13 in Directive 2003/94/EC¹

Variable	Value
General labelling	
a)	67%
b)	99%
c)	99.8%
d)	92.6%
e)	91.1%
f)	84.1%
g)	95.4%
h)	97.8%
i)	94.4%
j)	99%
k)	90.7%
Primary packaging (if any)	
a)	79.9%
b)	97.1%
c)	98.6%
d)	90.7%
e)	85.6%

Table 4. Label quality according to the sample characteristics

Variable	Odds ratio	p-value
Clinical trial-type presentation	1.40	0.049
Management through IVRS/IWRS	1.08	0.625
Blinded sample	0.69	0.017
Identification		
- By kit number	2.97	<0.001
- By randomization number	1.55	0.305
- By patient	5.28	0.003

Table 5. Quality of the primary packaging label according to the sample characteristics

Variable	Odds ratio	p-value
Clinical trial-type presentation	4.47	0.001
Management through IVRS/IWRS	0.90	0.812
Blinded sample	2.93	0.131
Identification		
- By kit number	2.98	0.087
- By randomization number	834099	0.992

a lower proportion. Those few studies published reveal that medication errors occur during clinical trials in not inconsiderable proportions⁵. There are even experiences where medication errors have determined the efficacy outcomes of the clinical trial⁷ or errors which have caused deaths among the participants⁸.

In a recent study, a Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) was conducted in the area of clinical trials, and it was observed that the processes with the highest risk of error were dispensing and preparation of samples². To prevent errors in the preparation of cytostatic samples for clinical trials, comprehensive automatic systems of traceability have been used from the Clinical Trial Unit and until administration⁹.

The job of labelling analysis is an exclusive responsibility of regulatory agencies before the distribution of the experimental medications. We healthcare professionals have the duty to confirm that the regulations have been fulfilled, and to ensure that the label contains enough quantity and

quality of information to reduce to the minimum any errors in dispensing and administering these medications^{10,11}. According to the British Royal Pharmaceutical Society¹², Hospital Pharmacy Units must ensure that the research sample has enough quality before its initial dispensing. Therefore, it is the duty of all healthcare professionals involved in clinical trials to report to the regulating agencies any labelling with poor quality, even though it meets current regulations.

Though the mean quality of all samples studied has been high, with proportions over 90% in almost all variables, it is surprising to find that some samples lack the essential information for any medication. For example, 7.4% of samples did not include the clinical trial code, or included several different codes, thus causing confusion among the healthcare staff in charge of dispensing similar samples for different clinical trials. A 5.6% did not specify the conditions for drug storage, and therefore patients at home were not sure whether they should keep the medication in the fridge or at room temperature. Besides, 1% did not include something so basic and necessary to ensure the efficacy and safety of a drug as its expiry date. Even though the lack of these items occurred only in a minority of cases, it represents a major source of errors which might reach the patient.

Management through IVRS/IWRS is one of the exceptions based on which the pharmaceutical companies might be not required to provide all the information collected in Appendix 13; so we held the *a priori* hypothesis that these labels would have inferior quality. But on the contrary, these labels present a higher mean quality in statistical terms. However, a trend can be observed, which is not statistically significant, towards the lack of the most important items: clinical trial code and period of validity. There seems to be a clear negative relationship, which is statistically significant, between management through IVRS/IWRS and the quantity of information on the label cover. In another sense, we have demonstrated that the cover of labels for blinded samples presents lower quality. This fact can represent a higher likelihood of errors in dispensing; and therefore, measures should be implemented to avoid them, such as physically separating the blinded samples with different doses.

There are no similar articles published which evaluate the quality of labelling in clinical research samples. In a communication to a Congress by Rabuñal¹³, they studied the adaptation of the information in clinical trial samples to current regulations. In the 204 samples they studied, they obtained very similar proportions to ours for the 11 items included in Appendix 13.

Table 6. Influence of management through IVRS/IWRS on the quality of labelling

Variable	Odds ratio	p-value
General labelling		
a)	1.23	0.386
b)	21.26	0.041
c)	6.89	0.239
d)	0.41	0.168
e)	1.82	0.243
f)	2.86	0.002
g)	1.95	0.279
h)	2.29	0.681
i)	4.76	0.029
j)	0.57	0.615
k)	2.53	0.007
Primary packaging (if any)		
a)	3.06	0.032
b)	1.84	0.553
c)	1.79	0.777
d)	0.90	0.926
e)	0.70	0.679
Information on the label cover		
Name of the sample	0.64	0.326
Dose of the sample	0.38	0.021

Table 7. Influence of blinding on the quality of labelling

	Not blinded	Blinded	Odds ratio	p-value
Name on the cover	97%	80%	0.12	<0.001
Dose on the cover	93%	78%	0.25	<0.001

In our study, we found that the promoter variable offered a great variability in the statistical analysis. However, the high number of different promoters made it very difficult to find significant differences among them; it would be necessary to increase the sample size in order to draw conclusions. Likewise, a wide multicenter study would be necessary in order to find significant differences in those trends that have been observed, but have shown no statistical significance.

Regarding the study limitations, regardless of the high number of samples studied, it was not possible to achieve enough statistical power to detect significant differences, due to the low number of events in each variable, and the high number of variables studied. On the other hand, even though a double independent assessment of samples was conducted, there is a degree of subjectivity which must be taken into account.

Summing up, the mean quality of labelling is adequate in the majority of clinical trial samples studied. However, there is an alarming lack of essential information, such as clinical trial code and validity period, which could be a potential source of dispensing or administration errors. A higher involvement by healthcare professionals is required, as well as more studies assessing the quality of labelling and its association with medication errors.

Conflict of interests

The authors hereby declare there is no conflict of interests.

Bibliography

1. Comisión Europea. Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos en Investigación [Monografía de internet]. 2003 [Citado 10-08-2015]. p. 1–20. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo-13_EC.pdf
2. Alfaro ER, Sánchez MI, Desongles T, Santos MD. Análisis modal de fallos y efectos aplicado al área de ensayos clínicos. *O.F.I.L.* 2015; 25;3:145-153.
3. Hellier E, Edworthy J, Derbyshire N, Costello A. Considering the impact of medicine label design characteristics on patient safety. *Ergonomics*. 2006;49(5-6):617–30.
4. Vredenburgh AG, Zackowitz IB. Drug labeling and its impact on patient safety. *Work*. 2009;33(2):169–74.
5. Bohand X, Simon L, Perrier E, Mullot H, Lefeuvre L, Plotton C. Frequency, types, and potential clinical significance of medication-dispensing errors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(1):11–6.
6. Alexander JH, Levy E, Lawrence J, Hanna M, Waclawski AP, Wang J, et al. Documentation of study medication dispensing in a prospective large randomized clinical trial: experiences from the ARIS-TOTLE Trial. *Am Heart J*. 2013;166(3):559–65.
7. Richards CF, Cannon CP. Reducing medication errors: potential benefits of bolus thrombolytic agents. *AcadEmerg Med*. 2000;7(11):1285–9.
8. Sanks RJ. A pharmacy manager's perspective on a serious adverse drug event. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(9):907–9.
9. De Pedro Ambrosio V, Frias Lopez Carme. Seguridad desde la recepción a la administración de citotóxicos y ensayos clínicos mediante un sistema de trazabilidad integral automatizado. Hospital ParcTauli, Sabadell. 58º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Málaga, Octubre 2013.
10. Quevedo de Torres A, Pérez Bravo L, FernándezFernández A. Participación del farmacéutico de hospital en la investigación clínica. *Farm Hosp*. 1999;23:24-41.
11. Generalitat .Conselleria de Sanitat. Estudios Clínicos y Observacionales de Productos Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana nº 07 [Monografía de internet]. 2011 [Citado 10-08-2015]. p. 1-16. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/170020/RevistaEstudiClinic07.pdf>
12. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials Version 1 [Monografía de internet].2013 [Citado 10-08-2015]. p. 1–19. Disponible en: <http://www.rpharms.com/support-pdfs/professional-guidance--n-pharmacy-services-for-clinical-trials-141013.pdf>
13. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Comunicaciones científicas [Monografía de internet]. 2012 [Citado 10-08-2015]. p. 88. Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf>

Aportación a la literatura científica

El presente artículo estudia un aspecto poco común pero de gran trascendencia, la calidad del etiquetado dentro de los ensayos clínicos. No hay ningún artículo publicado en la literatura que refleje la calidad y cantidad de información disponible en la etiqueta y su posible relación con errores de dispensación y administración. Por tanto, este trabajo supone la primera publicación sobre la calidad del etiquetado en investigación clínica.

Introducción

Los fármacos que pertenecen a ensayos clínicos son más complejos de dispensar y administrar que los medicamentos convencionales¹. Además, las consecuencias

de un error son más peligrosas y difíciles de detectar¹. En este sentido, cada vez más muestras requieren una preparación previa a la dispensación/administración en el servicio de farmacia lo que aumenta el riesgo de error². El etiquetado correcto de las muestras para investigación clínica es un aspecto fundamental para evitar los errores de medicación tanto por parte de los pacientes como de los profesionales sanitarios^{3,4,5}. Por ello, en las etiquetas debe aparecer la máxima información posible de una forma clara, concisa y facilitando la búsqueda y transmisión de la información.

A esta mayor complejidad se le suma la dificultad a la hora de buscar información por parte de los pacientes. Éstos no van a poder acceder a los medios habituales de comunicación como su médico de familia o el farmacéutico comunitario. Sólo pueden resolver sus

dudas si están recogidas en la hoja de información al paciente o contactando con el investigador principal o con la unidad de ensayos clínicos del servicio de farmacia hospitalario donde recogen su medicación. De esta forma, la etiqueta de la propia muestra de ensayo clínico se convierte en la fuente de información inmediata y en algunas ocasiones la única disponible.

Para que un medicamento en investigación clínica pueda llegar a los pacientes debe pedir su aprobación a las agencias reguladoras. Entre toda la información que el laboratorio debe enviar se encuentra una copia de la etiqueta que va a llevar adherida el fármaco¹. Según el Anexo 13 de la Directiva 2003/94/CE, esta etiqueta debe llevar incluidos hasta once ítems (Tabla 1) para cumplir con la normativa. Sin embargo, en la propia directiva específica que se puede obviar cualquiera de estos ítems siempre y cuando esté debidamente justificado. Esta afirmación es una puerta abierta para que los laboratorios puedan reducir la información disponible en las etiquetas sin que por ello dejen de cumplir con la normativa. En la Directiva se pone como ejemplo de justificación la gestión mediante un sistema electrónico centralizado de aleatorización (IVRS o IWRS). El IVRS/IWRS es un sistema interactivo de respuesta de voz vía telefónica o por web utilizado para controlar gestiones telemáticas de los ensayos clínicos, como la gestión de stocks o la aleatorización de pacientes.

Uno de los aspectos que genera un mayor obstáculo tanto para pacientes como para los profesionales sanitarios es el enmascaramiento de los fármacos a estudio¹. Para identificar correctamente el fármaco en la dispensación es fundamental que la información más importante como es el nombre del medicamento y la dosis esté presente en la portada de la etiqueta, es decir, en la cara más externa de la etiqueta. Estos dos datos destacables pueden verse obviados en un mayor porcentaje en las muestras enmascaradas, haciéndolas más susceptibles a los errores de dispensación.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la calidad del etiquetado de muestras para ensayos clínicos entendido como el porcentaje de ítems del Anexo 13 presentes en la etiqueta de la muestra y el porcentaje de muestras con el nombre y la dosis en el exterior del etiquetado. Además nos planteamos analizar como influían las características propias de cada muestra en dicha calidad. Como objetivos secundarios nos planteamos estudiar la relación entre la calidad de la etiqueta y la gestión mediante un sistema IVRS/IWRS y la relación entre el enmascaramiento de muestras y la presencia de nombre y dosis de la muestra en la portada de la etiqueta.

Métodos

Estudio transversal multicéntrico en el que se analizó la calidad del etiquetado de las muestras en investigación clínica de la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe y del Hospital La Princesa de Madrid. Se recogieron datos desde el 1 de enero hasta el 31 de enero de 2013 en ambos hospitales. Los criterios de inclusión fueron que el ensayo clínico al que perteneciera estuviera activo y que la muestra estuviera presente en la unidad durante el tiempo del estudio (Figura 1).

Las variables recogidas se clasifican en dos grupos: datos de la muestra y datos de calidad del etiquetado. Los datos de la muestra incluyen: nombre de la muestra, ensayo clínico al que pertenece, promotor, ubicación en el almacén de ensayos clínicos, tipo de presentación (muestra de ensayo clínico o comercial reetiquetada), identificación (por número de kit, número de aleatorización, nombre de paciente o sin identificar), enmascaramiento y si está gestionada a través de un sistema IVRS/IWRS. Para determinar la calidad del etiquetado, medimos el porcentaje de ítems del Anexo 13 citados en la Directiva 2003/94/CE presentes en cualquier lugar de la

Tabla 1. Anexo 13 de la Directiva 2003/94/EC¹

Item	Descripción
a)	Nombre, dirección y teléfono del promotor, de la organización de investigación por contrato o del investigador
b)	Forma farmacéutica, vía de administración, concentración por unidad de dosificación
c)	Número de lote y/o código para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento
d)	Código de referencia del ensayo que permita identificar al ensayo, el centro de ensayo, investigador, y promotor, si no figura en otro lugar
e)	Número de identificación del sujeto del ensayo/número de tratamiento y si es relevante, número de visita
f)	Nombre del investigador
g)	Instrucciones para el uso
h)	"Exclusivamente para ensayos clínicos"
i)	Condiciones de conservación
j)	Periodo de validez
k)	"Manténgase fuera del alcance de los niños"

etiqueta (Tabla 1). Los ítems compuestos por varios apartados diferentes se evaluaron también por separado.

Por otro lado, se estudió la proporción de estos ítems en el acondicionamiento primario de la muestra, es decir, la parte del envase en contacto directo con el medicamento (blísters, viales, etc.). Se realizó debido a que en algunos casos la dispensación al paciente se realiza tras el fraccionamiento de un envase, mientras que la preparación en farmacia siempre se realiza a partir de este acondicionamiento primario.

Además, se recogió el número de muestras que contenían en la cara más externa de la etiqueta el nombre de la muestra y la dosis. Dado que las muestras comerciales reetiquetadas no se gestionan en su mayoría mediante IVRS/IVRS se decidió excluirlas del análisis de los objetivos secundarios para evitar el falseamiento de los datos.

La recogida de datos de las muestras se realizó por dos evaluadores independientes. Ante una discrepancia la muestra fue reevaluada por un tercero. Ante una discrepancia en la información sobre una misma muestra entre los dos centros se evaluó también por un tercer agente. Se midió la cantidad de discrepancias para muestras similares entre los dos hospitales para medir el grado de subjetividad.

Para la recogida de datos se extrajo del programa EnsayosPK® en el caso de La Fe y el programa oficial de ensayos clínicos en el de La Princesa un listado con las muestras registradas en la unidad y se creó una hoja de recogida de datos. Toda la información se informatizó en una base de datos Access®. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando modelos de regresión logística, siendo la variable dependiente la calidad y las independientes las características de las muestras. Este análisis se realizó mediante el programa R® versión 3.1.2.

Resultados

Se analizaron un total de 503 muestras, 429 del Hospital La Fe y 74 del Hospital de La Princesa, pertenecientes a 220 ensayos clínicos y 94 promotores diferentes. En

la Tabla 2 se muestran las características de las muestras a estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.378$) en cuanto a la recogida de datos por los dos centros participantes para muestras similares.

La calidad media del etiquetado, entendido como el porcentaje de ítems del Anexo 13, fue del 91.9%. En la Tabla 3 se detallan los porcentajes obtenidos por apartados. Los ítems a) y b) que no estaban completamente presentes en la etiqueta se evaluaron por separado. De esta manera, al 6.2% de las muestras no presenta el nombre del promotor, al 10.9% le faltaba la dirección del promotor, y al 37.8% les faltaba el teléfono. Respecto a las muestras que no tenía completo el ítem b), al 0.2% les faltaba la forma farmacéutica, al 0.8% la vía de administración y al 0.2% el número de unidades. De las 503 muestras estudiadas un 6.6% no contenía el nombre de la muestra en la cara externa de la etiqueta, mientras que un 9.7% les faltaba la dosis. Además, había un 5.8% de muestras que no contenían ni nombre de la muestra ni la dosis.

Debido a la escasez de casos para algunas variables estudiadas se creó una variable resumen de la calidad, representada por el porcentaje medio de presencia de los 11 ítems del Anexo 13, para medir la influencia de las características de la muestra sobre la calidad del etiquetado. Como se puede observar en la Tabla 4 la presentación de tipo ensayo clínico aumenta la calidad de manera significativa ($p = 0.049$), el enmascaramiento disminuye la calidad ($p = 0.017$), y la identificación por número de kit o por paciente aumentan la calidad de la etiqueta ($p < 0.001$ y $p = 0.003$). Además se estudió la influencia de estas características de la muestra sobre los ítems del Anexo 13 en las muestras con etiqueta en el acondicionamiento primario (Tabla 5). En este caso, sólo la presentación de tipo ensayo clínico aumenta la calidad del etiquetado con significación estadística. Por otro lado, se estudió el efecto del promotor sobre la calidad de la etiqueta encontrando que es el factor que aporta mayor variabilidad a la calidad.

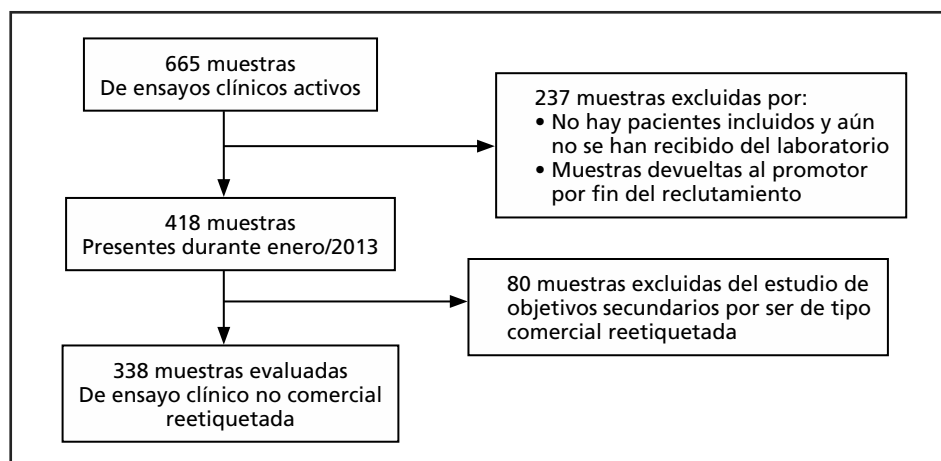


Figura 1. Diagrama de selección de muestras para el estudio.

Tabla 2. Características de la muestra a estudio

Variable	Categorías
Hospital	La Fe: 85.29% Princesa: 14.71%
Presentación	Comercial reetiquetado: 22.86% Ensayo clínico: 77.14%
Identificación	Kit: 47.12% Nº aleatorización: 1.39% Paciente: 0.99% Sin identificar: 50.5%
Enmascaramiento	No: 79.13% Sí: 20.87%
IVRS	No: 44.53% Sí: 55.47%

Tabla 3. Calidad del etiquetado por apartado del Anexo 13 de la Directiva 2003/94/EC¹

Variable	Valor
Acondicionamiento general	
a)	67%
b)	99%
c)	99.8%
d)	92.6%
e)	91.1%
f)	84.1%
g)	95.4%
h)	97.8%
i)	94.4%
j)	99%
k)	90.7%
Acondicionamiento primario (en caso de haberlo)	
a)	79.9%
b)	97.1%
c)	98.6%
d)	90.7%
e)	85.6%

El 69.6% de las muestras con presentación de ensayo clínico se gestionaban mediante un sistema IVRS/IWRS. El análisis estadístico mediante regresión logística señala que los ítems b), f), i) y k) están más presentes cuando se gestiona la muestra mediante este sistema con significación estadística. Por el contrario, parece que el nombre y la dosis está menos presente el exterior de la etiqueta en las muestras IVRS/IWRS, aunque solo de manera estadísticamente significativa para la dosis (Tabla 6). Por otro lado, las muestras pertenecientes a ensayos clínicos enmascarados tienen un porcentaje inferior de información, nombre de la muestra y dosis, en la portada de la etiqueta (Tabla 7).

Tabla 4. Calidad etiqueta respecto a las características de la muestra

Variable	Odds ratio	p-valor
Presentación tipo ensayo clínico	1.40	0.049
Gestión mediante IVRS/IWRS	1.08	0.625
Muestra enmascarada	0.69	0.017
Identificación		
- Por número de kit	2.97	<0.001
- Por número de aleatorización	1.55	0.305
- Por paciente	5.28	0.003

Tabla 5. Calidad de la etiqueta de acondicionamiento primario respecto a las características de la muestra

Variable	Odds ratio	p-valor
Presentación tipo ensayo clínico	4.47	0.001
Gestión mediante IVRS/IWRS	0.90	0.812
Muestra enmascarada	2.93	0.131
Identificación		
- Por número de kit	2.98	0.087
- Por número de aleatorización	834099	0.992

Discusión

Los errores de medicación han sido extensamente estudiados durante los últimos años constatando su importancia en número y repercusión clínica. Sin embargo, los errores asociados a los fármacos en fase experimental no han sido evaluados debido a que al estar más regulados e individualizados se ocasionan en un menor porcentaje. Los pocos estudios publicados revelan que los errores de medicación se producen durante los ensayos clínicos en porcentajes nada despreciables⁵. Incluso hay experiencias donde los errores de medicación llegan a condicionar los resultados de eficacia del ensayo clínico⁷ o errores que han ocasionado muertes en los participantes⁸.

En un estudio reciente se realizó un análisis modal de fallos y errores (AMFE) en el área de ensayos clínicos donde se observó que los procesos con mayor riesgo de error eran la dispensación y la preparación de las muestras². Para evitar errores en la preparación de muestras citostáticas de ensayo clínico se han utilizado sistemas integrales de trazabilidad automatizado desde la unidad de ensayos clínicos hasta la administración⁹.

La labor de análisis del etiquetado es una competencia exclusiva de las agencias reguladoras previa a la distribución de los medicamentos experimentales. Los profesionales sanitarios tenemos la obligación de corro-

borar el cumplimiento de la normativa y asegurar que la etiqueta contiene una cantidad y calidad de información suficiente para reducir al mínimo los errores en la dispensación y administración de estos medicamentos^{10,11}. De acuerdo con la Royal Pharmaceutical Society británica¹², los servicios de farmacia hospitalaria debe asegurar que la muestra en investigación tenga la suficiente calidad antes de realizar la primera dispensación. Por lo tanto, es obligación de todos los profesionales sanitarios involucrados en ensayos clínicos comunicar a las agencias reguladoras cualquier etiquetado de mala calidad aunque ésta cumpla con la normativa vigente.

Aunque la calidad media de todas las muestras estudiadas haya resultado alta, con porcentajes mayores al 90% en casi todas las variables, sorprende la ausencia en algunas muestras de información esencial para cualquier medicamento. Por ejemplo, el 7.4% de las muestras no contenía el código del ensayo o contenía varios códigos

diferentes, facilitando la confusión del personal sanitario encargado de dispensar muestras similares de ensayos diferentes. El 5.6% no especificaba las condiciones en las que debe conservarse el fármaco, dando lugar a que el paciente en casa no tenga la certeza de si debe guardar el medicamento en nevera o a temperatura ambiente. Además, el 1% no contenía algo tan básico y necesario para asegurar la eficacia y seguridad de un fármaco como la fecha de caducidad. Pese a que la ausencia de estos ítems sea minoritaria constituye una importante fuente de errores que pueden alcanzar al paciente.

La gestión mediante IVRS/IWRS es una de las excepciones por la cual los laboratorios están exentos de facilitar toda la información recogida en el Anexo 13 por lo que a priori teníamos la hipótesis de que la calidad de estas etiquetas sería menor. Por el contrario, estas etiquetas presentan una mayor calidad media en términos estadísticos. No obstante, se puede observar una tendencia que no llega a ser significativa estadísticamente hacia la ausencia de los ítems más importantes: código del ensayo clínico y periodo de validez. Sí que parece haber una clara relación negativa estadísticamente significativa entre la gestión mediante IVRS/IWRS y la cantidad de información en la portada de la etiqueta. En otro sentido, hemos demostrado que la portada de las etiquetas de muestras enmascaradas tiene una menor calidad. Este hecho puede suponer una mayor probabilidad de errores en la dispensación por lo que se deberían implantar medidas para evitarlos, como separar físicamente muestras enmascaradas de dosis diferentes.

No hay artículos similares publicados que evalúen la calidad del etiquetado de muestras en investigación clínica. En una comunicación a un congreso de Rabuñal¹³ estudiaron la adaptación de la información del etiquetado de las muestras para ensayo clínico a la normativa vigente. Obtuvieron porcentajes muy similares a los nuestros en los 11 ítems del Anexo 13 en las 204 muestras que evaluaron.

En nuestro estudio encontramos que la variable promotor aporta una gran variabilidad en el análisis estadístico. Sin embargo, el elevado número de promotores diferentes hace que resulte muy complicado encontrar diferencias significativas entre ellos, haría falta aumentar el tamaño muestral para poder sacar conclusiones. De la misma forma, sería necesario un amplio estudio multicéntrico para poder encontrar diferencias significativas en aquellas tendencias que se han observado pero que no llegan a mostrar significación estadística.

Tabla 6. Influencia de la gestión mediante IVRS/IWRS en la calidad del etiquetado

Variable	Odds ratio	p-valor
Acondicionamiento general		
a)	1.23	0.386
b)	21.26	0.041
c)	6.89	0.239
d)	0.41	0.168
e)	1.82	0.243
f)	2.86	0.002
g)	1.95	0.279
h)	2.29	0.681
i)	4.76	0.029
j)	0.57	0.615
k)	2.53	0.007
Acondicionamiento primario (en caso de haberlo)		
a)	3.06	0.032
b)	1.84	0.553
c)	1.79	0.777
d)	0.90	0.926
e)	0.70	0.679
Información en la portada de la etiqueta		
Nombre de la muestra	0.64	0.326
Dosis de la muestra	0.38	0.021

Tabla 7. Influencia del enmascaramiento en la calidad del etiquetado

	No enmascarado	Enmascarado	Odds ratio	p-valor
Nombre en portada	97%	80%	0.12	<0.001
Dosis en portada	93%	78%	0.25	<0.001

En cuanto a las limitaciones del estudio, pese al elevado número de muestras estudiadas no se pudo conseguir la suficiente potencia estadística para detectar diferencias significativas por el bajo número de eventos en cada variable y por el elevado número de variables estudiadas. Por otro lado, aunque se realizó una doble evaluación independiente de las muestras existe un grado de subjetividad que se debe tener en consideración.

En conclusión, la calidad media del etiquetado es adecuada en la mayoría de muestras de ensayo clínico estudiadas. Sin embargo, resulta preocupante la ausencia de información esencial, como el código del ensayo clínico y el período de validez, que puede ser una fuente potencial de errores de dispensación o de administración. Se requiere una mayor implicación de los profesionales sanitarios y más estudios que evalúen la calidad del etiquetado y su asociación con los errores de medicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Comisión Europea. Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos en Investigación [Monografía de internet]. 2003 [Citado 10-08-2015]. p. 1–20. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo-13_EC.pdf
2. Alfaro ER, Sánchez MI, Desongles T, Santos MD. Análisis modal de fallos y efectos aplicado al área de ensayos clínicos. *O.F.I.L.* 2015; 25;3:145-153.
3. Hellier E, Edworthy J, Derbyshire N, Costello A. Considering the impact of medicine label design characteristics on patient safety. *Ergonomics.* 2006;49(5-6):617–30.
4. Vredenburgh AG, Zackowitz IB. Drug labeling and its impact on patient safety. *Work.* 2009;33(2):169–74.
5. Bohand X, Simon L, Perrier E, Mullot H, Lefeuvre L, Plotton C. Frequency, types, and potential clinical significance of medication-dispensing errors. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(1):11–6.
6. Alexander JH, Levy E, Lawrence J, Hanna M, Waclawski AP, Wang J, et al. Documentation of study medication dispensing in a prospective large randomized clinical trial: experiences from the ARIS-TOTLE Trial. *Am Heart J.* 2013;166(3):559–65.
7. Richards CF, Cannon CP. Reducing medication errors: potential benefits of bolus thrombolytic agents. *Acad Emerg Med.* 2000;7(11):1285–9.
8. Sanks RJ. A pharmacy manager's perspective on a serious adverse drug event. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(9):907–9.
9. De Pedro Ambrosio V, Frias Lopez Carme. Seguridad desde la recepción a la administración de citotóxicos y ensayos clínicos mediante un sistema de trazabilidad intergral automatizado. Hospital Parc Tauli, Sabadell. 58º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Málaga, Octubre 2013.
10. Quevedo de Torres A, Pérez Bravo L, Fernández Fernández A. Participación del farmacéutico de hospital en la investigación clínica. *Farm Hosp.* 1999;23:24-41.
11. Generalitat . Conselleria de Sanitat. Estudios Clínicos y Observacionales de Productos Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana nº 07 [Monografía de internet]. 2011 [Citado 10-08-2015]. p. 1-16. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/170020/RevistaEstudiClinic07.pdf>
12. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials Version 1 [Monografía de internet]. 2013 [Citado 10-08-2015]. p. 1–19. Disponible en: <http://www.rpharms.com/support-pdfs/professional-guidance--n-pharmacy-services-for-clinical-trials-141013.pdf>
13. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Comunicaciones científicas [Monografía de internet]. 2012 [Citado 10-08-2015]. p. 88. Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf>

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Jiménez Galán R, Montes Escalante IM, Morillo Verdugo R. Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. INCOFAR Project. Farm Hosp. 2016;40(2):90-101.
- Jiménez Galán R, Montes Escalante IM, Morillo Verdugo R. Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR. Farm Hosp. 2016;40(2):90-101.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. INCOFAR Project

Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR

Rocío Jiménez Galán¹, Inés María Montes Escalante² and Ramón Morillo Verdugo¹

¹Pharmacy Department. Hospital de Valme. ²Unit of Pharmacy Supplies. Andalusian Health System.

Abstract

Objectives: To analyze the relationship between pharmacotherapeutic complexity and compliance of therapeutic objectives in HIV+ patients on antiretroviral treatment and concomitant dyslipidemia therapy.

Materials and methods: A retrospective observational study including HIV patients on stable antiretroviral treatment during the past 6 months, and dyslipidemia treatment between January and December, 2013. The complexity index was calculated with the tool developed by McDonald *et al.* Other variables analyzed were: age, gender, risk factor of HIV, smoking, alcoholism and drugs, psychiatric disorders, adherence to antiretroviral treatment and lipid lowering drugs, and clinical parameters (HIV viral load, CD4 count, plasma levels of total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides). In order to determine the predictive factors associated with the compliance of therapeutic objectives, univariate analysis was conducted through logistical regression, followed by a multivariate analysis.

Results: The study included 89 patients; 56.8% of them met the therapeutic objectives for dyslipidemia. The complexity index was significantly higher ($p = 0.02$) in those patients who did not reach the objective values (median 51.8 vs. 38.9). Adherence to lipid lowering treatment was significantly associated with compliance of the therapeutic objectives established for dyslipidemia treatment. A 67.0% of patients met the objectives for their antiretroviral treatment; however, the com-

Resumen

Objetivos: Analizar la relación entre complejidad farmacoterapéutica y cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral activo y concomitante para la dislipemia.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral estable durante los últimos 6 meses y tratamiento para la dislipemia entre enero-diciembre de 2013. Se calculó el índice de complejidad a través de la herramienta desarrollada por Mc Donald *et al.* Otras variables analizadas fueron: edad; sexo; factor de riesgo de adquisición del VIH; consumo de tabaco, alcohol y drogas; alteraciones psiquiátricas; adherencia al TAR y a fármacos hipolipemiantes y parámetros clínicos (carga viral VIH, recuento de CD4, niveles plasmáticos de colesterol total, LDL, HDL, y triglicéridos). Para determinar factores predictivos asociados con el cumplimiento de los objetivos terapéuticos se realizó un análisis univariante mediante regresión logística y, posteriormente, un análisis multivariante.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes. El 56,8% cumplieron los objetivos terapéuticos para la dislipemia. El índice de complejidad fue significativamente mayor ($p = 0,02$) en pacientes que no alcanzaron los valores objetivo (mediana de 51,8 vs 38,9). La adherencia al tratamiento hipolipemiente fue relacionada de forma significativa con el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos para el tratamiento de la dislipemia. El 67,0% cumplieron los objetivos para el TAR, sin

* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 21 de septiembre de 2015; aceptado el 4 de noviembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9932



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

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

plexity index was not significantly higher ($p = 0.06$) in those patients who did not meet said objectives.

Conclusions: Pharmacotherapeutical complexity represents a key factor in terms of achieving health objectives in HIV+ patients on treatment for dyslipidemia.

KEYWORDS

HIV; Dyslipidemia; Pharmacotherapeutical complexity; Adherence

Farm Hosp. 2016;40(2):90-101

Contribution to scientific literature

Comorbidities associated with HIV are currently requiring a global pharmacotherapeutical follow-up of these patients, not only focused on their antiretroviral medication, due to the chronification of this disease and the population aging, among other factors. One of the most prevalent comorbidities in this group of patients is dyslipidemia. On 2011, the last American Consensus was published, recommending that pharmacotherapeutical follow-up for patients should be prioritized according to the complexity indexes of treatment. There is one tool already available for this, developed by McDonald *et al*, which allows to calculate the complexity index for any type of treatment regimen. However, no study has used said approach in order to demonstrate the relationship between pharmacotherapeutical complexity and compliance of pharmacotherapeutical objectives in the HIV setting.

This study demonstrates the utility and relationship between the pharmacotherapeutical complexity of treatments prescribed and the compliance of therapeutic objectives established for HIV+ patients on dyslipidemia treatment. Our outcomes indicate that the majority of patients present an adequate control of their HIV; however, practically half of them are not meeting the therapeutic objectives for dyslipidemia; the probability for this is higher in those with a higher pharmacotherapeutical complexity index.

Understanding this aspect will allow specialists to select those patients who require a closer and more intensive pharmaceutical care.

Introduction

High-activity antiretroviral treatment (ART) has reduced to a high extent the morbimortality caused by HIV infection, and turned it into a chronic disease^{1,2,3,4,5}. This fact has changed significantly the current view of HIV as a disease, and the development of other comorbidities common to the rest of the overall population has acquired an increasingly higher importance.

In this sense, HIV+ patients present an increased cardiovascular risk compared to the overall population⁶. Some of the reasons leading to this increase are the metabolic alterations caused by the virus, as well as the dyslipidemia caused by some antiretroviral drugs^{7,8}. The

embargo el índice de complejidad no fue significativamente mayor ($p = 0,06$) en los pacientes que no cumplían objetivos.

Conclusiones: La complejidad farmacoterapéutica constituye un factor clave en la consecución de los objetivos de salud en pacientes VIH+ que reciben tratamiento para la dislipemia.

PALABRAS CLAVE

VIH; Dislipemia; Complejidad farmacoterapéutica; Adherencia

Farm Hosp. 2016;40(2):90-101

presence of these concomitant diseases varies according to the different populations analyzed. In the D:A:D cohort⁹ there was a 33% prevalence of patients with hypertriglyceridemia and 22% with hypercholesterolemia. Similar outcomes were found in another recently published study, where there was a 35% prevalence of dyslipidemia¹⁰. However, in a study conducted in 2009 with HIV patients >70-year-old, there was a 54% prevalence of dyslipidemia¹¹, a value significantly above those obtained in other studies.

Currently, ART simplification is already a reality for certain patient types. However, due to the individualized nature of the prescription of this type of drugs, there are many treatment regimens that continue being complex. And we must add to this fact the difficulty represented by the treatment of concomitant conditions, such as hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia, in terms of patients understanding their therapeutic regimens.

An optimal adherence to antiretroviral treatment, allowing to maintain its strict compliance, is essential in order to achieve the therapeutic objectives intended with this type of therapies: virological suppression and immunological recovery¹². However, even though hospital pharmacists have focused a major part of their activity in HIV patient follow-up, the outcomes of the Andhalusida study¹³ have demonstrated that lack of training and time are impairing the development of support measures for antiretroviral adherence.

According to the latest American Consensus on pharmaceutical practice¹⁴, pharmacotherapeutical follow-up of patients must be conducted based on therapy complexity criteria, as well as the severity of the disease and other comorbidities. On 2007, Martin *et al* published¹⁵ an approximation to an Antiretroviral Complexity Index, which was the first step to determine the relationship between the complexity of antiretroviral treatments, adherence, and the clinical outcomes obtained. Among others, the following data were taken into account when preparing this index: dosing regimen, pharmaceutical formulation, storage conditions, or instructions on how to take the medication adequately. As stated in the publication by Martin *et al*.¹⁵, this index presents a series of limitations. Firstly, only retroviral medication is taken into account, it has not been developed or validated for the rest of the concomitant medication (moreover, the antire-

troviral armamentarium currently available is much more varied than the one existing back in 2007). Secondly, it must be explained how treatment complexity affects adherence, and to determine a cut-off point in the index to indicate which patients are at higher risk of lack of compliance due to their treatment complexity. Subsequently, Mc Donald *et al.*¹⁶ developed a tool which allowed to calculate the complexity index for any type of regimen. However, there is still no knowledge about the impact of complexity on adherence and therapeutic success.

The objective of this study is to analyze the relationship between the pharmacotherapeutical complexity of the treatments prescribed and the compliance of therapeutic objectives established for HIV+ patients on dyslipidemia treatment (hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia).

Materials and methods

An observational, single-centre, retrospective study, which included all patients who met the previously defined inclusion criteria between January and December, 2013. The study also included those >18-year-old patients on active antiretroviral treatment seen as outpatients in Pharmacy Care Units who had undergone a stable antiretroviral treatment without any modifications during the past 6 months. Additionally, patients should have a prescription by their HIV specialist or Primary Care physician for dyslipidemia treatment (hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia): statins, fibrates, ezetimibe and/or resins.

All patients should have records for antiretroviral drug dispensed during the period studied (prepared by the Hospital Pharmacy Unit), and a record of prescribed drugs, through electronic prescription, targeted to the concomitant conditions studied (dyslipidemias), dispensed at retail pharmacies.

All those patients included in clinical trials during the period of this study were excluded.

In order to determine the relationship existing between pharmacotherapeutical complexity and the compliance of therapeutic objectives, for HIV infection we have defined it as: undetectable viral load, defined as a value <50 copies/ml, and a normalized level of CD4 lymphocytes (defined as CD4 > 200 cells/ μ L). For dyslipidemia treatment, it was defined as follows: in the case of hypercholesterolemia, the target LDL level was defined individually for each patient, based on their cardiovascular risk estimated through the SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) System. The following values were determined, based on cardiovascular risk^{17,18}: very high risk: LDL < 70 mg/dL, high risk: LDL < 100 mg/dL, moderate risk: LDL < 130 mg/dL. For hypertriglyceridemia treatment, the target value of triglycerides was <150 mg/dL.

The following were collected as independent variables: age, gender, complexity index, risk factors of HIV,

use of drugs or alcohol, smoking, psychiatric condition, treatment compliance to ART (defined as an adherence rate superior or equal to 90%, according to dispensing records), adherence to lipid lowering treatment (defined as an adherence rate superior or equal to 80%¹⁹), and co-infection by HCV.

Complexity index determination was established by assigning a score to each patient, based on the complexity of their drug therapy. This was conducted through the web tool developed by the University of Colorado¹⁶ available at: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx>.

Patient selection and the assessment of therapeutic adherence regarding antiretroviral treatment were conducted through the Program for Outpatient Dispensing of the Hospital Pharmacy Unit. The identification of patients on treatment with any lipid lowering drug during this specific period, as well as the quantification of adherence to said treatments, was conducted using the Electronic Prescription Program of the Andalusian Health System (Diraya®).

Clinical and lab test data were collected from the electronic clinical records and lab test reviews.

For statistical analysis, quantitative variables were initially summed up with mean values and typical deviations, or, in case of asymmetrical distributions, with median values and percentiles (P25 and P75); and qualitative variables, with percentages.

In order to compare mean values of quantitative variables among sub-groups, the Student's t test was used for independent samples, or the Mann-Whitney non-parametric U Test in case of non-normal distributions. If any significant differences were observed, 95% Confidence Intervals were found for differences in mean (or median, if relevant) values. On the other hand, contingency tables were prepared and the Chi-Square Test was used in order to analyze the relationship between qualitative variables: or otherwise, the Monte Carlo Asymptotic Method and Exact Test. Table interpretation was conducted through corrected typified residues. Finally, and with the aim to find factors predicting poor compliance, a model of binary logistical regression was conducted after a previous univariate analysis, which identified those independent variables associated with not achieving pharmacotherapeutical objectives, which were then entered into the multivariate model for final selection (the criterion for inclusion of variables in the multivariate model was: those which presented a $p < 0.25$ value in the univariate model).

Given that the objective of the study was to prepare a multivariate logistical regression model in order to identify independent variables to predict compliance with the specified pharmacotherapeutical objectives (yes/no), sample size was determined through Freeman's Rule $10 \cdot (k+1)$, where k is the number of potential predictor

variables. As there were 9 predictor variables, the size of the sample should be 100 patients, and accepting 20% losses, it should be 120 patients.

This study was approved by the Andalusian Ethics Committee of Biomedical Research.

Results

Eighty-nine (89) patients were included in the study. The majority of patients were male (76.4%). Basal characteristics of patients are shown in Table 1. Regarding type of lipid lowering treatment prescribed, 86.5% of patients received treatment with a statin, 10.1% with fibrates, and 3.4% with combinations of statins and fibrates.

Out of these patients, 56.2% met the objectives established for dyslipidemia treatment. Table 2 shows a summary of the baseline characteristics of patients based on compliance or lack of compliance with therapeutic objectives. Demographic characteristics of patients,

way of infection, use of drugs or alcohol, presence of psychiatric condition, or HCV co-infection, were similar in both groups; no statistically significant differences were found. On the other hand, the median complexity index was significantly higher in those patients who did not meet therapeutic objectives (10.0 vs. 14.7 $p=0.027$). Likewise, the proportion of patients with adherence to lipid lowering treatment was significantly higher among patients who met the therapeutic objectives (40 vs. 19; $p=0.020$).

On the other hand, the outcomes obtained from the multivariate analysis (Table 3) showed that both the complexity index and the adherence to lipid lowering treatment perform as independent predictive factors of compliance with those therapeutic objectives established for dyslipidemia treatment.

A 67.0% of patients met the objectives established for their antiretroviral treatment. The baseline characteristics of patients, based on compliance or lack of compliance with the objectives, were similar for the majority (Table 4). The mean complexity index was higher in those patients who did not meet the objectives; however, this difference did not reach statistical significance. Regarding adherence, 82% of patients had good adherence to treatment, and no statistically significant differences were found in the proportion of adherent patients who met the objectives and those who did not.

Discussion

In this study, drug therapy complexity and adherence to lipid lowering treatment have been identified as factors predicting compliance with the therapeutic objectives established for dyslipidemia treatment in HIV+ patients on active ART. So far, the majority of studies conducted on HIV patients have focused exclusively on assessing adherence to ART, as well as on determining

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Variable	Frequency
Gender	
Male n (%)	68 (76.4)
Median age (RIQ)	50.04 (45.79-56.41)
Risk factor of infection	
- Sexual	47 (52.8)
- PDA	42 (47.2)
Use of drugs or alcohol n(%)	7 (7.9)
Smoking n(%)	20 (22.5)
Presence of psychiatric disorder n(%)	14 (15.7)
HCV co-infection n(%)	37 (41.6)

PDA: parenteral drug addiction; HCV: Hepatitis C virus.

Table 2. Univariate analysis of the factors associated with compliance with the therapeutic objectives determined for dyslipidemia treatment

Variable	Objectives met	Objectives not met	OR	p (95% CI)
Gender				
- Male n (%)	36 (72.0)	32 (81.6)	1.77	0.3 (0.6-4.8)
Median age (IQR)	50.0 (46.4; 55.9)	50.2 (45.4; 57.9)	1.0	0.9 (0.9-1.0)
Risk factor of HIV infection				
- Sexual n (%)	28 (56.0)	18 (47.4)	1.4	0.4 (0.6-3.2)
Use of alcohol or drugs n (%)	1 (2.6)	6 (12)	0.5	0.5 (0.6-4.7)
Smoking n (%)	9 (18.0)	11 (28.9)	1.1	0.8 (0.3-3.9)
Psychiatric condition n (%)	8 (16.0)	6 (15.8)	0.9	0.9 (0.3-3.1)
HIV/HCV co-infection n (%)	21 (42.0)	16 (42.1)	0.8	0.7 (0.3-2.3)
Median complexity index (IQR)	10 (6.7; 13.8)	14.7 (9.7; 18.5)	1.08	0.02 (1.0-1.2)
Adherence to lipid lowering treatment	40 (80)	19 (50)	2.8	0.02 (1.1- 7.0)

OR: Odd ratio; PDA: Parenteral Drug Addiction; IQR: Interquartile Range.

Table 3. Multivariate analysis of independent predictive factors for compliance of the therapeutic objectives determined for dyslipidemia treatment

Variable	OR	p (95% CI)
Complexity Index	1.1	0.007 (1.0-1.2)
Adherence to lipid lowering treatment	6.04	0.001 (2.0-17.6)

OR: Odd ratio.

Table 4. Univariate analysis of the factors associated with compliance of the therapeutic objectives for antiretroviral treatment

Variable	Objectives met	Objectives not met	OR	P (95% CI)
Gender				
Male n (%)	49 (71.6)	19 (90.0)	3.5	0.1 (0.7-16.9)
Median age (RIQ)	50.0 (46.4; 55.9)	50.2 (45.3; 57.8)	1.04	0.09 (0.99-1.08)
Risk factor of HIV infection PDA n (%)	30 (44.8)	11 (55.0)	1.5	0.4 (0.5-4.1)
Use of alcohol or drugs n (%)	6 (9.0)	1 (5.0)	0.53	0.57 (0.06-4.7)
Smoking n (%)	15 (22.4)	4 (20.0)	0.86	0.82 (0.25-2.9)
Presence of psychiatric disorder n (%)	12 (17.9)	2 (10.0)	0.5	0.4 (0.1-2.4)
Co-infection with HVC n (%)	28 (41.8)	9 (45.0)	1.1	0.79 (0.42-5.1)
Median complexity index n (RIQ)	10.0 (6.75;13.8)	14.7 (9.7;18.5)	1.07	0.06 (0.9-1.15)
Adherence to antiretroviral therapy n (%)	57 (85.1)	16 (80.0)	1.4	0.59 (0.39-5.1)

the factors associated with ART success. However, the disease chronification, and the gradual increase in the number of patients who present other chronic comorbidities, leads to the need to acquire a more general view, and to conduct pharmacotherapeutical follow-up for each one of the chronic conditions presented by patients, rather than to focus exclusively on antiretroviral medication.

On one hand, polypharmacy, typically defined as the use of 5 or more medications²⁰, has been associated with a higher risk of lack of adherence in the overall population^{21,22,23}, and is currently considered one of the greatest challenges in pharmacotherapeutical follow-up for HIV+ patients, at the same level as population aging^{24,25}. Though this has been less studied in HIV+ patients, polypharmacy has been recently associated with a lower adherence to ARTs²⁶. However, the term polypharmacy refers exclusively to the number of different medications taken by the patient. On the contrary, the concept of therapeutic complexity is more accurate, and currently we already have tools which allow us to determine objectively a numeric value^{27,28}. Although it has been identified²⁶ that therapeutic regimen complexity has a significant impact on adherence to ART, we continued further in our study, and determined the influence of complexity upon HIV control, and did not find any statistically significant differences; however, we must point out that therapeutic complexity tends to be higher in those patients with no HIV control. At the same time, adherence was not associated with adequate HIV con-

trol either. Maybe the reason for these outcomes could be that the majority of patients presented an adequate HIV control.

On the contrary, almost half of patients did not present an adequate control of their dyslipidemia. These outcomes differ from the ones found in other study conducted also with HIV patients¹⁰, where 75% of patients treated with lipid lowering drugs met their therapeutic objectives. However, we must state that these objectives were not as strict as the ones used in our study, and this could justify the difference found. Regarding its influence on dyslipidemia control, we found that the complexity index was significantly higher in those who did not meet the objectives for the treatment of this condition. No studies have determined so far the influence of therapy complexity upon the therapeutic success of the lipid lowering therapy, either in HIV patients or in the overall population.

Adherence to lipid lowering treatment was also another factor predicting therapeutic success²⁹. The adherence rate for lipid lowering treatment is similar to the outcomes of a meta-analysis conducted in non-HIV population, where the mean adherence was 46%. On the other hand, even though in our study we have not determined if there is any relationship between complexity and adherence to lipid lowering treatment, there are published articles where complexity was associated with a lower adherence to this type of drugs^{30,31}. However, one of the main aspects determining the potential comparison of the outcomes found in different studies is the

heterogeneity in the manner of evaluating therapeutic complexity.

All these outcomes and their analysis suggest the need to conduct a closer pharmacotherapeutical follow-up of all the concomitant medication used by the patient, and not only of the ART. Moreover, the complexity index is identified in our study as a key factor in the success of the lipid lowering therapy; therefore, its calculation can represent an essential tool in the pharmacotherapeutical follow-up of patients, in order to stratify them and thus offer the level of pharmaceutical care adequate to their individual needs.

One of the main limitations of this study is its retrospective and single-centre design. Lack of data for some patients led to their exclusion from the study, and to not completing the sample size defined according to Freeman's Rule. However, despite this, the statistical tests applied in multivariate analysis allowed to determine the validity of statistical analysis with the population included in the study (the Hosmer-Lemeshow Test ($p=0.435$) indicates that the outcomes are valid and reliable). On the other hand, some factors which might have an influence in achieving the therapeutic objectives for dyslipidemia were not taken into account, such as diet or the specific effect of some antiretrovirals on this comorbidity; moreover, there was no analysis of the rest of the medication, other than that targeted at the treatment of dyslipidemia or HIV, which also have an impact on pharmacotherapeutical complexity. Finally, adherence could only be determined through dispensing records, given the study design.

Our results suggest the need to develop future lines of research, with the aim to further understand the cut-off points, within the pharmacotherapeutical complexity index, which delimit therapeutic success and failure. It is also important to determine which factor or factors could be useful at the time of selecting those patients who will require a more complex and intensive pharmaceutical care.

Summing up, while the majority of patients present an adequate HIV control, practically half of HIV+ patients are not meeting the therapeutic objectives for dyslipidemia, particularly those with a higher pharmacotherapeutical complexity index.

Bibliography

1. D' Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005 Feb 28;165(4):416–23.
2. HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JAC, Hernández-Díaz S, Robins JM, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS Lond Engl*. 2010 Jan 2;24(1):123–37.
3. Sterne JAC, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005 Aug 30;366(9483):378–84.
4. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jul 26;372(9635):293–9.
5. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Aug 15;47(4):542–53.
6. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dubé MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):198–210.
7. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):e29–35.
8. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. 2010 Oct;17(5):491–501.
9. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d' Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):1993–2003.
10. Myerson M, Poltavskiy E, Armstrong EJ, Kim S, Sharp V, Bang H. Prevalence, Treatment, and Control of Dyslipidemia and Hypertension in 4278 HIV Outpatients: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Aug;66(4):370–7.
11. Mothe B, Perez I, Domingo P, Podzamczar D, Ribera E, Curran A, et al. HIV-1 infection in subjects older than 70: a multicenter cross-sectional assessment in Catalonia, Spain. *Curr HIV Res*. 2009 Nov;7(6):597–600.
12. gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf [Internet]. [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
13. Morillo Verdugo R, Jiménez Galán R, Almeida González C. [Multidisciplinary perspective on support for antiretroviral therapy adherence in Andalusia. Andalusida study]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp*. 2012 Oct;36(5):410–23.
14. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2011 Jun 15;68(12):1148–52.
15. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007 Aug 15;45(5):535–44.
16. McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, Foust JB, Kogan P, Pezzin LE, et al. Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2013 May 1;20(3):499–505.
17. Microsoft Word - docAlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014 - gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf [Internet]. [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf>
18. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Dec;64(12):1168.e1–1168.e60.
19. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2940–8.
20. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013 Aug;30(8):613–28.

21. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011 Feb;9(1):11–23.
22. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med.* 2012 May;28(2):173–86.
23. Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med.* 2012 May;28(2):287–300.
24. Juday T, Gupta S, Grimm K, Wagner S, Kim E. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials.* 2011 Apr;12(2):71–8.
25. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging.* 2013;8:749–63.
26. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014 Aug;20(8):844–50.
27. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW, Libby AM. Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. *Pharmacotherapy.* 2014 Aug;34(8):826–35.
28. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother.* 2014 Jun 17;48(9):1129–37.
29. Rettig SM, Wood Y, Hirsch JD. Medication regimen complexity in patients with uncontrolled hypertension and/or diabetes. *J Am Pharm Assoc JAPhA.* 2013 Aug;53(4):427–31.
30. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 2011 May 9;171(9):814–22.
31. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Sep 4;310(9):918–29.

Aportación a la literatura científica

En la actualidad, las comorbilidades asociadas al VIH, debidas entre otros factores a la cronificación de esta enfermedad y al envejecimiento de la población, requiere cada vez más, que el seguimiento farmacoterapéutico a estos pacientes sea global, no centrado únicamente en la medicación antirretroviral. De entre estas comorbilidades, una de las más prevalentes en este grupo de pacientes es la dislipemia. En el año 2011 se publicó el último consenso americano en el que se recomienda que el seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes debe priorizarse según los índices de complejidad del tratamiento. En este sentido, ya existe una herramienta, desarrollada por McDonald et al, que permite calcular el índice de complejidad para cualquier tipo de régimen. Sin embargo, ningún estudio ha utilizado dicho enfoque para demostrar la relación entre la complejidad de la farmacoterapia y el cumplimiento de objetivos farmacoterapéuticos en el ámbito del VIH.

Este estudio demuestra la utilidad y relación entre la complejidad farmacoterapéutica de los tratamientos prescritos y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en pacientes VIH+ en el tratamiento de la dislipemia. Nuestros resultados indican que la mayoría de los pacientes presentan un adecuado control del VIH, sin embargo, prácticamente la mitad de los mismos no cumplen objetivos terapéuticos de la dislipemia, siendo los que tienen un índice de complejidad farmacoterapéutica más elevado en los que ocurre con mayor probabilidad.

El conocimiento de este aspecto, permitirá a los especialistas seleccionar aquellos pacientes sobre los que debe llevarse a cabo una atención farmacéutica más estrecha e intensiva.

Introducción

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) ha reducido extraordinariamente la mortalidad y mor-

bilidad de la infección por VIH, convirtiéndola en una enfermedad crónica^{1,2,3,4,5}. Este hecho ha cambiado sustancialmente la visión actual del VIH como enfermedad, teniendo un peso cada vez más elevado la aparición de otras comorbilidades comunes al resto de la población general.

En este sentido, los pacientes VIH+ presentan un riesgo cardiovascular incrementado respecto a la población general⁶. Entre los motivos que llevan a este incremento se encuentran las alteraciones metabólicas producidas por el propio virus, así como la dislipemia producida por algunos fármacos antirretrovirales^{7,8}. La presencia de estas enfermedades concomitantes es variable según diferentes poblaciones analizadas. En la cohorte D:A:D⁹ se obtuvieron prevalencias del 33% de pacientes con hipertrigliceridemias y del 22% con hipercolesterolemia. Similares resultados se encontraron en otro estudio recientemente publicado, en el que la prevalencia de dislipemia fue del 35%¹⁰. Sin embargo, en un estudio realizado en 2009 en pacientes VIH mayores de 70 años, la prevalencia de dislipemia fue del 54%¹¹, valores muy superiores a los obtenidos en otros trabajos.

Actualmente la simplificación del TAR es ya una realidad en determinados tipos de pacientes. Sin embargo, debido a la propia naturaleza individualizada de la prescripción de este tipo de fármacos, existen muchos regímenes que aún continúan siendo complejos. A este hecho hay que sumarle la dificultad que supone el tratamiento de enfermedades concomitantes como son la hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia a la comprensión de los esquemas terapéuticos por parte de los pacientes.

Una óptima adherencia al tratamiento antirretroviral, que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo, es fundamental para alcanzar los objetivos terapéuticos que se persiguen con este tipo de terapias: supresión virológica y recuperación inmunológica¹². Sin embargo, a pesar de que el farmacéutico de hospital ha

centrado gran parte de su actividad en el seguimiento del paciente con VIH, los resultados del estudio Andhalusida¹³ demostraron que la falta de formación y de tiempo dificulta el desarrollo de las medidas de apoyo a la adherencia antirretroviral.

Según el último consenso americano sobre práctica farmacéutica¹⁴, el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes debe realizarse en base a criterios de la complejidad de la terapia, además de la severidad de la enfermedad y otras comorbilidades. Martin et al. publicaron en 2007¹⁵ una aproximación a un Índice de Complejidad Antirretroviral, que fue el primer paso para establecer qué relación existe entre la complejidad de los regímenes antirretrovirales, la adherencia y los resultados clínicos obtenidos. En la elaboración de este índice se tuvieron en cuenta datos sobre la pauta posológica, forma farmacéutica, condiciones de conservación o instrucciones sobre la correcta toma de la medicación entre otros. Tal y como recoge la publicación de Martin et al.¹⁵, este índice tiene una serie de limitaciones. En primer lugar sólo tiene en cuenta la medicación antirretroviral, no ha sido desarrollado ni validado para el resto de la medicación concomitante (a este hecho hay que sumarle que el arsenal terapéutico antirretroviral disponible actualmente es mucho más variado respecto al que había en el 2007). En segundo lugar, se debe dilucidar cómo afecta la complejidad del tratamiento a la adherencia del mismo y establecer un límite en el índice que nos indique qué pacientes están en mayor riesgo de incumplimiento por la complejidad de su tratamiento. Posteriormente, Mc Donald et al.¹⁶ desarrollaron una herramienta que permitía calcular el índice de complejidad para cualquier tipo de régimen. Sin embargo, continuamos sin conocer el impacto de la complejidad en la adherencia y éxito terapéutico.

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre la complejidad farmacoterapéutica de los tratamientos prescritos y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en pacientes VIH+ en el tratamiento de la dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia).

Material y métodos

Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo. Se seleccionaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión previamente definidos entre Enero-Diciembre 2013, incluyendo pacientes mayores de 18 años en tratamiento antirretroviral activo atendidos en consultas externas de Atención Farmacéutica que hubieran tenido tratamiento antirretroviral estable y sin modificaciones en los últimos 6 meses. Adicionalmente debían tener prescrito, por su médico especialista en infección por VIH o médico de atención primaria, tratamiento para la dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia): estatinas, fibratos, ezetimiba y/o resinas.

Todos los pacientes tenían que disponer de registros de dispensación de fármacos antirretrovirales durante el

periodo de estudio (realizados en el servicio de farmacia del centro hospitalario) y registro de fármacos prescritos, a través de receta electrónica, destinados para las patologías concomitantes de estudio (dislipemias) realizadas en oficinas de farmacia.

Se excluyeron a todos aquellos pacientes incluidos en ensayos clínicos durante el periodo de estudio.

Para determinar la relación existente entre la complejidad farmacoterapéutica y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos definimos ésta como: carga viral indetectable definida como un valor <50 copias/ml y nivel normalizado de linfocitos CD4 (definido como CD4 > 200 cel/ μ L), para la infección por VIH. Para el tratamiento de la dislipemia se definió de la siguiente manera: en el caso de la hipercolesterolemia, el nivel LDL objetivo fue definido individualmente para cada paciente en función del riesgo cardiovascular estimado a través del sistema SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Se establecieron los siguientes valores, en función del riesgo cardiovascular^{17,18}: riesgo muy alto: LDL < 70 mg/dL, riesgo alto: LDL < 100 mg/dL, riesgo moderado: LDL < 130 mg/dl. Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, el valor objetivo de triglicéridos fue <150 mg/dl.

Como variables independientes se recogieron la edad, sexo, Índice de complejidad, factor de riesgo de adquisición VIH, consumo de drogas o alcohol, fumador, enfermedad psiquiátrica, adherencia terapéutica al TAR (definida como un porcentaje de adherencia mayor o igual al 90% según registros de dispensación), adherencia al tratamiento hipolipemiente (definida como un porcentaje de adherencia mayor o igual al 80%¹⁹ y presencia de coinfección por VHC.

La determinación del índice de complejidad se estableció indicando una puntuación a cada paciente en función de la complejidad de su farmacoterapia. Esto se realizó mediante la herramienta web desarrollada por la Universidad de Colorado¹⁶ disponible en: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx>.

La selección de pacientes y la valoración de la adherencia terapéutica respecto al tratamiento antirretroviral, se realizó a través del programa de dispensación a pacientes externos del servicio de farmacia. La identificación de los pacientes en tratamiento con algún fármaco hipolipemiente en el período establecido, así como la cuantificación de la adherencia al mismo, se realizó a través del programa de receta electrónica del Servicio Andaluz de Salud (Diraya®).

Los datos clínicos y analíticos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica y la revisión de analíticas.

Para llevar a cabo el análisis estadístico, en primer lugar las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, con medianas y percentiles (P25 y P75) y las variables cualitativas con porcentajes.

Para realizar comparaciones de medias de variables cuantitativas entre subgrupos se aplicó la prueba t de

Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Si se obtuvieron diferencias significativas, se hallaron intervalos de confianza al 95% para diferencias de medias (o medianas en su caso). Por otro lado, para analizar las relaciones entre variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia y se utilizó la prueba Chi-Cuadrado o bien, los métodos no asintóticos de Montecarlo y prueba Exacta. La interpretación de las tablas se efectuó mediante los residuos tipificados corregidos. Por último, y con el objetivo de encontrar factores pronósticos de mal cumplimiento, se realizó un modelo de regresión logística binaria tras un análisis univariante previo, el cuál identificó las variables independientes relacionadas con no alcanzar objetivos farmacoterapéuticos que fueron introducidas en el modelo multivariante para la selección final (el criterio de inclusión de variables en el multivariante fue aquellas que en el univariante presentasen un valor $p < 0,25$).

Dado que la finalidad del estudio era realizar un modelo multivariante de regresión logística con el objeto de identificar variables independientes predictoras de cumplimiento de los objetivos farmacoterapéuticos marcados (sí/ no), el tamaño muestral fue determinado con la regla de Freeman, $10 \cdot (k+1)$, donde k es el número de posibles variables predictoras. Como las variables predictoras eran 9, el tamaño muestral debería ser de 100 pacientes y si asumimos un 20% de pérdidas, sería de 120 pacientes.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación biomédica de Andalucía.

Resultados

Un total de 89 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mayoría de los pacientes fueron hombres (76,4%). Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. En cuanto al tipo de tratamiento hipolipemiente prescrito, el 86,5% de los pacientes recibían tratamiento con una estatina, el 10,1% con fibratos y el 3,4% con combinaciones de estatinas y fibratos.

El 56,2% de los pacientes cumplieron con los objetivos establecidos para el tratamiento de la dislipemia. En la tabla 2 se resumen las características basales de los pacientes en función del cumplimiento o no de los objetivos terapéuticos. Las características demográficas de los pacientes, vía de transmisión, consumo de drogas o alcohol, la presencia de enfermedad psiquiátrica o la coinfección por el VHC fueron similares en ambos grupos, no detectándose diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, la mediana del índice de complejidad, fue significativamente mayor en los pacientes que no cumplieron los objetivos terapéuticos (10,0 vs 14,7 $p=0,027$). Del mismo modo, el porcentaje de pacientes adherentes al tratamiento hipolipemiente fue significati-

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

Variable	Frecuencia
Sexo	
Hombre n (%)	68 (76,4)
Edad mediana (RIQ)	50,04 (45,79-56,41)
Factor riesgo de transmisión	
- Sexual	47 (52,8)
- ADVP	42 (47,2)
Consumo de drogas o alcohol n (%)	7 (7,9)
Consumo de tabaco n (%)	20 (22,5)
Presencia de trastorno psiquiátrico n (%)	14 (15,7)
Coinfección VHC n (%)	37 (41,6)

ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; VHC: virus de la hepatitis C.

vamente mayor en los pacientes que cumplían objetivos terapéuticos (40 vs 19; $p=0,020$).

Por otro lado, los resultados obtenidos del análisis multivariante (tabla 3) mostraron que tanto el índice de complejidad como la adherencia al tratamiento hipolipemiente se comportan como factores predictivos independientes del cumplimiento de objetivos terapéuticos establecidos para el tratamiento de la dislipemia.

El 67,0% de los pacientes cumplieron los objetivos establecidos para el tratamiento antirretroviral. Las características basales de los pacientes en función del cumplimiento o no de los objetivos fueron similares para la mayoría en función del cumplimiento o no de objetivos (tabla 4). El índice de complejidad medio fue superior en los pacientes que no cumplieron objetivos, sin embargo esta diferencia no alcanzó la significación estadística. En cuanto a la adherencia, el 82% de los pacientes fueron adherentes y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes adherentes que cumplían objetivos y los que no.

Discusión

En este estudio, la complejidad de la farmacoterapia y la adherencia al tratamiento hipolipemiente han sido identificados como factores predictivos del cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos para el tratamiento de la dislipemia en pacientes VIH+ en TAR activo. Hasta ahora, la mayoría de los estudios realizados en pacientes VIH se han centrado de forma exclusiva en evaluar la adherencia al TAR, así como determinar factores asociados con el éxito del mismo. Sin embargo, la cronificación de la enfermedad y el incremento paulatino en el número de pacientes que presentan otras comorbilidades crónicas plantea la necesidad de adquirir una visión más global y hacer un seguimiento farmacoterapéutico de cada una de las patologías crónicas que éstos presenten y no centrarse exclusivamente en la medicación antirretroviral.

Tabla 2. Análisis univariante de los factores asociados con el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en el tratamiento de la dislipemia

Variable	Objectives met	Objectives not met	OR	p (95% CI)
Sexo				
- Hombre n(%)	36 (72,0)	32 (81,6)	1,77	0,3 (0,6-4,8)
Edad mediana (IQR)	50,0 (46,4; 55,9)	50,2 (45,4; 57,9)	1,0	0,9 (0,9-1,0)
Factor riesgo adquisición VIH				
- Sexual n (%)	28 (56,0)	18 (47,4)	1,4	0,4 (0,6-3,2)
Consumo de alcohol o drogas n (%)	1 (2,6)	6 (12)	0,5	0,5 (0,6-4,7)
Consumo de tabaco n (%)	9 (18,0)	11 (28,9)	1,1	0,8 (0,3-3,9)
Enfermedad psiquiátrica n (%)	8 (16,0)	6 (15,8)	0,9	0,9 (0,3-3,1)
Coinfección VIH/VHC n (%)	21 (42,0)	16 (42,1)	0,8	0,7 (0,3-2,3)
Índice de complejidad mediana (IQR)	10 (6,7; 13,8)	14,7 (9,7; 18,5)	1,08	0,02 (1,0-1,2)
Adherencia al tratamiento hipolipemiente	40 (80)	19 (50)	2,8	0,02 (1,1- 7,0)

OR: Odd ratio; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; IQR:Rango intercuartílico.

Tabla 3. Análisis multivariante de factores predictivos independientes del cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en el tratamiento de la dislipemia

Variable	OR	p (IC 95%)
Índice de complejidad	1,1	0,007 (1,0-1,2)
Adherencia tratamiento hipolipemiente	6,04	0,001 (2,0-17,6)

OR: Odd ratio.

Tabla 4. Univariate analysis of the factors associated with compliance of the therapeutic objectives for antiretroviral treatment

Variable	Cumple objetivos	No cumple objetivos	OR	p(IC 95%)
Gender				
Hombre n (%)	49 (71,6)	19 (90,0)	3,5	0,1 (0,7-16,9)
Edad mediana (RIQ)	50,0 (46,4; 55,9)	50,2 (45,3; 57,8)	1,04	0,09 (0,99-1,08)
Factor riesgo adquisición VIH ADVP n (%)				
Consumo de alcohol o drogas n (%)	6 (9,0)	1 (5,0)	0,53	0,57 (0,06-4,7)
Consumo de tabaco n (%)	15 (22,4)	4 (20,0)	0,86	0,82 (0,25-2,9)
Presencia de trastorno psiquiátrica n (%)	12 (17,9)	2 (10,0)	0,5	0,4 (0,1-2,4)
Coinfección por el VHC n (%)	28 (41,8)	9 (45,0)	1,1	0,79 (0,42-5,1)
Índice de complejidad mediana (RIQ)	10,0 (6,75;13,8)	14,7 (9,7;18,5)	1,07	0,06 (0,9-1,15)
Adherencia terapia antirretroviral n (%)	57 (85,1)	16 (80,0)	1,4	0,59 (0,39-5,1)

Por un lado, la polifarmacia considerada comúnmente como la toma de 5 o más medicamentos²⁰ ha sido asociada con un mayor riesgo de no adherencia en la población general^{21,22,23} siendo considerada, actualmente, uno de los mayores retos en el seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes VIH+, en paralelo al envejecimiento de la población^{24,25}. Aunque en pacientes VIH+ ha sido menos estudiada, recientemente la polifarmacia ha sido asociada con una menor adherencia al TAR²⁶. Sin embargo, el término polifarmacia hace referencia de forma exclusiva al número de medicamentos distintos

que toma el paciente. Por el contrario, el concepto de complejidad terapéutica es más preciso y, actualmente, ya disponemos de herramientas que nos permiten establecer de forma objetiva un valor numérico^{27,28}. Aunque se ha identificado²⁶ que la complejidad del régimen terapéutico afecta de forma significativa a la adherencia al TAR, en nuestro estudio, fuimos más allá y determinamos la influencia de la complejidad en el control del VIH, no encontrando diferencias estadísticamente significativas; no obstante, debemos señalar que la complejidad terapéutica tiende a ser superior en los pacientes que no

presentaban control del VIH. Tampoco la adherencia fue asociada con el adecuado control del VIH. Quizás estos resultados pueden ser debidos a que la mayoría de los pacientes presentan un control adecuado del VIH.

Por el contrario, casi la mitad de los pacientes no presentaban un control adecuado de la dislipemia. Estos resultados difieren con los encontrados en otro estudio realizado también en pacientes VIH¹⁰, donde el 75% de los pacientes tratados con hipolipemiantes cumplían objetivos terapéuticos, aunque hay que reseñar que éstos fueron más laxos que los empleados en nuestro estudio y debido a esto se puede justificar la diferencia hallada. En cuanto a su influencia en el control de la dislipemia, encontramos que el índice de complejidad sí fue significativamente mayor en aquellos que no cumplían objetivos para el tratamiento de esta patología. En la actualidad no hay estudios que hayan determinado la influencia de la complejidad de la terapia en el éxito terapéutico de la terapia hipolipemiente ni en pacientes VIH ni tampoco en población general.

También la adherencia al tratamiento hipolipemiente fue otro de los factores predictivos del éxito terapéutico²⁹. La tasa de adherencia al tratamiento hipolipemiente es similar a los resultados de un metaanálisis realizado en población no VIH donde la adherencia media fue del 46%. Por otro lado, aunque en nuestro estudio no determinamos si existe relación entre la complejidad y la adherencia al tratamiento hipolipemiente, existen trabajos publicados donde la complejidad fue asociada con una menor adherencia a este tipo de fármacos^{30,31}. Sin embargo, uno de los principales aspectos que condicionan la posible comparación de los resultados encontrados en distintos estudios es la heterogeneidad en la forma de evaluar la complejidad terapéutica.

Todos estos resultados y su análisis sugieren la necesidad de realizar un seguimiento farmacoterapéutico más estrecho de toda la medicación concomitante que presenta el paciente y no solo del TAR. Además en nuestro estudio el índice de complejidad es identificado como un factor clave en el éxito de la terapia hipolipemiente, por lo que el cálculo del mismo puede constituir una herramienta esencial en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes para poder estratificarlos y ofrecer así el nivel de atención farmacéutica adecuado a las necesidades individuales de los mismos.

En cuanto a las limitaciones del estudio, una de las principales se debe al diseño retrospectivo y unicéntrico del estudio. La ausencia de datos en algunos pacientes llevó a la exclusión de los mismos del estudio, y a no completar el tamaño muestral definido según la regla de Freeman. No obstante, a pesar de ello, los test estadísticos aplicados en el análisis multivariante, permitieron establecer la validez del análisis estadístico con la población incluida en el estudio (la prueba de Hosmer y Lemeshow ($p=0,435$) indica que los resultados son válidos y fiables). Por otro lado, no se tuvieron en cuenta factores que pue-

den influir en la consecución de objetivos terapéuticos respecto a la dislipemia como la dieta o el efecto concreto de algunos fármacos antirretrovirales frente a esta comorbilidad; así como tampoco se analizó el resto de medicación, distinta a la dirigida al tratamiento de la dislipemia o el VIH, que también influyen en la complejidad farmacoterapéutica. Finalmente, la determinación de la adherencia sólo pudo realizarse a través de los registros de dispensación debido al diseño del estudio.

A la luz de nuestros resultados, se sugiere la necesidad de desarrollar futuras líneas de investigación con el objetivo de conocer y profundizar, dentro del índice de complejidad farmacoterapéutico, cuáles son los puntos de corte que delimitan el éxito y el fracaso terapéutico. Igualmente es importante determinar qué factor o factores podrían ser útiles a la hora de seleccionar qué pacientes van a necesitar una atención farmacéutica más compleja e intensiva.

En conclusión, mientras que la mayoría de los pacientes presentan un adecuado control del VIH, prácticamente la mitad de los pacientes VIH+, no cumplen objetivos terapéuticos de la dislipemia, especialmente aquellos con un índice de complejidad farmacoterapéutica más elevado.

Bibliografía

1. D' Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005 Feb 28;165(4):416-23.
2. HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JAC, Hernández-Díaz S, Robins JM, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS Lond Engl*. 2010 Jan 2;24(1):123-37.
3. Sterne JAC, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005 Aug 30;366(9483):378-84.
4. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jul 26;372(9635):293-9.
5. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Aug 15;47(4):542-53.
6. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dubé MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):198-210.
7. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):e29-35.
8. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. 2010 Oct;17(5):491-501.

9. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d' Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):1993–2003.
10. Myerson M, Poltavskiy E, Armstrong EJ, Kim S, Sharp V, Bang H. Prevalence, Treatment, and Control of Dyslipidemia and Hypertension in 4278 HIV Outpatients: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Aug;66(4):370–7.
11. Mothe B, Perez I, Domingo P, Podzamczar D, Ribera E, Curran A, et al. HIV-1 infection in subjects older than 70: a multicenter cross-sectional assessment in Catalonia, Spain. *Curr HIV Res*. 2009 Nov;7(6):597–600.
12. gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf [Internet]. [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
13. Morillo Verdugo R, Jiménez Galán R, Almeida González C. [Multidisciplinary perspective on support for antiretroviral therapy adherence in Andalusia. Andalusida study]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp*. 2012 Oct;36(5):410–23.
14. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2011 Jun 15;68(12):1148–52.
15. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007 Aug 15;45(5):535–44.
16. McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, Foust JB, Kogan P, Pezzin LE, et al. Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2013 May 1;20(3):499–505.
17. Microsoft Word - docAlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014 - gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf [Internet]. [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf>
18. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Dec;64(12):1168.e1–1168.e60.
19. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2940–8.
20. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013 Aug;30(8):613–28.
21. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011 Feb;9(1):11–23.
22. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):173–86.
23. Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):287–300.
24. Juday T, Gupta S, Grimm K, Wagner S, Kim E. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2011 Apr;12(2):71–8.
25. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749–63.
26. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Aug;20(8):844–50.
27. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW, Libby AM. Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. *Pharmacotherapy*. 2014 Aug;34(8):826–35.
28. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother*. 2014 Jun 17;48(9):1129–37.
29. Rettig SM, Wood Y, Hirsch JD. Medication regimen complexity in patients with uncontrolled hypertension and/or diabetes. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2013 Aug;53(4):427–31.
30. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*. 2011 May 9;171(9):814–22.
31. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):918–29.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Forte Pérez-Minayo M, Castillo Bazán E, Hernández Segurado M, Arias Moya MA, Pelegrín Torres P, Bécares Martínez FJ. Use of closed systems in the Hospital Pharmacy. Farm Hosp. 2016;40(2):102-117.

• Forte Pérez-Minayo M, Castillo Bazán E, Hernández Segurado M, Arias Moya MA, Pelegrín Torres P, Bécares Martínez FJ. Uso de los sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia. Farm Hosp. 2016;40(2):102-117.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Use of closed systems in the Hospital Pharmacy**Uso de los sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia**

María Forte Pérez-Minayo¹, Eva Castillo Bazán², Marta Hernández Segurado², María Ángeles Arias Moya², Paloma Pelegrín Torres¹ and Francisco Javier Bécares Martínez³

Pharmacy Unit. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. ¹Pharmacy Degree. Resident Hospital Pharmacist. ²Pharmacy Degree. Hospital Pharmacy Specialist. Specialist Pharmacist in the Area of Cytostatics and Intravenous Compounds. ³Degree in Pharmacy and Medicine. Specialist in Hospital Pharmacy. Head of Department.

Abstract

Objective: In the setting of the increasing use of closed systems for reconstitution and preparation of these drugs, we intend to analyze the correct use of these systems in the Hospital Pharmacy, with the objective to minimize the risks of exposure not only for those professionals directly involved, but also for all the staff in the unit, taking also into account efficiency criteria.

Method: Since some systems protect against aerosol formation but not from vapours, we decided to review which cytostatics should be prepared using an awl with an air inlet valve, in order to implement a new working procedure. We reviewed the formulations available in our hospital, with the following criteria: method of administration, excipients, and potential hazard for the staff handling them. We measured the diameters of the vials. We selected drugs with Level 1 Risk and also those including alcohol-based excipients, which could generate vapours.

Outcomes: Out of the 66 reviewed formulations, we concluded that 11 drugs should be reconstituted with this type of awl: busulfan, cabazitaxel, carmustine, cyclophosphamide, eribulin, etoposide, fotemustine, melphalan, paclitaxel, temsirolimus and thiotepa; these represented an 18% of the total volume of formulations.

Conclusions: The selection of healthcare products must be done at the Hospital Pharmacy, because the use of a system with an air valve inlet only for those drugs selected led to an outcome of savings and a more efficient use of materials. In our experience, we confirmed that the use of the needle could only be avoided when the awl could adapt to the different

Resumen

Objetivo: En el contexto del auge de los sistemas cerrados para la reconstitución y preparación de estos fármacos, se propone analizar el uso correcto de estos sistemas en el servicio de farmacia, con el objetivo de minimizar los riesgos de exposición no solo de los trabajadores expuestos, sino de todos los trabajadores del servicio, atendiendo también a criterios de eficiencia.

Método: Puesto que algunos sistemas protegen frente a la formación de aerosoles pero no frente a vapores, decidimos revisar qué citostáticos debían prepararse con un punzón que constase de una válvula de admisión de aire para implementar un nuevo procedimiento de trabajo. Se revisaron las presentaciones disponibles en nuestro hospital atendiendo a: vía de administración, excipientes y riesgo para el personal manipulador, y se midieron los diámetros de los viales. Se seleccionaron tanto los fármacos de riesgo 1 como aquellos cuyos excipientes incluyen vehículos alcohólicos, susceptibles de formar vapores.

Resultados: De las 66 presentaciones revisadas, un total de 11 fármacos debían reconstituirse con este tipo de punzón: busulfán, cabazitaxel, carmustina, ciclofosfamida, eribulina, etopósido, fotemustina, melfalán, paclitaxel, temsirolimús y tiotepa; representando un 18% respecto al volumen total de presentaciones.

Conclusiones: La selección de los productos sanitarios debe realizarse desde los servicios de farmacia, ya que la utilización de un sistema con válvula de admisión de aire para tan solo los fármacos seleccionados supuso un ahorro y un empleo más eficiente del material. Desde nuestra experiencia comprobamos que el uso de la aguja solo podía relegarse si el punzón se adaptaba a las diferentes presentaciones de citostáticos, y esto solo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.forte@fjd.es (María Forte Pérez-Minayo).

Recibido el 5 de octubre de 2015; aceptado el 22 de enero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9994



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

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

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

formulations of cytostatics, and this is only possible when different types of awls are available. Besides, connections were only really closed when a single awl was used for each vial. The change in working methodology when handling these drugs, as a result of this study, will allow us to start different studies about environmental contamination as a future line of work.

KEYWORDS

Cytostatic agents; Closed systems; Occupational exposure

Farm Hosp. 2016;40(2):102-117

Contribution to scientific literature

To minimize the risks represented by handling cytostatic agents, not only for the staff involved but also for all professionals working in the Hospital Pharmacy.

There are certain publications within scientific literature addressing the administration of these drugs with closed systems, mostly targeted at nursing staff in Day Hospitals; but there are very limited data about how to handle these drugs in the Hospital Pharmacy taking into account their characteristics. Given the increasing concerns about the potential occupational risk involved in handling these drugs, we believe it is important to publish this type of procedures, in order to create awareness in other hospitals. The outcomes reached will involve a change in working methodology at the time of drug reconstitution.

Introduction

The term cytostatic includes a wide group of medications with very different mechanisms of action, but with the common characteristic of interrupting the cellular cycle at any of its stages. This property leads to their use in the treatment of neoplastic diseases, as single therapy or in combination with radiotherapy and/or surgery.

The constant evolution of hospital protocols, the use of new techniques, and the launch of new medications, have allowed an increase in the number of treatable patients and success expectations. Despite this, it must not be forgotten that these are very active drugs, with a high potential toxicity. There are data showing that a continuous and prolonged exposure to small doses can have mutagenic and carcinogenic effects on the staff handling them.

Given that it has not been possible to determine clearly the toxic effects at long term of the exposure to these drugs (mostly due to the inconsistencies between the different tests used for determining toxicity), the potential occupational risk entailed and the consequences they can cause, it becomes essential to adopt measures to help to reduce said exposure, and to guarantee optimal working conditions. In this sense, the most adequate action will be prevention.

In order to prevent any possible harmful effects caused by inadequate handling, an appropriate work sys-

tem must be implemented, and certain action measures must be adopted when faced with any situation which involves cytostatic medications.

PALABRAS CLAVE

Agentes citostáticos; Sistemas cerrados; Exposición ocupacional

Farm Hosp. 2016;40(2):102-117

tem must be implemented, and certain action measures must be adopted when faced with any situation which involves cytostatic medications.

Moreover, the centralization of these procedures in Hospital Pharmacy Units will guarantee higher safety for the worker and for the environment, reducing as much as possible the risk of exposure¹⁻⁴.

One of the most usual sources of environmental contamination by cytostatics, both during reconstitution and in administration, is the use of standard syringes which generate aerosol at the moment of being extracted of the container through the septum. There is also aerosol when the product contained in the inner walls of the syringe is expelled out during plunger withdrawal. In order to avoid this type of contamination, it is recommended to use the so-called Closed Systems⁵.

After being launched in the market, Closed Systems have been gradually implemented in hospitals with the aim of eliminating needles. A *Closed System Drug Transfer Device* refers to a system which does not allow the transfer of environmental contaminants mechanically inside the device, or the leak of dangerous molecules outside of it. In principle, a closed system is a device which prevents the exchange of non-filtered air or contaminants with the ambient air⁶.

In Spain, these devices are considered healthcare products, regulated by Royal Decree 1591/2009, and classified within the Class IIa⁷. On the other hand, occupational exposure to cytostatic drugs is included within the setting of rules about protection of workers against risk related with exposure to carcinogenic agents (Royal Decree 665/97); and therefore, according to its ruling, the use of Closed Systems should be prioritized⁸.

We cannot forget that it is the role of the Pharmacist to select those healthcare products to guarantee environmental safety, microbiological safety, convenience, optimal cost, and reduction in workload.

Since approximately one year and a half ago, our hospital has been incorporating closed systems, both for preparation and administration of cytostatic agents.

This was started by the Day Hospital, where the volume of treatments reaches approximately 1000 administrations per month, and there are 6 workers, including nurses and nursing assistants.

Subsequently, the implementation in Day Hospital was followed by the rest of the hospital units involved. During 7 days, training was conducted at the Hospital Pharmacy Unit with those nurses and pharmacy technicians who conduct work in the laboratory fume hood and with a workload close to 2000 preparations per month; afterwards, training continued with the Hospitalization Units for Oncology and Haematology.

On our hand, in the Hospital Pharmacy and for the area relevant to us, which is preparation, a universal awl was initially chosen as the device use for reconstitution of these drugs. The model selected (SmartSite® Dispensing Pin) (Figure 1) could be connected to all vials.

Awls are perforators for vial access without a needle for reconstitution and dilution of medications. The FDA (*Food and Drug Administration*) requires all devices to meet the following criteria: being airtight, non-drip, and preventing microbiological contamination (0.22 micron filter)⁹.

After approximately one year and a half of usage, it was observed that the implementation of this system had not led to the elimination of the use of needles by the staff in charge of preparation; and therefore, there was no elimination of the risks entailed. It was also observed that the universal awl was not used in a high proportion of the preparations (only in approximately 40%), due to different reasons: awl quality, poor connection of the awl to the different vial sizes, worse utilization of small rests of drugs, etc. One single awl per vial was not used either, and therefore connections continued being non-closed. Besides, the device available protected the working staff against aerosols, but not against the vapours generated by some drugs (in the same way as HEPA filters, which are able to trap particles and aerosols, but not vapours, which would therefore move around freely).

The resources available so far in the Hospital Pharmacy for cytostatic preparation were: extensions, 3-part luer-lock syringes, and universal awls (Figure 1) which presented the following characteristics:

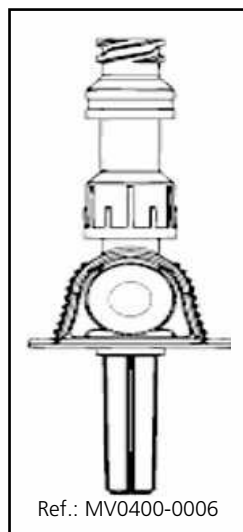


Figure 1. SmartSite® Dispensing Pin.

- Drug-transfer awl (with ventilation)
- Needleless system
- 0.1ml purge volume
- System length: 6.4cm
- Universal connector
- Hydrophobic filter for air entry: it prevents an increase in pressure in the vial.

The objective of this article is to review the suitability of the Closed Systems used at the Hospital Pharmacy for reconstitution of the cytostatic drugs used in our centre, which is necessary in order to ensure the safety and efficiency of the process.

Secondarily, it was considered to quantify the savings represented by using these materials according to the review conducted.

Method

A working procedure was implemented within the setting of the compulsory periodical review of all Standard Working Procedures (SWPs) for the Hospital Pharmacy, and given the concerns about an increasingly higher occupational risk, taking a closer look at the adequate use of closed systems during the reconstitution process for cytostatic drugs.

After the bibliographic review, it was recommended to have different types of awls available, in order to adapt to the characteristics of the different cytostatic medications, so that the use of needles was no longer necessary, and that all the staff, both handling and not handling these drugs, became protected against those drugs which generated vapours. This would achieve a complete implementation of the use of closed systems, without representing a high increase in the cost of this type of healthcare materials; that is to say, each type of awl would be used according to the characteristics of the medication.

The primary variable of the study was the use of the most adequate awl according to the characteristics of the drug.

A review of the product specifications was conducted for the different awls selected, as well as for the different cytostatic drugs, in order to be able to reconstitute the vials using different types of awls based on the potential level of contamination of the compound, and the level of carcinogenicity of the cytotoxic drug.

The variables considered were:

- The most frequently used drugs (in number of vials), according to the use within the two last months; the study was subsequently extended in order to include all the formulations available in the hospital. Monoclonal antibodies were initially excluded, as these are not *Hazardous Drugs* (drugs which require additional handling and entail risk of exposure for healthcare professionals and those who can get in contact inadvertently with them¹⁰) or chemotherapy in its strict sense.

- Perishable / way of administration: Preparation in syringe or saline solution.
- Vehicles of the drug: Review through product specifications of the excipients of all our formulations for cytostatic drugs¹¹, detecting those with alcohol-based solvents (those likely to generate vapours).
- Risk for the staff handling the different cytostatic drugs: According to the classification by the IARC (International Agency for Research on Cancer)¹², based on tests on carcinogenesis, and the classification by the NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)¹³, screening those drugs with the highest risk for the staff handling them.
- Diameter of the vial head (in millimetres): All formulations were measured.

In order to select which drugs should be reconstituted with an awl with air inlet valve (able to trap vapours), both the carcinogenic potential and the excipients of the drugs were assessed. In order to evaluate the level of carcinogenicity, the classification by the IARC¹² and the classification by the NIOSH¹³ were used, and those drugs with the highest risk were selected (Risk 1).

The selection criteria for the most adequate awl were:

- Awl with air inlet valve: Cytostatic drugs with Risk 1 for the staff, as well as those with excipients containing alcohol-based vehicles, should be reconstituted using the awl with air inlet valve (Figure 3), measuring 13 or 20 mm depending on the head of the vial (one per each vial); some of the drugs met both criteria.
- Basic awl: In principle, the other awl can be used for the rest of the drugs, given their characteristics (measuring 13 or 20 mm depending on the head of the vial, and also one per each vial) (Figure 2).

After this, the estimated costs of the introduction of the awl with air inlet valve were assessed. Two scenarios were considered: one where only this type of awl would be used in all cases, and another where it would only be used for those drugs which require it. The estimate was prepared taking into account the use within the 2 last months before the review, and considering that the cost of the awl with air inlet valve is approximately 4 times higher than the cost of the normal awl.

Data collection was conducted through an Excel spreadsheet. The sample size was not calculated, because the study was conducted based on the formulations available in our centre. The objective was descriptive; and therefore, a descriptive analysis was conducted for the variables previously described. The study variables were qualitative, and were expressed as counts or percentages.

The work schedule appears on Table 1.

Results

Table 2 shows the results of the study on the formulations of cytostatic drugs available in our centre. Out

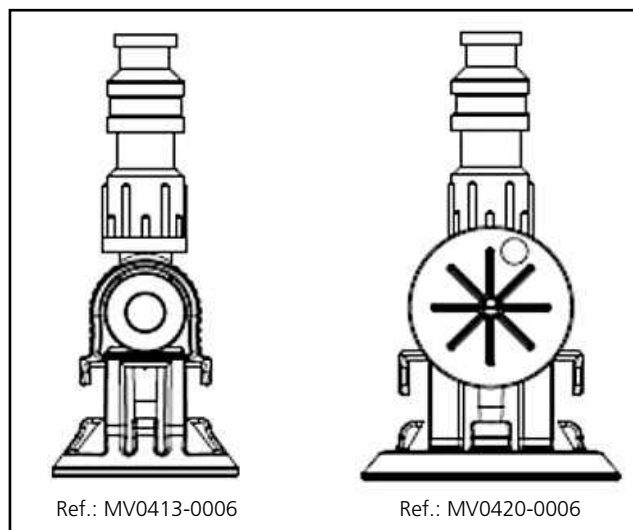


Figura 2. SmartSite® Vented Vial Access Device.

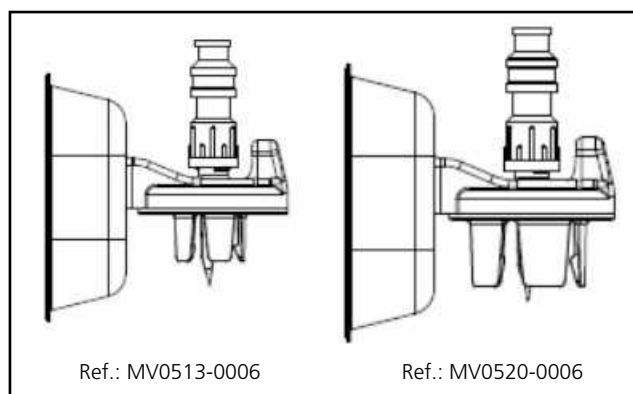


Figura 3. SmartSite® VialShield Closed Access Device.

of the 66 formulations assessed, there were 11 drugs in our hospital which turned out to be likely to require special handling: busulfan, cabazitaxel, carmustine, cyclophosphamide, eribulin, etoposide, fotemustine, melphalan, paclitaxel, temsirolimus, and thiotepa (15 mg and 100 mg) (see Table 3), which represented 18% (12/66) of the total volume of formulations.

Regarding the measurements of the vial diameters, practically all of them were 20mm or 13mm.

However, it was considered necessary to have two types of awl available, each one in two sizes:

- A simpler one, and similar to the one available so far (but better adapted to each vial) (Figure 2), with the following characteristics:
 - Device for access to transfer
 - Needleless system
 - Purge volume: 0.1 ml
 - System length: 6 cm
 - Vented filter
 - Aerosol trap
 - Diameter of the vial access device: 13 and 20 mm;

Table 1. Work Schedule

ACTIVITIES	MONTHS (weeks)			
	January	February	March	April
Review of bibliography and product specifications of cytostatic drugs	XXXX			
Estimation of use and request for estimate		XXXX		
Approval of the estimate by the Purchase Department			XXXX	
Request of materials and delivery			XXXX	
Staff training and refining the system for its use				XXX

– and another one, more sophisticated and with air inlet valve, for those drugs which required protection against vapours (Figure 3); the following are its most important characteristics:

- Device for access to transfer
- Needleless system
- Purge volume: 0.1 ml
- System length: 6.5cm
- Air inlet valve
- Diameter of the vial access device: also 13 and 20 mm.

The estimated annual use of awls with air inlet valve (Figure 3) was:

- 13 mm SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device awls » approximately 300/year
- 20 mm SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device awls » approximately 400/year

Regarding cost, an estimate was prepared with the foreseen annual use of awls. We considered two scenarios: an overall one, assuming that all drugs presented the same risk and were likely to generate vapours, and a specific one, taking into account the study conducted. In the first one, using the awl with air inlet valve for all the formulations (around 24,000 total preparations / year, extrapolating the data for monthly preparations obtained from our application Farmis Oncofarm® at 12 months), the annual spending on awls was estimated in 105,600 €/year. In the second one, if the awl with air inlet valve was used only for the formulations selected (around 4,300 preparations/year), and the basic awl for the rest of preparations (estimated by difference), the estimated annual spending was reduced to 42,560 €/year. Therefore, the use of the awl with air inlet valve according to Scenario 2 represented annual savings of approximately 60% compared to its use according to Scenario 1, thus achieving a more efficient use of awls.

Discussion

Concerns about a potential occupational risk appeared after the publication by Falck in 1979, which showed evidence, through the application of the Ames Test, of the presence of mutagenicity in urine concentrates of

nurses who handled cytostatic drugs. The values of mutagenicity obtained were higher than those of the staff not exposed, who were used as control, and increased as the week progressed, thus suggesting that the source of mutagenicity could be the absorption of cytostatics as a consequence of occupational exposure¹⁴.

At the beginning of the eighties, *The Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) started to become concerned about the occupational exposure of healthcare staff to these substances, and in 1999 they published a technical manual about the control of occupational exposure to cytotoxic compounds¹⁵. More recently, *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) and *The American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) have published recommendations for safe handling of cytotoxic drugs^{16,17}.

On the other hand, there are various published studies which intend to quantify the level of exposure of healthcare staff, with the objective of determining a threshold level, and which state the existence of contamination in the work surfaces during the handling of cytotoxic compounds^{18,19}.

Regarding the need for special handling of those compounds which contain alcohol-based excipients likely to generate vapours, and which therefore represented real contamination, Connor *and col.* concluded that some cytostatic drugs presented a pressure of vapour low enough to cause vaporization at room temperature; this study demonstrated that cyclophosphamide, carmustine and mechlorethamine behaved like mutagens in Ames test, if the cytostatic and the reactive (the culture plates) were put together in a closed setting at a temperature of 23°C, without needing to be in direct contact (adding on the cytostatic to the culture plates)²⁰. More recently, NIOSH suggested a protocol to determine the efficacy of closed systems in vapour containment, using isopropyl alcohol as tracer²¹.

Even if we have not yet conducted surface contamination tests in our centre after implementing these systems, there are various studies supporting the use of closed systems^{22,23}.

In spite of current recommendations already establishing drug-transfer devices as measures for occupational protection and prevention, that is to say, closed and needleless systems (NIOSH), because they represent

Table 2. Review of the formulations of cytostatic drugs

Item	Excipient vehicle	Risk	Ø vial (mm)
ACTINOMYCIN D 500 MCG VIAL	powder	3	13
ASPARAGINASE 10.000 UI (E.COLI) VIAL C/10 ME	powder	NE	13
AZACITIDINE 100 MG VIAL INJECTABLE SUSPENSION	aqueous	2A	20
BCG (ONCO TICE) VIAL 80 MG	powder	NE	13
BENDAMUSTINE 100 MG VIAL C/5	powder	NE	20
BENDAMUSTINE 25 MG VIAL	powder	NE	20
BLEOMYCIN 15 UI 1 VIAL + 1 AMPOULE	aqueous	2B	17
BORTEZOMIB 3.5 MG 1 VIAL INJECTABLE POWDER SOLUTION	powder	NE	13
BUSULFAN (6 MG/ML 8 VIALS 10 ML PERFUSION)	dimethylacetamide	1	13
CABAZITAXEL 60 MG VIAL 1.5ML	alcohol-based/aqueous	NE	20
CARBOPLATIN 450 MG INJECTABLE SOLUTION 45 ML	aqueous	NE	20
CARMUSTINE 100 MG VIAL C/1 ME	alcohol-based/aqueous	2A	20
CYCLOPHOSPHAMIDE 1 G 1 VIAL INJECTABLE POWDER SOLUTION	powder	1	20
CIDOFOVIR VIAL 375 MG	aqueous	NE	13
CISPLATIN 100 MG VIAL 100 ML	aqueous	2A	20
CYTARABINE 100 MG 100 VIALS	aqueous	NE	20
CYTARABINE 500 MG 25 VIALS	aqueous	NE	20
CYTARABINE LYPOSOMAL 50 MG VIAL	aqueous	NE	13
CLADRIBINE 10 MG 7 VIALS 10 ML	aqueous	NE	20
CYMEVENE 500 MG 5 VIALS	powder	NE	20
DACARBAZINE 500 MG 1 VIAL POWDER PERFUSION	powder	2B	20
DAUNOBLASTINE 20 MG 1 VIAL 1 AMP 10 ML	powder	NE	20
DECITABINE (DACOGEN) 50 MG VIAL	powder	2A	20
DOCETAXEL (20 MG/ML VIAL CONCENTRATE FOR PERFUSION 8 ML)	alcohol-based	NE	20
DOXORUBICIN LYPOSOMAL (MYOCET) 50 MG 2 VIALS	powder	2A	20
DOXORUBICIN 50 MG 1 VIAL SOLU 25 ML	aqueous	2A	20
DOXORUBICIN LYPOSOMAL PEG (CAELYX) 20 MG 1 VIAL 10 ML LYPOS	aqueous	2A	20
DOXORUBICIN TEDEC 50 MG 1 VIAL	powder	2A	20
EPIRUBICIN 50 MG 25 VIAL SOLU	aqueous	NE	20
ERIBULIN 0.44 MG/ML VIAL 2 ML	alcohol-based/aqueous	NE	13
ETOPOSIDE 20 MG/ML 1 VIAL 5 ML	alcohol-based	1	20
FLUDARABINE 50 MG 5 VIALS	aqueous	NE	13
FLUOROURACIL 50 MG/ML VIAL 100 ML	aqueous	3	20
FOSCAVIR 24 MG/ML VIAL 250 ML	aqueous	NE	33

the only way to guarantee both the asepsis of the compounds and the protection of the handling staff²⁴, there are very limited data about the use of these systems in Hospital Pharmacies according to drug characteristics.

Our working procedure has been recently introduced, and has been in place for some months only, but it has represented a new approach to work in the area of cytostatic drugs. The workers have adapted well, and

are actively involved so that the improvement practice will really represent a benefit in their working conditions. Besides, using the awl with air inlet valve for a group of medications only, instead of for all the preparations, entails savings in healthcare materials.

In the case of monoclonal antibodies, these are potentially toxic drugs too, but not cytostatic as such, because they present a different toxicity profile where normal cells

Item	Excipient vehicle	Risk	Ø vial (mm)
FOTEMUSTINE (MUSTOFORAN) 208 MG 1 VIAL+AMPOULE 4 ML	powder	NE	20
GEMCITABINE (2 G 1 VIAL)	aqueous	NE	20
GEMCITABINE 1 G 1 VIAL	aqueous	NE	20
IDARUBICIN 10 MG 1 VIAL	powder	NE	20
IDARUBICIN 5 MG 1 VIAL	powder	NE	20
IFOSFAMIDE 1 G 1 VIAL	aqueous	3	20
IRINOTECAN 500 MG 1 VIAL 25 ML	aqueous	NE	20
MELPHALAN 50 MG 1 VIAL LYOPH 10 ML	alcohol-based/ aqueous	1	20
METHOTREXATE 25 MG/ML 1 VIAL SOLU 2 M	aqueous	3	20
METHOTREXATE 25 MG/ML 10 VIALS 40 ML	aqueous	3	35
METHOTREXATE 25 MG/ML VIAL SOLU 20 ML	aqueous	3	20
METHOTREXATE AD 25 MG/ML 1 VIAL 200ML	aqueous	3	35
MITOMYCIN C 10 MG 1 VIAL	powder	2B	20
MITOXANTRONE 2 MG/ML 1 VIAL 10 ML PERFUSION SOLUTION	aqueous	2B	13
OXALIPLATIN (5 MG/ML CONCENTRATE 1 VIAL 40 ML)	aqueous	NE	20
PACLITAXEL 6 MG/ML 1 VIAL 50 ML	alcohol-based	NE	20
PACLITAXEL ALBUMIN-BOUND (ABRAXANE) 5 MG/ML 1 VIAL POWDER 100 MG	powder (albumin)	NE	20
PEMETREXED 500 MG 1 VIAL	powder	NE	20
PENTAMIDINE 300 MG VIAL*PAC	powder	NE	20
PENTOSTATIN (NIPENT) 10 MG 1 VIAL	powder	NE	20
RALTITREXED 2 MG 1 VIAL 5 ML	powder	NE	20
TEMSIROLIMUS (25 MG/ML VIAL + PERFUSION SOLUTION VIAL)	alcohol-based	NE	13
THIOTEPA (100 MG 1 VIAL POWDER)	powder	1	20
THIOTEPA (15 MG 1 VIAL POWDER)	powder	1	20
TOPOTECAN 4 MG 5 VIALS 5 ML	powder	NE	13
TRABECTEDINE 0.25 MG VIAL POWDER FOR PERFUSION	powder	NE	20
TRABECTEDINE 1 MG VIAL POWDER FOR PERFUSION	powder	NE	20
VINBLASTINE 10 MG 1 VIAL	powder	3	20
VINCRISTINE 2 MG 1 VIAL 2 ML	aqueous	3	13
VINFLUNINE 250 MG/10 ML VIAL	aqueous	NE	13
VINFLUNINE 50MG/2 ML VIAL	aqueous	NE	13
VINORELBINE 50 MG/5 ML VIAL	aqueous	NE	13

*NE =Not Evaluated (the lack of inclusion as carcinogenic by the IARC/NIOSH classification does not imply directly the lack of this effect, often acknowledged by scientific agencies in different countries, because said agencies have not evaluated all of them).

* **The most frequently used formulations in the last 2 months before the review.**

* Monoclonal antibodies / TKIs not included.

* Docetaxel (Taxotere®): 21 G needle according to its product specifications.

* Gemcitabine Hospira®: aqueous excipients (other formulations DO contain alcohol).

are not damaged. Therefore, there is lower danger in their handling. In this case, the main concern was guaranteeing the stability of the open vials. Data available for both awls show that, by featuring a 0.22 micron filter which traps bacteria, microbiological stability is ensured during:

- For the SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device awl (Figure 3) » 7 days
- For the SmartSite® Vented Vial Access Device awl (Figure 2) » 96 hours

With all this, we intend to apply a criterion of efficiency, and finally decided to use the awl with air inlet valve for the last of the vials in each treatment, in case it was a monoclonal antibody (and this way, being able to keep small rests of drug in case it became necessary to make the most of vials), and to continue using blunt needles for the rest of vials, because if we decided to use an awl per vial in the case of monoclonal antibodies, the cost was increased to a great extent. Besides, the awl is not

Table 3. Drugs / formulations which require handling with a special awl = with air inlet valve

Molecule	Brandname	Awl	Glove
BUSULFAN	BUSILVEX 60 MG	SPECIAL 13 MM ALL VIALS	DOUBLE
CABAZITAXEL	JEVTANA 60 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	
CARMUSTINE	BICNU 100 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE
CYCLOPHOSPHAMIDE	GENOXAL 1.000 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	
ERIBULIN	HALAVEN 0,88 MG	SPECIAL 13 MM ALL VIALS	
ETOPOSIDE	ETOPOSIDE TEVA 100 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	
FOTEMUSTINE	MUSTOFORAN 208 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE
MELPHALAN	ALKERAN 50 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE
PACLITAXEL	PACLITAXEL KABI 300 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	
TEMSIROLIMUS	TORISEL 30 MG	SPECIAL 13 MM ALL VIALS	
THIOTEPA	TEPADINA 15 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE
THIOTEPA	TEPADINA 100 MG	SPECIAL 20 MM ALL VIALS	DOUBLE

able to extract the whole volume of the antibody, and this would lead to small losses of product, which would ultimately entail a high annual cost.

After refining this new methodology of work for its use, we have finally implemented it on April, 2015, using the awl with air inlet valve only for those selected formulations; therefore, from now on we will consider if we need to make some modification in the work method based on daily practice.

In terms of the limitations of our review, some formulations did not have the standard sizes of the awls included (13 or 20 mm), so we continue having a small stock available of the awl with universal connector for their handling. Our review was been conducted with those formulations available in our hospital, but not with all formulations available in the market. It is worth noting that there are various devices currently available in the market, so the information provided by their different manufacturers should be reviewed in order to check the characteristics of all systems.

In a future line of work, tests for contamination in the environment and work surfaces could be conducted, to assess whether in our centre, and according to what is stated in scientific literature, a reduction in contamination has also been achieved after the implementation of these systems.

Conflict of interests

We the authors declare the lack of existence of any type of conflicts of interests.

Bibliography

1. Rey M., Corrales E., Serra MA., Clopés A. Manipulación y administración de citostáticos [Monografía en Internet]. Madrid: Instituto Catalán de Oncología; 2006. [n.d]. Disponible en: http://www.combino-pharm.es/wp-content/uploads/2014/07/MONOGRAFIA_CITOSTATICOS.pdf

2. Autoría múltiple. Guía de Buenas Prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. [Monografía en Internet]. Madrid: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Martínez de Aramayona López MJ, Sánchez-Uriz MA. Coordinadoras; 2014 [22/03/2014]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
3. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS). Safe Handling of Hazardous Drugs. Prevention Guide [Monografía en Internet]. Montreal; 2008. [n.d]. Disponible en: <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSSST/CG-002.pdf>
4. Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics. J Oncol Pharm Practice Supp. 2007; 13: 1-81.
5. Guardino Solá X. Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2015. NTP 1.051. [05/10/2015]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>
6. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Definition of Closed-System Drug-Transfer Devices. Ann Occup Hyg. 2009; 53(5): 549.
7. Real Decreto 1591/2009 por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado 268 de 6 de noviembre de 2009.
8. Real Decreto 665/97 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado 124 de 24 de mayo de 1997.
9. Elaboración de productos estériles: Hazardous Drugs. [Monografía en Internet]. Curso Precongreso para Formadores de Manipuladores en Área Estéril. 59 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2014 [n.d]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/nutricion/images/stories/documentos/documentos/CursoPrecongreso2014/ElaboracionProductosEsterilesHazardousDrugsCP2014.pdf>
10. Clark C. Hazardous drug exposure-preparation to administration. Hosp Pharm Eur. 2015 ; 77.
11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [n.d]. Disponibles en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
12. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Agents Classified by the IARC Monographs. [Monografías en Internet]. Volumes 1–113. [24/08/2015]. Disponible en: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php

13. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. [Monografía en Internet]; 2014. 2014-138. [15/05/2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf
14. Protocolo Manejo Seguro de Citostáticos. [Monografía en Internet]. Servicio Riojano de Salud; 2012. [n.d]. Disponible en: <https://www.riojasalud.es/rrhh-files/rrhh/protocolo-manejo-seguro-de-citostaticos-2999.pdf>
15. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). OSHA Technical Manual. [02/11/2014]. Disponible en: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
16. USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH; 2004. [05/09/2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
17. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J. Health-Syst Pharm.* 2002; 59: 1648-68.
18. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012; 36 (5): 368-373.
19. Fleury-Souverain *et al.* Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm.* 2015; 22 (6): 333-341.
20. Cajaraville G., Tamés MJ. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. [Monografía en Internet]. Instituto oncológico. San Sebastian. [n.d]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf>
21. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). A vapor containment performance protocol for closed system transfer devices using during pharmacy compounding and administration of hazardous drugs. Centers for Disease Control and Prevention; 2015. CDC-2015-0075. [08/09/2015]. Disponible borrador en: <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=CDC-2015-0075-0003>
22. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface Contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2011; 17(1): 39-48.
23. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg.* 2009; 53(2): 153-160.
24. Uribe Llopis P. Manejo de citostáticos, medidas de prevención y vigilancia de la salud. II Jornada Técnica Productos Sanitarios y Medio Ambiente. Madrid; 2013 [n.d]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352814382035&ssbinary=true>

Aportación a la literatura científica

Minimizar los riesgos que supone el manejo de agentes citostáticos no sólo para el personal manipulador sino para todos los trabajadores del Servicios de Farmacia.

En la literatura científica existen ciertas publicaciones orientadas a la administración de estos fármacos con conexiones cerradas, más orientadas al personal de enfermería en los hospitales de día, pero los datos sobre cómo manejar estos fármacos en los servicios de farmacia atendiendo a sus características son muy escasos. Ante la preocupación creciente sobre un posible riesgo ocupacional en el manejo de estos fármacos, creemos que es importante la publicación de este tipo de procedimientos para darlos a conocer a otros hospitales. Los resultados obtenidos implican un cambio en la metodología de trabajo a la hora de reconstituir estos fármacos.

Introducción

Cuando se habla de citostáticos, se hace referencia a un amplio grupo de medicamentos con mecanismos de acción muy diversos, pero con la característica común de interrumpir el ciclo celular en alguna de sus fases. Esta propiedad permite utilizarlos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como terapia única o en combinación con radioterapia y/o cirugía.

La constante evolución de los protocolos, la utilización de nuevas técnicas y la aparición de nuevos medicamentos, ha permitido incrementar el número de pacien-

tes tratables y las expectativas de éxito. A pesar de ello, no se debe olvidar que se trata de fármacos muy activos, con elevada toxicidad potencial. Existen datos que indican que la exposición continua y prolongada a pequeñas dosis puede tener efectos mutagénicos y carcinogénicos sobre el personal manipulador.

Dado que no se han podido establecer de forma clara los efectos tóxicos a largo plazo de la exposición a estos fármacos (debido sobre todo a las discrepancias existentes entre las diferentes pruebas utilizadas para determinar su toxicidad), el posible riesgo laboral que suponen y las consecuencias que pueden producir, se hace imprescindible el adoptar medidas que ayuden a reducir esta exposición y a garantizar unas condiciones óptimas de trabajo. En este sentido, la actividad más adecuada es la preventiva.

Para prevenir los posibles efectos nocivos de una manipulación inadecuada se debe aplicar una sistemática de trabajo apropiada y adoptar determinadas medidas de actuación frente a cualquier situación en la que estén implicados los medicamentos citostáticos.

Por otro lado, la centralización de estos procedimientos en los Servicios de Farmacia garantiza una mayor seguridad para el trabajador y para el medio ambiente, reduciendo al máximo el riesgo de exposición¹⁻⁴.

Uno de los orígenes más habituales de la contaminación ambiental por citostáticos, tanto durante la reconstitución como en la administración, es la utilización de jeringas estándar cuyas agujas, en el momento de ser extraídas del recipiente a través del septum, generan un aerosol. También se forma un aerosol al ser expulsado al

exterior el producto contenido en las paredes internas de la jeringa al retirar el émbolo. Es para evitar este tipo de contaminación que se recomienda la utilización de los llamados sistemas cerrados⁵.

Tras su aparición en el mercado, los sistemas cerrados han ido implantándose en los hospitales con el fin de eliminar las agujas, entendiéndose como un *dispositivo cerrado de transferencia de fármacos* un sistema que mecánicamente no permite la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de principios activos peligrosos fuera del mismo. En principio, un sistema cerrado es un dispositivo que impide el intercambio de aire no filtrado o de contaminantes con el aire ambiente⁶.

En España estos dispositivos son considerados productos sanitarios, regulados por el RD 1591/2009, y clasificados en la clase IIa⁷. Por su parte, la exposición laboral a fármacos citostáticos se encuentra dentro del ámbito de la normativa sobre la protección de los trabajadores frente a los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos (RD 665/97) y por lo tanto, según se establece, se debe priorizar el uso de los sistemas cerrados⁸.

No se puede olvidar que es papel del farmacéutico la selección de los productos sanitarios para garantizar la seguridad ambiental, seguridad microbiológica, comodidad, coste óptimo y reducción de la carga de trabajo.

Desde hace aproximadamente año y medio, en nuestro hospital se fue llevando a cabo la incorporación de los sistemas cerrados tanto para la preparación como para la administración de agentes citostáticos.

Se comenzó por el hospital de día, donde el volumen de tratamientos alcanza aproximadamente las 1000 administraciones mensuales y el número de trabajadores es de 6 entre enfermería y auxiliares de enfermería.

Posteriormente, tras la implantación en el hospital de día se continuó con el resto de Servicios implicados. Durante 7 días se realizó una formación en el Servicio de Farmacia con las enfermeras y los técnicos de farmacia que realizan el trabajo en la campana y con un volumen de trabajo cercano a las 2000 preparaciones mensuales, para después continuar con los Servicios de hospitalización de Oncología y Hematología.

Por nuestra parte, desde el Servicio de Farmacia y en el campo que nos compete (preparación), se eligió inicialmente un punzón universal como dispositivo para la reconstitución de estos fármacos. Se trataba de un modelo (SmartSite® Dispensing Pin) (Figura 1) que se podía acoplar a todos los viales.

Los punzones son perforadores de acceso a vial sin aguja para la reconstitución y dilución de los medicamentos. La FDA (*Food and Drug Administration*) requiere que los dispositivos cumplan los siguientes criterios: hermético, anti-goteo y que prevenga la contaminación microbiológica (filtro 0,22 micras)⁹.

Tras un año y medio aproximado de utilización, se vio que con la implantación de este sistema no se lograba la eliminación de la utilización de agujas por parte del personal elaborador (ni por tanto los riesgos que conllevan), y que el uso del punzón universal no se llevaba a cabo en un gran porcentaje de las preparaciones (tan sólo en un 40% aproximadamente) por diferentes motivos (calidad del punzón, mal acoplamiento del mismo a los distintos tamaños de viales, peor aprovechamiento de picos de fármacos, etc.). Tampoco se utilizaba un punzón por cada vial, por lo que las conexiones seguían sin ser cerradas. Además, el dispositivo del que se disponía protegía al personal trabajador frente a aerosoles pero no frente a los vapores que producen algunos fármacos (al igual que los filtros HEPA, que son capaces de retener las partículas y los aerosoles, pero no los vapores, que circularían libremente).

Los recursos de los que se disponía hasta ahora en el Servicio de Farmacia para la preparación de citostáticos eran alargaderas, jeringas luer-lock de tres cuerpos y punzones universales (Figura 1) que disponían de las siguientes características:

- Punzón de transferencia (con ventilación)
- Sistema sin aguja
- Volumen de purga 0,1ml
- Longitud del sistema 6,4cm
- Acoplador universal
- Filtro hidrófobo de admisión de aire: evita el incremento de presión del vial

El objetivo de este trabajo es revisar la idoneidad de los sistemas cerrados utilizados en el Servicio de Farmacia para la reconstitución de los fármacos citostáticos utilizados en nuestro centro, necesario para asegurar la seguridad y eficiencia del proceso.

De forma secundaria se planteó cuantificar el ahorro que supone utilizar este material de acuerdo a la revisión realizada.

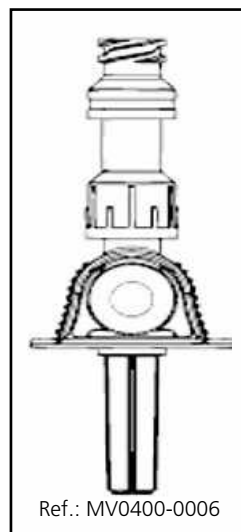


Figure 1. SmartSite® Dispensing Pin.

Método

Se implementa un procedimiento de trabajo en el contexto de la revisión periódica obligatoria de todos los procedimientos normalizados de trabajo (PNT's) del Servicio de Farmacia y dada la preocupación sobre un riesgo ocupacional cada vez mayor, profundizando en el uso correcto de los sistemas cerrados durante el proceso de reconstitución de fármacos citostáticos.

Tras la revisión de la bibliografía, se propuso disponer de varios tipos de punzones que se adaptaran a las características de los diferentes medicamentos citostáticos de forma que el uso de agujas quedara relegado y que todo el personal (manipulador y no manipulador) quedara protegido frente a aquéllos que formasen vapores. De esta forma se lograría implantar definitivamente el uso de sistemas cerrados sin que supusiera incrementar mucho el coste de este tipo de material sanitario, es decir, utilizando cada tipo de punzón de acuerdo a las características del medicamento.

La variable principal del estudio fue el uso del punzón más idóneo según las características del fármaco.

Se llevó a cabo una revisión de las fichas técnicas de los diferentes punzones seleccionados, así como de los diferentes citostáticos para poder reconstituir los viales utilizando punzones de distinto tipo en función del grado de contaminación posible de la mezcla y el grado de carcinogenicidad del citotóxico.

Las variables a considerar fueron:

- Fármacos más utilizados (en número de viales) según los consumos de los dos últimos meses, para después ampliar el estudio a todas las presentaciones disponibles en el hospital. Se excluyeron en un primer momento los anticuerpos monoclonales por no tratarse de *Hazardous Drugs* (drogas que plantean un manejo adicional y un riesgo de exposición para los profesionales sanitarios y para quienes puedan entrar en contacto inadvertidamente con las mismas¹⁰) ni quimioterapia propiamente dicha.
- Fungible/vía de administración: preparación en jeringa o en suero.
- Vehículos de los fármacos: revisión mediante las fichas técnicas de los excipientes de todas nuestras presentaciones de fármacos citostáticos¹¹, detectando aquéllos cuyo disolvente fuese alcohólico (aquéllos susceptibles de formar vapores).
- Riesgo para el personal manipulador de los diferentes citostáticos: según la clasificación de la IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer)¹², basada en pruebas sobre carcinogénesis, y la clasificación NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)¹³, filtrando aquéllos fármacos de mayor riesgo para el personal manipulador.
- Diámetro de la cabeza del vial (en milímetros): se midieron todas las presentaciones.

Para seleccionar qué fármacos deberían reconstituirse con un punzón con válvula de admisión de aire (capaz de retener vapores), se evaluó tanto el potencial carcinogénico como los excipientes de los fármacos. Para evaluar el grado de carcinogenicidad se utilizó la clasificación de la IARC¹², y la clasificación NIOSH¹³, y se seleccionaron aquéllos fármacos de mayor riesgo (riesgo 1).

Los criterios de selección del punzón más adecuado fueron:

- a. Punzón con válvula de admisión de aire: tanto los fármacos citostáticos de riesgo 1 para el personal como aquéllos cuyos excipientes incluyesen vehículos alcohólicos deberían reconstituirse utilizando el punzón con válvula de admisión de aire (Figura 3), de 13 o de 20 mm en función de la cabeza del vial (uno por cada vial), cumpliendo algunos de los fármacos ambas condiciones.
- b. Punzón básico: en principio, se puede emplear el otro punzón para el resto de fármacos dadas sus características (de 13 o de 20mm en función de la cabeza del vial, y también uno por cada vial) (Figura 2).

Tras esto, se realizó una estimación del coste de la introducción del punzón con válvula de admisión de aire planteando dos escenarios, uno el que se usa sólo este tipo de punzón de forma general, y otro donde se usa sólo para aquellos fármacos que lo precisan. La estimación se llevó a cabo teniendo en cuenta el consumo de los 2 últimos meses anteriores a la revisión, y considerando que el coste del punzón con válvula de admisión de aire es aproximadamente 4 veces mayor que el coste del punzón normal.

La recogida de datos se llevó a cabo mediante una tabla Excel. No se llevó a cabo un cálculo del tamaño muestral porque se trabajó en base a las presentaciones disponibles en nuestro centro. El trabajo tiene un propósito descriptivo, por lo que se realizó un análisis descriptivo de las variables descritas previamente. Las variables del estudio son de tipo cualitativo y se expresaron como recuentos o porcentajes.

El cronograma de trabajo figura en la tabla 1.

Resultados

En la tabla 2, se muestran los resultados del estudio de las presentaciones de citostáticos disponibles en el centro. De las 66 presentaciones que se evaluaron en total, los fármacos de nuestro hospital que resultaron ser susceptibles de requerir una manipulación especial fueron 11: busulfán, cabazitaxel, carmustina, ciclofosfamida, eribulina, etopósido, fitemustina, melfalán, paclitaxel, temsirolimus y tiotepa (15 mg y 100 mg) (ver *tabla 3*), representando un 18% (12/66) respecto al volumen total de presentaciones.

En cuanto a las medidas de los diámetros de los viales, prácticamente en su totalidad fueron de 20 mm ó de 13 mm.

Por tanto, se consideró necesario disponer de dos tipos de punzones, cada uno de dos tamaños:

- uno más sencillo y similar al que disponíamos hasta ahora (pero que se adaptase mejor a cada vial) (Figura 2), cuyas características eran:
 - Dispositivo de acceso a transferencia
 - Sistema sin aguja
 - Volumen de purga 0,1 ml

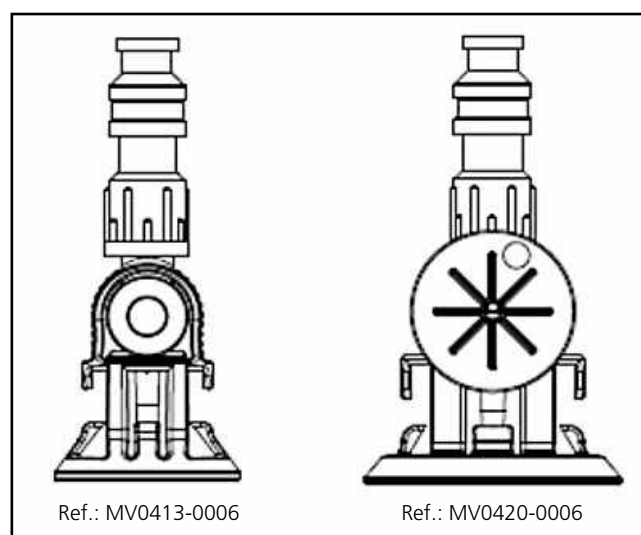


Figure 2. SmartSite® Vented Vial Access Device.

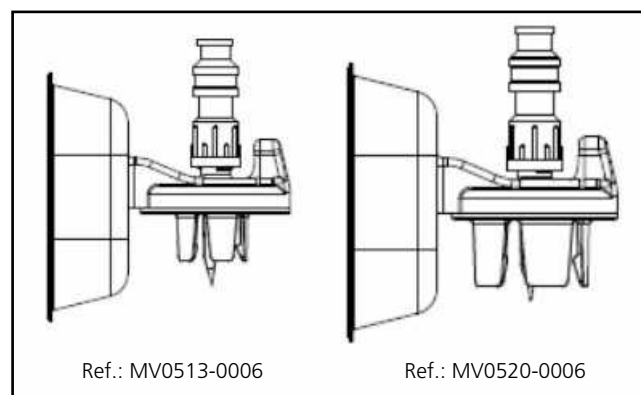


Figure 3. SmartSite® VialShield Closed Access Device.

- Longitud del sistema 6 cm
 - Filtro venteado
 - Retención aerosoles
 - Diámetro del dispositivo de acceso del vial: 13 y 20 mm;
- y otro más sofisticado y con válvula de admisión de aire para aquéllos fármacos en los que se necesitase protección frente a vapores (Figura 3), siendo sus características más importantes:
- Dispositivo de acceso a transferencia
 - Sistema sin aguja
 - Volumen de purga 0,1 ml
 - Longitud del sistema 6,5cm
 - Válvula de admisión de aire
 - Diámetro del dispositivo de acceso del vial: también de 13 y 20 mm

El consumo anual estimado de punzones con válvula de admisión de aire (Figura 3) fue:

- punzón SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device 13 mm » aproximadamente 300/año
- punzón SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device 20 mm » aproximadamente 4000/año

En cuanto al coste, se elaboró un presupuesto con el consumo anual estimado de punzones. Consideramos dos escenarios, uno general en el que se asumirá que todos los fármacos presentan el mismo riesgo y son susceptibles de poder generar vapores, y otro específico teniendo en cuenta el estudio realizado. En el primero, utilizando el punzón con válvula de admisión de aire para la totalidad de las presentaciones (unas 24.000 preparaciones totales/año, extrapolando el dato de preparaciones mensual obtenido de nuestra aplicación Farmis Oncofarm® a 12 meses), se estimaba un gasto anual en punzones de unos 105.600 €/año. En el segundo, si el punzón con válvula de admisión de aire se utilizaba sólo para las presentaciones seleccionadas (unas 4.300 preparaciones/año) y el punzón básico para el resto de preparaciones (calculadas por diferencia), el gasto anual estimado disminuía a unos 42.560 €/año. Por tanto, la utilización del punzón con válvula de admisión de aire de acuerdo al

Tabla 1. Cronograma de trabajo

ACTIVIDADES	MESES (semanas)			
	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Revisión de bibliografía y fichas técnicas de los citostáticos	XXXX			
Estimación de consumos y petición de presupuesto		XXXX		
Aprobación presupuesto por parte de compras			XXXX	
Petición del material y envío			XXXX	
Formación del personal y puesta a punto para su utilización				XXX

Tabla 2. Revisión de las presentaciones de fármacos citostáticos

Artículo	Vehículo excipiente	Riesgo	Ø vial (mm)
ACTINOMICINA D 500 MCG VIAL	polvo	3	13
ASPARAGINASA 10.000 UI (E.COLI) VIAL C/10 ME	polvo	NE	13
AZACITIDINA 100 MG VIAL SUSP INYECTABLE	acuoso	2A	20
BCG (ONCO TICE) VIAL 80 MG	polvo	NE	13
BENDAMUSTINA 100 MG VIAL C/5	polvo	NE	20
BENDAMUSTINA 25 MG VIAL	polvo	NE	20
BLEOMICINA 15 UI 1 VIAL + 1 AMPOLLA	acuoso	2B	17
BORTEZOMIB 3.5 MG 1 VIAL POLV SOL INYEC	polvo	NE	13
BUSULFAN (6 MG/ML 8 VIALES 10 ML PERFUSION)	dimetilacetamida	1	13
CABAZITAXEL 60 MG VIAL 1.5ML	alcohólico/acuoso	NE	20
CARBOPLATINO 450 MG SOL INY 45 ML	acuoso	NE	20
CARMUSTINA 100 MG VIAL C/1 ME	alcohólico/acuoso	2A	20
CICLOFOSFAMIDA 1 G 1 VIAL POLVO SOLUC INYECT	polvo	1	20
CIDOFOVIR VIAL 375 MG	acuoso	NE	13
CISPLATINO 100 MG VIAL 100 ML	acuoso	2A	20
CITARABINA 100 MG 100 VIALES	acuoso	NE	20
CITARABINA 500 MG 25 VIALES	acuoso	NE	20
CITARABINA LIPOSOMAS 50 MG VIAL	acuoso	NE	13
CLADRIBINA 10 MG 7 VIALES 10 ML	acuoso	NE	20
CYMEVENE 500 MG 5 VIALES	polvo	NE	20
DACARBAZINA 500 MG 1 VIAL POLVO PERFUSION	polvo	2B	20
DAUNOBLASTINA 20 MG 1 VIAL 1 AMP 10 ML	polvo	NE	20
DECITABINA (DACOGEN) 50 MG VIAL	polvo	2A	20
DOCETAXEL (20 MG/ML VIAL CONCENTRADO PARA PERFUSION 8 ML)	alcohólico	NE	20
DOXORRUBICINA LIPOSOMAS (MYOCET) 50 MG 2 VIALES	polvo	2A	20
DOXORUBICINA 50 MG 1 VIAL SOLU 25 ML	acuoso	2A	20
DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEG (CAELYX) 20 MG 1 VIAL 10 ML LIPOS	acuoso	2A	20
DOXORUBICINA TEDEC 50 MG 1 VIAL	polvo	2A	20
EPIRUBICINA 50 MG 25 VIAL SOLU	acuoso	NE	20
ERIBULINA 0,44 MG/ML VIAL 2 ML	alcohólico/acuoso	NE	13
ETOPOSIDO 20 MG/ML 1 VIAL 5 ML	alcohólico	1	20
FLUDARABINA 50 MG 5 VIALES	acuoso	NE	13
FLURO URACIL 50 MG/ML VIAL 100 ML	acuoso	3	20
FOSCAVIR 24 MG/ML VIAL 250 ML	acuoso	NE	33
FOTEMUSTINA (MUSTOFORAN) 208 MG 1 VIAL+AMPOLLA 4 ML	polvo	NE	20

escenario 2 supone un ahorro anual aproximado del 60% con respecto a si lo utilizásemos de acuerdo al escenario 1, consiguiendo un uso más eficiente de los punzones.

Discusión

La preocupación sobre un posible riesgo laboral surge tras la publicación de Falck en 1979 en la que, median-

te la aplicación del test de Ames, se evidenció la presencia de mutagenicidad en concentrados de orina de enfermeras que manipulaban citostáticos. Los valores de mutagenicidad obtenidos eran mayores que los de personal no expuesto, que fue utilizado como control, y se incrementaban a medida que avanzaba la semana, sugiriendo que la mutagenicidad podía tener su origen en una absorción de los citostáticos como consecuencia de la exposición laboral¹⁴.

Artículo	Vehículo excipiente	Riesgo	Ø vial (mm)
GEMCITABINA (2 G 1 VIAL)	acuoso	NE	20
GEMCITABINA 1 G 1 VIAL	acuoso	NE	20
IDARUBICINA 10 MG 1 VIAL	polvo	NE	20
IDARUBICINA 5 MG 1 VIAL	polvo	NE	20
IFOSFAMIDA 1 G 1 VIAL	acuoso	3	20
IRINOTECAN 500 MG 1 VIAL 25 ML	acuoso	NE	20
MELFALAN 50 MG 1 VIAL LIOF 10 ML	alcohólico/acuoso	1	20
METOTREXATO 25 MG/ML 1 VIAL SOLU 2 M	acuoso	3	20
METOTREXATO 25 MG/ML 10 VIALES 40 ML	acuoso	3	35
METOTREXATO 25 MG/ML VIAL SOLU 20 ML	acuoso	3	20
METOTREXATO AD 25 MG/ML 1 VIAL 200ML	acuoso	3	35
MITOMICINA C 10 MG 1 VIAL	polvo	2B	20
MITOXANTRONA 2 MG/ML 1 VIAL 10 ML SOLUCION PERF	acuoso	2B	13
OXALIPLATINO (5 MG/ML CONCENTRADO 1 VIAL 40 ML)	acuoso	NE	20
PACLITAXEL 6 MG/ML 1 VIAL 50 ML	alcohólico	NE	20
PACLITAXEL ALBUMINA (ABRAXANE) 5 MG/ML 1 VIAL POLVO 100 MG	polvo (albúmina)	NE	20
PEMETREXED 500 MG 1 VIAL	polvo	NE	20
PENTAMIDINA 300 MG VIAL*PAC	polvo	NE	20
PENTOSTATINA (NIPENT) 10 MG 1 VIAL	polvo	NE	20
RALTITREXED 2 MG 1 VIAL 5 ML	polvo	NE	20
TEMSIROLIMUS (25 MG/ML VIAL + VIAL SOLUCION PERFUSION)	alcohólico	NE	13
TIOPEPA (100 MG 1 VIAL POLVO)	polvo	1	20
TIOPEPA (15 MG 1 VIAL POLVO)	polvo	1	20
TOPOTECAN 4 MG 5 VIALES 5 ML	polvo	NE	13
TRABECTEDINA 0.25 MG VIAL POLVO PARA PERFUSION	polvo	NE	20
TRABECTEDINA 1 MG VIAL POLVO PARA PERFUSION	polvo	NE	20
VINBLASTINA 10 MG 1 VIAL	polvo	3	20
VINCRISTINA 2 MG 1 VIAL 2 ML	acuoso	3	13
VINFLUNINA 250 MG/10 ML VIAL	acuoso	NE	13
VINFLUNINA 50MG/2 ML VIAL	acuoso	NE	13
VINOELBINA 50 MG/5 ML VIAL	acuoso	NE	13

*NE =No Evaluado (la no clasificación como cancerígenos por la clasificación IARC/NIOSH no implica directamente que no presenten este efecto, muchas veces reconocido por organismos científicos de distintos países, ya que dichos organismos no los han evaluados todos).

* **Presentaciones más consumidas en los dos últimos meses anteriores a la revisión.**

* No incluidos anticuerpos monoclonales/TKIs.

* Docetaxel (Taxotere®): aguja de 21 G según ficha técnica.

* Gemcitabina Hospira®: excipientes acuosos (otras presentaciones Sí contienen alcohol).

A principios de la década de los ochenta, *The Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) comienza a preocuparse por la exposición laboral del personal sanitario a estas sustancias, y publica en 1999 un manual técnico sobre el control de la exposición laboral a compuestos citotóxicos¹⁵. Más recientemente, *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) y *The American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) han publicado unas recomendaciones para la manipulación segura de citotóxicos^{16,17}.

Por otro lado, son varios los estudios publicados donde se pretenden cuantificar los niveles de exposición del personal sanitario con el fin de establecer el nivel umbral y en los que se pone de manifiesto la existencia de contaminación en las superficies de trabajo durante el manejo de preparados citotóxicos^{18,19}.

Respecto a la necesidad de un manejo especial de las presentaciones que contienen excipientes alcohólicos susceptibles de formar vapores, y que representaban por tanto una contaminación real, Connor y col. concluyeron

Tabla 3. Fármacos/presentaciones que requieren manipulación con punzón especial = con válvula de admisión de aire

Principio activo	Especialidad	Punzon	Guante
BUSULFAN	BUSILVEX 60 MG	ESPECIAL 13 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
CABAZITAXEL	JEVTANA 60 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	
CARMUSTINA	BICNU 100 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
CICLOFOSFAMIDA	GENOXAL 1.000 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	
ERIBULINA	HALAVEN 0,88 MG	ESPECIAL 13 MM TODOS LOS VIALES	
ETOPOSIDO	ETOPOSIDO TEVA 100 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	
FOTEMUSTINA	MUSTOFORAN 208 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
MELFALAN	ALKERAN 50 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
PACLITAXEL	PACLITXEL KABI 300 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	
TEMSIROLIMUS	TORISEL 30 MG	ESPECIAL 13 MM TODOS LOS VIALES	
TIOTEPA	TEPADINA 15 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE
TIOTEPA	TEPADINA 100 MG	ESPECIAL 20 MM TODOS LOS VIALES	DOBLE

que algunos citostáticos presentan una presión de vapor lo suficientemente baja como para que se produzca una vaporización a temperatura ambiente, en cuyo estudio se demostró que la ciclofosfamida, carmustina y mecloretamina se comportan como mutágenos en el test de Ames si se reúnen en un ambiente cerrado el citostático y reactivo (las placas de cultivo), a temperatura de 23°C, sin necesidad de ponerlos directamente en contacto (añadir el citostático a las placas de cultivo)²⁰. Más recientemente, NIOSH propone un protocolo para determinar la eficacia de los sistemas cerrados en la contención de vapores, empleando alcohol isopropílico como trazador²¹.

Si bien en nuestro centro no hemos realizado aún estudios de contaminación de superficies tras la implantación de estos sistemas, son varios los estudios que avalan la utilización de los sistemas cerrados^{22,23}.

Pese a que las recomendaciones vigentes ya establecen como medidas de protección y prevención laboral los dispositivos para transferencia de fármacos, es decir, los sistemas cerrados y sin agujas (NIOSH), puesto que constituyen la única forma de garantizar tanto asepsia de las preparaciones como la protección del manipulador²⁴, los datos sobre la utilización de estos sistemas para la reconstitución de citostáticos en los servicios de farmacia de acuerdo a las características de los fármacos son muy escasos.

Nuestro procedimiento de trabajo es de reciente introducción y apenas lleva unos meses en funcionamiento, pero ha supuesto un planteamiento nuevo a la hora de trabajar en el área de citostáticos. Los trabajadores se han adaptado bien y participan activamente para que la práctica de mejora suponga realmente un beneficio en las condiciones de trabajo. Además, el utilizar el punzón con válvula de admisión de aire para solo un grupo de medicamentos y no para la totalidad de las presentaciones supone un ahorro en material sanitario.

En el caso de los anticuerpos monoclonales, se trata también de fármacos potencialmente tóxicos pero no

citostáticos como tal, ya que al no dañar las células normales poseen un perfil distinto de toxicidad. Por lo tanto, los peligros que entraña su manipulación son menores. En este caso, la principal preocupación fue garantizar la estabilidad de los viales abiertos. Los datos disponibles de ambos punzones muestran como, al poseer un filtro de 0,22 micras que retiene bacterias, aseguran la estabilidad microbiológica durante:

- para el punzón SmartSite® VialShield Closed Vial Access Device (Figura 3) » 7 días
- para el punzón SmartSite® Vented Vial Access Device (Figura 2) » 96 horas

Con todo esto, intentamos aplicar un criterio eficiente, decidiendo finalmente utilizar el punzón con válvula de admisión de aire para el último de los viales de cada tratamiento en el caso de que se tratase de un anticuerpo monoclonal (y así poder guardar picos en caso de que fuera necesario aprovechar viales) y seguir utilizando agujas romas para el resto de los viales, ya que si en el caso de los monoclonales decidíamos utilizar un punzón por vial el coste se incrementaba en gran medida. Además, el punzón no es capaz de extraer toda la cantidad del anticuerpo, por lo que se producirían pequeñas pérdidas de producto pero que globalmente implicarían también un coste anual elevado.

Tras la puesta a punto para su utilización, finalmente hemos implantado esta nueva metodología de trabajo en abril/2015, utilizando el punzón con válvula de admisión de aire para sólo las presentaciones seleccionadas, por lo que de ahora en adelante se estudiará si debemos hacer alguna modificación de la forma de trabajo en función de la práctica diaria.

En cuanto a las limitaciones de nuestra revisión, algunas presentaciones no presentaban los tamaños estándar de los punzones incluidos (13 o 20 mm), por lo que seguimos disponiendo de un pequeño stock del punzón con acoplador universal para su manejo. Nuestra revisión se

ha realizado con las presentaciones disponibles en nuestro hospital pero no con todas las disponibles en el mercado. Tampoco podemos olvidar que son varios los dispositivos existentes en el mercado, por lo que habría que recurrir a la información que ofrecen los diferentes fabricantes para revisar las características de todos los sistemas.

En una línea de trabajo futuro, se podrán realizar estudios de contaminación ambiental y de superficies de trabajo para valorar si en nuestro centro, y tal y como apunta la literatura científica, también se ha conseguido disminuir la contaminación tras la implantación de estos sistemas.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos la no existencia de ningún tipo de conflicto de interés.

Bibliografía

1. Rey M., Corrales E., Serra MA., Clopés A. Manipulación y administración de citostáticos [Monografía en Internet]. Madrid: Instituto Catalán de Oncología; 2006. [n.d]. Disponible en: http://www.combino-pharm.es/wp-content/uploads/2014/07/MONOGRAFIA_CITOSTATICOS.pdf
2. Autoría múltiple. Guía de Buenas Prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. [Monografía en Internet]. Madrid: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Martínez de Aramayona López MJ, Sánchez-Uriz MA. Coordinadoras; 2014 [22/03/2014]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
3. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS). Safe Handling of Hazardous Drugs. Prevention Guide [Monografía en Internet]. Montreal; 2008. [n.d]. Disponible en: <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSSST/CG-002.pdf>
4. Connor T, McLaughlan R, Vandenbroucke J. ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics. J Oncol Pharm Practice Supp. 2007; 13: 1-81.
5. Guardino Solá X. Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2015. NTP 1.051. [05/10/2015]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>
6. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Definition of Closed-System Drug-Transfer Devices. Ann Occup Hyg. 2009; 53(5): 549.
7. Real Decreto 1591/2009 por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado 268 de 6 de noviembre de 2009.
8. Real Decreto 665/97 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado 124 de 24 de mayo de 1997.
9. Elaboración de productos estériles: Hazardous Drugs. [Monografía en Internet]. Curso Precongreso para Formadores de Manipuladores en Área Estéril. 59 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2014 [n.d]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/nutricion/images/stories/documentos/documentos/CursoPrecongreso2014/ElaboracionProductosEsterilesHazardousDrugsCP2014.pdf>
10. Clark C. Hazardous drug exposure-preparation to administration. Hosp Pharm Eur. 2015 ; 77.
11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [n.d]. Disponibles en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
12. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Agents Classified by the IARC Monographs. [Monografías en Internet]. Volumes 1–113. [24/08/2015]. Disponible en: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
13. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. [Monografía en Internet]; 2014. 2014-138. [15/05/2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf
14. Protocolo Manejo Seguro de Citostáticos. [Monografía en Internet]. Servicio Riojano de Salud; 2012. [n.d]. Disponible en: <https://www.riojasalud.es/rrhh-files/rrhh/protocolo-manejo-seguro-de-citostaticos-2999.pdf>
15. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). OSHA Technical Manual. [02/11/2014]. Disponible en: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
16. USA NIOSH ALERT. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH; 2004. [05/09/2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
17. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. Am J. Health-Syst Pharm. 2002; 59: 1648-68.
18. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. Farm Hosp. 2012; 36 (5): 368-373.
19. Fleury-Souverain *et al.* Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. Eur J Hosp Pharm. 2015; 22 (6): 333-341.
20. Cajaraville G., Tamés MJ. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. [Monografía en Internet]. Instituto oncológico. San Sebastian. [n.d]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf>
21. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). A vapor containment performance protocol for closed system transfer devices using during pharmacy compounding and administration of hazardous drugs. Centers for Disease Control and Prevention; 2015. CDC-2015-0075. [08/09/2015]. Disponible borrador en: <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=CC-DC-2015-0075-0003>
22. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface Contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2011; 17(1): 39-48.
23. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Ann Occup Hyg. 2009; 53(2): 153-160.
24. Uribe Llopis P. Manejo de citostáticos, medidas de prevención y vigilancia de la salud. II Jornada Técnica Productos Sanitarios y Medio Ambiente. Madrid; 2013 [n.d]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352814382035&ssbinary=true>

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Márquez-Peiró JF, Gaspar-Carreño M, Jiménez-Torres J, Selva-Otaolaurruchi J. Diseño de un aplicativo para el registro de implantes, gestión de alertas e incidentes relacionados con productos sanitarios como herramienta para el responsable de vigilancia de productos sanitarios. Farm Hosp. 2016;40(2):118-123.



ORIGINALES

Diseño de un aplicativo para el registro de implantes, gestión de alertas e incidentes relacionados con productos sanitarios como herramienta para el responsable de vigilancia de productos sanitarios

Juan Francisco Márquez-Peiró¹, Marisa Gaspar-Carreño², José Jiménez-Torres³ y Juan Selva-Otaolaurruchi⁴.

¹Servicio de Farmacia. Vithas Hospital Internacional Perpetuo Socorro, Alicante. ²Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante, Valencia. ³Asesor Dpto. de Compras Hospitales J.M. Pascual S.A. Cádiz. ⁴Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante.

Resumen

Objetivo: Describir las funcionalidades de un programa informático de soporte a la actividad del responsable de vigilancia de productos sanitarios (PS). Analizar su utilidad tras un año de implantación.

Método: Las etapas del proceso fueron: descripción de actividades básicas del responsable de vigilancia, definir las funcionalidades y datos a procesar, crear los formularios de registro y opciones de la herramienta SIVIPS, implantación en un hospital privado que gestiona PS, validación del programa y análisis de su utilidad al año.

Resultados: Se desarrolló la herramienta SIVIPS en Acces® por farmacéuticos. Se describieron las variables básicas para todas las actividades del responsable de vigilancia de PS (registro implantes, registro de alertas, registro de incidentes con PS, incluidos los de diagnóstico in vitro) y las funcionalidades del programa. Al año de su implantación se encontraron registros de 564 implantes con la posibilidad de desglose por tipo de implante, 31 alertas con PS y 6 incidentes con PS, permitiendo el seguimiento de las actuaciones realizadas en estos casos.

Conclusiones: SIVIPS® es la primera herramienta de soporte a la actividad del responsable de vigilancia de PS. Es una herra-

Design of a computer program for the registration of implantable medical device, field safety corrective action and adverse events, as a tool for medical device surveillance

Abstract

Objective: To describe the features of computer program to support the activity of the responsible for surveillance of medical devices. To evaluate their use after one year of implementation in a hospital.

Method: The stages of the process were: description of the activities of medical devices surveillance and implant registration, definition of functionality and data processing, creation of databases, implementation in a private hospital which manages PS, validation of the program and analysis of their usefulness.

Results: SIVIPS was developed using Acces®. Main variables were described for all the activities of the responsible for medical device surveillance (implants, alert, medical device incidents, including for in vitro diagnostics) and all the functionalities of the computer program. SIVIPS was introduced in a pharmacy service with one pharmacist for the management of medical devices. One year after its implementation we had registered 564 implants with a description by type of implant, 31 alerts and 6 incidents. SIVIPS allow monitoring of the actions taken in these cases.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marquezju@vithas.es (Juan Francisco Márquez Peiró).

Recibido el 21 de octubre de 2015; aceptado el 9 de enero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.10097



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

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

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

mienta sencilla que permite de forma ágil el registro de alertas e incidentes con PS, así como el registro de los implantes realizados en el centro, consiguiendo mejorar la trazabilidad del PS.

PALABRAS CLAVE

Vigilancia productos sanitarios; Alerta; Incidentes productos sanitarios

Farm Hosp. 2016;40(2):118-123

Aportación a la literatura científica

La vigilancia de productos sanitarios permite mejorar la seguridad del paciente, siendo necesario además disponer de herramientas que permitan mejorar la trazabilidad de los productos implantados en el hospital, y que faciliten al farmacéutico de hospital realizar las actividades básicas que debe llevar a cabo como responsable de vigilancia de PS (registro de los incidentes acaecidos en el hospital relacionados con PS, el seguimiento de las acciones indicadas en las alertas sanitarias y notas de seguridad en campo). Hasta la fecha no existe ninguna herramienta que permita un control de estas tres actividades básicas del responsable de vigilancia de productos sanitarios. Las funcionalidades de esta herramienta facilita la tareas de registro, comunicación a los centros autonómicos de vigilancia de PS, seguimiento de las acciones realizadas en caso de incidente y/o alerta sanitaria, además de mejorar la trazabilidad de los productos implantables. La explotación de la información disponible puede ayudar a la toma de decisiones en las comisiones de compras o de productos sanitarios para garantizar la disponibilidad de PS de calidad.

Introducción

La publicación de los Reales Decretos 1591/2009¹ y 1616/2009² ha supuesto la obligación de designar por parte de los centros sanitarios a un responsable de vigilancia de productos sanitarios (PS). Aunque se establecen varios perfiles sobre los profesionales que pueden tener esta responsabilidad, el farmacéutico de hospital, presenta una formación y experiencia con la farmacovigilancia que lo hacen candidato para desempeñar esta actividad.

Se considera un incidente adverso a cualquier funcionamiento defectuoso, fallo o deterioro de las características, o del funcionamiento de un producto, así como cualquier deficiencia en el etiquetado o en las instrucciones de utilización que pueda o haya podido dar lugar a la muerte o al deterioro grave del estado de salud de un paciente o usuario³.

El responsable de vigilancia de PS, según los artículos 32 y 33 del RD 1591/2009 y el artículo 28 del RD 1616/2009, tiene entre sus funciones, supervisar y

Conclusions: SIVIPS® is the first tool to support the activity of medical device surveillance. It is an easy tool that allows the registration of alerts and medical device related incidents, and registration of implants performed in the center, which will improve the traceability of the PS.

KEYWORDS

Medical device surveillance; Alerts; Device-related incidents

Farm Hosp. 2016;40(2):118-123

coordinar el cumplimiento del procedimiento establecido de las notificaciones de incidentes adversos graves o potencialmente graves asociados a la utilización de los PS. Por otro lado, debe actuar como interlocutor de centro con las autoridades sanitarias en materia de vigilancia facilitando la documentación que le sea requerida para la investigación de los incidentes adversos notificados; garantizar la difusión de las notas informativas o alertas de PS emitidas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y supervisar la aplicación de las actuaciones establecidas en las mismas.

Del mismo modo, y en relación a las tarjetas de implantación, el responsable de la vigilancia designado, debe supervisar el cumplimiento de las obligaciones establecidas en los artículos 33 y 29 respectivamente de los RD antes citados^{1,2}.

El Grupo de Productos Sanitarios (GPS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), publicó un documento con recomendaciones para la vigilancia de productos sanitarios^{3,4} en el que se indicaba la idoneidad de disponer de un registro de seguimiento de incidencias. Este registro, cuya información estaría disponible en una base de datos, permitiría recuperar de forma ágil la información disponible sobre los incidentes comunicados y por tanto, el seguimiento de las actuaciones llevadas a cabo, resultado en el paciente o análisis temporal de los incidentes acaecidos con PS en el centro. Esta necesidad, justifica el diseño de un programa informático que permitiera tanto el registro, seguimiento y análisis de los incidentes relacionados con los PS acaecidos en los centros sanitarios, así como de las alertas y Acciones Correctivas de Seguridad en Campo (FSCA) que se comunicaran al responsable de vigilancia de PS. Por último, se estimó necesario disponer de un sistema de ayuda al registro de prótesis e implantes, para una mejor trazabilidad de los productos implantados en caso de recibir alguna alerta sanitaria.

Por tanto, los objetivos de este estudio son describir las funcionalidades básicas de un programa informático de soporte a la actividad del responsable de vigilancia de PS, y analizar su utilidad tras un año de implantación en un hospital privado que gestiona los PS en todas las fases del proceso desde el servicio de farmacia.

Métodos

Para el desarrollo de la aplicación se describieron en primer lugar las actividades básicas del responsable de vigilancia de productos sanitarios (registro de incidentes, de alertas y de implantes). Posteriormente se definieron las funcionalidades de la aplicación informática como el control de acceso, gestor documental e indicadores para la explotación de datos. Se definieron para cada funcionalidad las variables principales o datos a procesar por la aplicación informática, de forma que se pudieran desarrollar las tablas básicas (Tabla 1).

Con esta información se creó la base de datos y los formularios de Acces® necesarios para la entrada de datos. Se diseñó posteriormente una opción de *explotación de datos* que permitiera analizar los registros disponibles. De esta forma, se garantiza la trazabilidad en el caso de los productos implantables, y además permite estudiar en un determinado periodo de tiempo los incidentes acaecidos en el centro relacionados con PS, lo que permite, iniciar acciones de mejora como por ejemplo el análisis de calidad productos de un determinado proveedor.

Se decidió denominar a esta herramienta SIVIPS (Sistema de Vigilancia de Productos Sanitarios), tal y como se muestra en la figura 1. Se implantó para un pilotaje inicial y mejoras del aplicativo, en el servicio de farmacia de un hospital privado que gestiona productos sanitarios y cuyo farmacéutico es responsable de vigilancia de productos sanitarios del centro.

A continuación se describen los aspectos principales de las funcionalidades básicas incluidas en la herramienta informática SIVIPS:

1. **Registro de incidentes adversos:** Cuando un profesional sanitario del centro comunica un incidente relacionado con un PS al responsable de vigilancia, este, en función del tipo de incidente, debe comunicarlo al centro autonómico de vigilancia de productos sanitarios. En este caso se debe cumplimentar el documento normalizado⁴, y registrar el incidente en SIVIPS, pudiendo incluso imprimir el informe para su archivo en soporte papel (Figura 2). En el caso de incidentes menores se recomienda igualmente su registro con la información mínima básica para futuros estudios de calidad o de seguridad relacionados con los PS disponibles en el centro. Dado que existen dos modelos de comunicación de incidentes adversos en función de si el PS es para diagnóstico *in vitro*, se ha dispuesto dos formularios de registro con los campos incluidos en estos formularios, de forma que no se tenga que duplicar el registro de los incidentes. En ambos casos se puede incorporar el documento original de comunicación de la incidencia remitido al responsable de vigilancia.
2. **Registro de Alertas Sanitarias y Acciones Correctivas de Seguridad en Campo (FSCA):** Una vez recibida una alerta por el responsable de vigilancia, este debe

comprobar si el PS relacionado está en su centro, y si dispone o no del lote afectado. En este caso se remite notificación a dirección médica y a los responsables de las unidades asistenciales o servicio del centro donde el PS pueda encontrarse. Tras esto se realiza el registro en SIVIPS (Figura 3). La disponibilidad de fecha de registro y fecha de comunicación permiten si es necesario, disponer de un indicador de calidad sobre vigilancia de PS ya que en función del tipo de alerta el tiempo hasta la transmisión es diferente, y su estudio puede ayudar a mejorar el circuito establecido para evitar retrasos en la difusión de las FSCA recibidas. Se puede incorporar en cada caso el archivo original de la FSCA o alerta remitida por el organismo de sanidad competente o por el proveedor del producto sanitario afectado.

3. **Registro de implantes:** Es función del responsable de vigilancia asegurar que el cumplimiento de la normativa vigente en relación a las tarjetas de implantes, y

Tabla 1. Datos básicos para cada funcionalidad de SIVIPS

Funcionalidad	Datos básicos
Registro de Incidentes	Fecha Persona que comunica el incidente Producto implicado Tipo de incidente Datos del paciente Consecuencias para el paciente Ubicación del PS
Registro de Alertas	Fecha recepción Referencia Alerta/FSCA Producto implicado Categoría de PS Lote Tipo de Alerta Acción realizada Fecha comunicación
Registro de Implantes	Fecha implante Datos del paciente (NHC, iniciales) Datos del PS (referencia, denominación, lote) Tipo de PS Proveedor



Figura 1. Pantalla de acceso a SIVIPS.

Figura 2. Formulario de registro de incidentes con productos sanitarios.

Figura 3. Formulario de registro de alertas.

por tanto, es necesario establecer un circuito claro en el centro sobre la cumplimentación, entrega y custodia de las tarjetas de implante⁵. Así, una vez se recibe una copia de esta tarjeta o del parte quirúrgico se realiza el registro en SIVIPS con los datos básicos de la tarjeta de implante (fecha implante, NHC, iniciales, referencia, denominación producto, lote y/o número de serie, proveedor, tipo y categoría de PS). Para la categoría de PS se utiliza la que se describe en la normativa referente a la obligación de las tarjetas de implante, además de aquellos que se consideren de interés como mallas para tratamiento de hernias o mallas ginecológicas. Se puede incorporar el documento original para tener en todo momento toda la información del implante o prótesis.

4. Explotación de datos: Este apartado permite analizar los diferentes registros disponibles para su uso como

indicador de calidad, actividad o para garantizar la trazabilidad en caso de prótesis e implantes. Permite además conocer los productos implantados por proveedor independientemente de que los facture el centro o la aseguradora del paciente. Así, se evita la pérdida de información para los casos en los que el centro no factura el producto y no entra en el circuito habitual de gestión, situación que se da en determinados centros y que dificulta la tarea del responsable de vigilancia a la hora de establecer la trazabilidad del producto implantado.

Resultados

Desde el punto de vista legal, la herramienta SIVIPS cumple con la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal para el caso de los incidentes con

productos sanitarios y para el registro de implantes, indicando un conjunto mínimo de datos (NHC, iniciales, etc.).

Durante los primeros tres meses se fueron recogiendo incidencias o mejoras en las funcionalidades del aplicativo informático. En el periodo de un año y medio tras su implantación definitiva en el hospital se han obtenido los resultados que se muestran en la tabla 2, con un porcentaje muy alto de registro de las actividades básicas que ha realizado el responsable de vigilancia de PS.

Con respecto al registro de implantes, en la figura 4 se muestra el desglose por tipo de producto sanitario lo que permite conocer qué tipos de implantes se realizan con mayor frecuencia en el centro, pudiendo incluso realizar el estudio por proveedor para futuras negociaciones de precios.

Durante este periodo se han recibido varias alertas y FSCA con productos disponibles en el centro o con probabilidad de disponer de estos. El registro de las alertas recibidas permite un mejor control y seguimiento de las acciones que hay que realizar tras la comunicación de la alerta a las unidades correspondientes.

La disponibilidad del registro de alertas y de implantes permite una trazabilidad del producto implantado. Así, en un caso se recibió una FSCA relacionada con un Desfibrilador Automático Implantable, y la búsqueda en el registro de implantes permitió identificar rápidamente al paciente portador y comunicar la acción correctiva al médico responsable del paciente para su seguimiento. Esto permite desde el punto de vista económico la disponibilidad completa de la información necesaria para solventar cualquier incidencia que dificulte el proceso de

facturación por parte del centro, vertiente importante en los centros privados, así como ayuda para la gestión de productos implantables en depósito.

Discusión

Los diferentes incidentes relacionados con PS tanto a nivel nacional como europeo han obligado a los organismos competentes en materia de sanidad y de productos sanitarios a elaborar un sistema de vigilancia de incidentes con estos productos similar al que se dispone para los medicamentos.

Desde la entrada en vigor de los RD 1591/2009 y 1616/2009 se ha tendido que nombrar a un responsable de vigilancia en los centros sanitarios, siendo en muchos casos el farmacéutico de hospital quién ha asumido esta función, sobre todo en centros donde el servicio de farmacia gestiona en algún grado los PS. En este sentido, el Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH ha emitido un documento con recomendaciones para el seguimiento de la cumplimentación de la tarjeta de implantación⁵, así como para la vigilancia de productos sanitarios⁴. Así, aunque se recomendaba el registro informático de los incidentes y de las FSCA recibidas, existiendo algunas bases propias o programas informáticos para la gestión de alertas⁶, no se disponía hasta el momento de una herramienta que facilitara su actividad al responsable de vigilancia de PS, y que además integrara una base de datos para el registro, seguimiento y control de los productos implantados en el centro.

Además, en España todavía no se ha desarrollado los registros nacionales de implantes que se establecen en la orden ministerial 3603/2003⁷, por la que es necesario establecer herramientas que permitan garantizar la trazabilidad de los productos implantados y poder identificar a los pacientes portadores de un implante afectado por alguna alerta sanitaria.

Con la utilización de SIVIPS, se ha permitido una mejora en las funciones de registro y control que lleva a cabo el responsable de vigilancia, permitiendo un acceso

Tabla 2. Explotación de datos de SIVIPS (Enero 2014 a Julio de 2015)

Funcionalidad	Número de registros
Registro de Incidentes	6
Registro de Alertas	31
Registro de Implantes	564

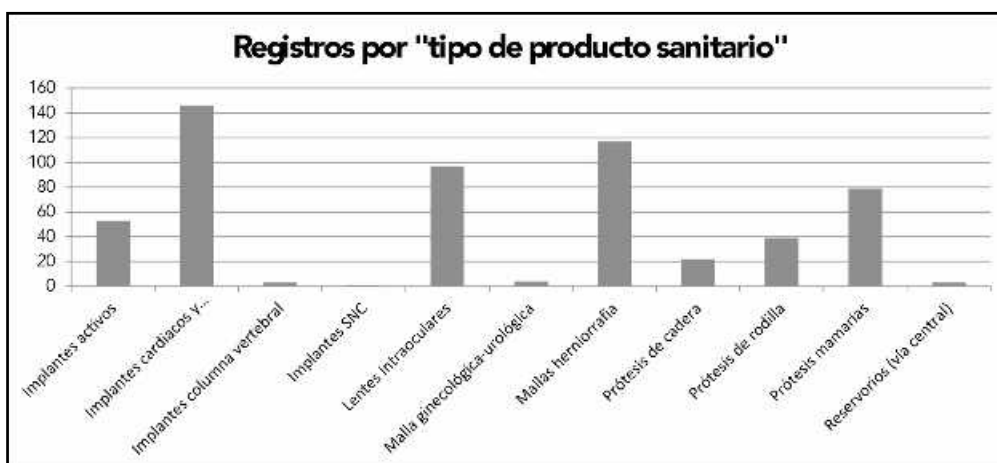


Figura 4. Explotación de datos de registro de implantes (Enero 2014 a Julio 2015).

ágil a la información introducida. Todo esto permite disponer de información básica para la toma de decisiones a la hora de adquirir determinados productos de una marca o proveedor dado, que hayan podido producir incidentes menores en el centro, mejorando así la calidad de los productos que se ofrecen para el cuidado del paciente, y disponiendo de evidencia sobre los problemas de calidad y seguridad que soportan las decisiones de aprovisionamiento. El registro de estos incidentes menores facilita la vigilancia post-comercialización, mejorando así la seguridad del paciente al evitar el uso de productos que por su baja calidad presentan un mayor riesgo de producir efectos adversos.

Los datos disponibles del módulo de registro de implantes permite observar que los implantes cardiacos son los que se han realizado con mayor frecuencia. De estos la mayor parte se deben a la implantación de stents coronarios liberadores de fármaco. Las mallas de herniorrafia son otros productos implantables de alto uso, junto con las lentes intraoculares. Esto ha servido para establecer una negociación fuerte con el principal proveedor de stents con un beneficio claro para el centro, participando así el farmacéutico de hospital en la gestión económica de este tipo de productos sanitarios.

Aunque se dispone de un apartado de *explotación de datos*, la herramienta SIVIPS al estar creada en Acces®, permite exportar datos en Excel® y Pdf® para obtener indicadores de actividad, realizar seguimiento de las prótesis implantadas en el centro, así como de las acciones llevadas a cabo ante la remisión de un FSCA por parte del proveedor o de los organismos competentes, o cualquier situación en la gestión de productos sanitarios en la que pueda ser necesaria disponer de esta información. Disponer de los documentos originales tanto en los incidentes, alertas como en el caso de los implantes ayuda a mejorar la calidad de la información introducida en el aplicativo informático.

Entre las limitaciones principales de este programa se encuentra su sencillez, lo que impide establecer consultas complejas para un mejor análisis de los datos, pero que es posible que se mejore en versiones futuras. En caso de prótesis e implantes con varios componentes (prótesis de rodilla, etc.) se debe establecer un sistema de registro para evitar duplicar datos y poder tener una correcta trazabilidad. Así, en nuestro caso se decidió establecer un orden específico para estos tipos de implantes. Por ejemplo, para las prótesis de cadera se estableció realizar un solo registro y en él indicar los componentes en un orden determinado (vástago » cabeza » inserto » cótilo), o en el caso de las prótesis mamarias

realizar un solo registro por paciente pero empezando el registro con los datos de la mama derecha y luego la izquierda en caso de ser bilateral. Esto puede dificultar la comparación entre centros en análisis posteriores si no se acuerda el modo de registro.

En conclusión, la introducción de la herramienta informática SIVIPS ha permitido una mejora en la trazabilidad de las prótesis e implantes, y ha facilitado la obtención de datos sobre tipos de prótesis de mayor consumo y proveedores principales. Ha permitido al responsable de vigilancia el seguimiento de las acciones que se deben realizar ante una alerta o FSCA. Se ha mejorado el registro y seguimiento de los incidentes relacionados con productos sanitarios, siendo una información básica para futuras decisiones de adquisición de determinadas marcas de productos sanitarios o proveedores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 268, (6 de noviembre de 2009).
2. Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos. Boletín Oficial del Estado, nº 268, (6 de noviembre de 2009).
3. Gaspar-Carreño M, Márquez-Peiró JF, Arranz T, Selva-Otaolauruchi J, Villimar-Rodríguez AL, Arias P. Recomendaciones para la vigilancia de los productos sanitarios por los centros/hospitales y los profesionales sanitarios. Panorama Actual del Medicamento. 2014;38(374):555-60.
4. Directrices para la aplicación del sistema de vigilancia por los centros y profesionales sanitarios. [Monografía en internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [citado 30/09/2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/vigilancia-profesionales.htm>
5. Ricote I, Ruiz Milla O, Queralt Gorgas M, Jiménez Torres, J. Recomendaciones de seguimiento de cumplimentación de la tarjeta de implantación y su entrega al paciente. Grupo de Productos Sanitarios [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [citado 31/08/2015]. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/PNT_GPS_Seguimiento_de_tarjetas_de_implantacion_.pdf
6. Jiménez Torres J, González Alonso JM. Responsabilidad del servicio de farmacia de un hospital privado en la gestión de productos sanitarios. II: Vigilancia, registro, evaluación y notificación de incidentes adversos. Panorama Actual del Medicamento. 2014;38(371):233-36.
7. Orden SCO/3603/2003, de 18 de diciembre, por la que se crean los Registros Nacionales de Implantes. Boletín Oficial del Estado, nº309, (26 de diciembre de 2003).

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Valero García S, López Briz E, Vila Clérigues N, Poveda Andrés JL. Hazardous drugs: new challenges, new opportunities. Farm Hosp. 2016;40(2):124-130.

Valero García S, López Briz E, Vila Clérigues N, Poveda Andrés JL. Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades. Farm Hosp. 2016;40(2):124-130.



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Hazardous drugs: new challenges, new opportunities

Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades

Silvia Valero García^{1,2}, Eduardo López Briz¹, Nieves Vila Clérigues¹ and Jose Luis Poveda Andrés¹

¹Pharmacy Unit. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. Spain.

Abstract

Occupational exposure to hazardous drugs can cause harmful effects on health professionals and several protective measures must be taken. Nevertheless, classification of hazardous drugs is not the same in all the published repertoires and the terminology is still confusing: hazardous drugs, biohazardous drugs or risky drugs are terms improperly described and can define very different drugs with a very different hazard profiles.

In Spain, there is not an updated official list of hazardous drugs, and healthcare professionals must consider and follow other published lists. In our opinion, it is mandatory to do a consensus among these professionals, administration and labor union organizations in order to clarify some conflictive questions not only in healthcare settings but in investigational and academic scenarios too. These multidisciplinary groups should be involved also in teaching new and non-experienced personnel and in the knowledge reinforcement for the experienced ones.

KEYWORDS

Hazardous drugs; Occupational hazards; NIOSH, Update guidelines

Farm Hosp. 2016;40(2):124-130

Resumen

La exposición laboral a medicamentos biopeligrosos puede causar daños a la salud en los profesionales sanitarios expuestos, por lo que deben tomarse medidas protectoras. Sin embargo, la clasificación de estos medicamentos no es la misma en todos los repertorios y listas publicados, y la terminología sigue siendo confusa: medicamentos peligrosos, medicamentos biopeligrosos o medicamentos de riesgo son términos que no definen bien el concepto que se quiere transmitir, y agrupan sustancias muy diferentes, con perfiles de riesgo también muy diferentes.

En España no hay una lista oficial actualizada de medicamentos biopeligrosos, y los profesionales de la salud deben considerar y seguir otras listas publicadas. En nuestra opinión, sería necesario establecer un consenso entre profesionales, Administración y organizaciones sindicales para clarificar y definir las distintas cuestiones planteadas, no solo en el medio sanitario, sino también en otros escenarios (investigación, estructuras docentes), incluyendo la formación e información de todo el personal implicado.

PALABRAS CLAVE

Medicamentos biopeligrosos; Riesgos laborales; NIOSH, actualización guías

Farm Hosp. 2016;40(2):124-130

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez_edubri@gva.es (Eduardo López Briz).

Recibido el 22 de enero de 2016; aceptado el 3 de febrero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.10462



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

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

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

Recently we have had the opportunity to read some news in the written press about the controversy created by the handling of certain drugs, and its potential consequences for the health of professionals involved. This news has caused an upheaval within the healthcare setting, and has forced the main players (professionals, labor union organizations, administrations) to review the reality we are currently facing. The analysis of this reality has revealed some aspects which require discussion and consensus by the scientific community and which, in our opinion, need to be clearly pointed out.

A review of bibliography shows that occupational exposure to certain drugs can lead to the development of acute¹⁻² or chronic³⁻⁴ adverse effects, such as skin rash, reproductive disorders³ or potential chromosomal alterations⁵. The effects mentioned, as well as in the case of exposure to ionizing radiations, are considered stochastic effects, that is to say, these are effects that *might* appear, but not necessarily in all cases. We can only say that there is certain likelihood, higher or lower according to each case, that these effects will appear. To determine a direct causal relationship between the exposure to these drugs and the development of neoplasia or other effects on health will be very difficult, logically, due to the multifactorial nature of this type of pathological processes; moreover, there are no adequate diagnostic or prognostic biomarkers. Faced with this circumstance, it would be advisable, according to caution criteria, to follow the principle called ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) regarding the exposure to this type of molecules. However, nobody can guarantee that a person who has been exposed during their entire working life to this type of substances, either using or not the protection measures available, will develop a pathological process associated with exposure; and this makes it difficult to determine a rational level of awareness in terms of the measures that healthcare professionals must take at the time of handling these agents, both in the positive sense of training, protection, and acquisition of the necessary technical abilities, and in the opposite and negative sense of exaggerated public alarm, and what we could call "psychosis of risk".

We must add to this fact the issue of the terminology that should be used to classify or categorize this type of drugs. In our specific case, and being aware of terminological and semantic limitations, we decided to adopt the term "*fármaco biopeligroso*" (FBP), which represents an approximate translation from the English "*hazardous drug*". This term was first used in the 90s by the *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP)⁶, and subsequently adopted by the *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) in 2004, which considered as such all those drugs that had shown in studies with animals or humans one or more of the following characteristics⁷:

1. Carcinogenicity
2. Teratogenicity or other toxicity for development
3. Reproductive toxicity
4. Organ toxicity at low doses
5. Genotoxicity
6. Drugs with toxicity structure or profiles which are similar to other existing drugs considered hazardous.

The term "hazardous" seems to exclude the chemical risk associated with these drugs; therefore, terms such as "dangerous drugs" have also been considered, but these might be too wide and alarming (Is digoxin not dangerous?), or "risk drugs", which might lead to confusion by mixing the concepts of risk for patient (associated with the use of drugs with narrow therapeutic margin and/or severe adverse effects), and risk for the person handling them. We are aware that this is only a theoretical aspect, but words are powerful, and it is necessary that the whole scientific community can use the same name for the same type of drugs and, consequently, the definition of what is involved will be clear.

From a technical point of view, we should ask ourselves if the definition and the characteristics determined by the NIOSH in order to consider a drug as hazardous are really adequate. Even accepting the stochastic model of risk (and therefore, not dose-dependent) for these substances, it will be difficult to identify, for example, the teratogenic ability of phenytoin or fluconazole administered orally or parenterally at therapeutic doses, with the potential aerosols generated after the reconstitution and administration of these medications within a healthcare setting. The classification of risk by the *International Agency for Research on Cancer* (IARC) is even more disturbing and generates more confusion, when it assigns to the extract of *Aloe vera* leaves the category of *potential* carcinogenic agent in humans (class 2B), the same as phenytoin, but to a lower extent than the intake of red meat, which has been classified as a *probable* carcinogenic agent (class 2A), or processed meats, which are considered carcinogenic (class 1)⁸.

The lack of a formal list, approved by consensus, of drugs which should be handled with special measures of protection by patients, caregivers, and healthcare professionals, supported by the European Medicines Agency (EMA) or the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS), as well as the lack of specific information in the product specifications of many of these drugs, leaves the responsibility and the final decision making in the hands of the professionals involved in the pharmaceutical circuit for this type of substances, in terms of accepting or not the protection measures for handling recommended by the scientific literature available. There is a Technical Note on Prevention published by the Spanish National Institute of Security and Hygiene at Work (*Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo*) (ISHT) in 2006, the well-known NTP 740⁹, which establishes

a classification of the main cytostatic compounds and associated products, and it reflects, when available, the classification by the IARC for the same products. However, this NTP 740 has not been updated since its publication, and therefore it does not include those new molecules that meet the criteria to be considered hazardous drugs, while it includes some others which have been excluded from the lists by the NIOSH. This fact can generate a disparity in terms of hazardous drug management according to each healthcare centre, only determined by the different criteria followed by those professionals responsible of determining which measures to use and for which drugs should these be implemented.

It might not be necessary to write a list of Hazardous Drugs, and the list established by the NIOSH could be used. This list includes a majority of antineoplastic drugs, but also antivirals or hormonal medications, among others⁷, and it is periodically reviewed (the latest reviews were conducted in the years 2012 and 2014). This last review¹⁰ determines a new classification of Hazardous Drugs into three groups:

1. Group 1: Antineoplastic drugs.
2. Group 2: Non-antineoplastic drugs that meet one or more of the criteria established by the NIOSH for Hazardous Drugs.
3. Group 3: Drugs which can cause reproductive alterations in men and women trying actively to conceive, pregnant women or those actively breastfeeding.

This new sub-classification of Hazardous Drugs does not clarify any of the aspects we have mentioned before; on the contrary, it generates new practical doubts: Should the same general protection measures be implemented for handling all Hazardous Drugs, regardless of the group they fall into? How should we act with drugs from Groups 2 and 3? The fact that a great proportion of the healthcare professional staff is formed by a majority of young men and women of childbearing age will make it difficult to implement individual measures for protection and adaptation of the work setting.

It is clear and generally accepted that Group 1 drugs must be handled in a centralized manner in the Pharmacy Units, applying the collective and individual measures of protection which are necessary and recommended by the main scientific societies^{7,11-15} and by current legislation¹⁶⁻¹⁷. The presence of contamination by cytostatic agents in the healthcare work setting has been demonstrated in many international studies¹⁸⁻²⁰. In our country, there are currently very few experiences of this type, but there are on-going studies on this subject, the outcomes of which are not expected to be different from those already known²¹. This demonstrates that occupational exposure to Hazardous Drugs is a reality, and there is a high likelihood of contact by healthcare staff with these agents, if no precautions are taken. There are no studies available so far about the consequences on health from

this contamination, but these will probably become available during the next years.

But this does not end our doubts. Occupational exposure to Hazardous Drugs can occur when aerosol is caused or dust is generated during their handling and preparation, while cleaning up spilled liquids, or by touching surfaces contaminated during preparation, administration, or disposal of these agents⁷. The lack of adaptation by the industry of some of the formulations for this type of drugs as ready-to-administer preparations will force the Pharmacy Units to handle them.

In the case of intravenous formulations, the adaptation of vertical laminar flow hoods in controlled settings seems to be enough to protect the healthcare professional. Even so, and taking into account the previously mentioned ALARA principle, some additional measures of protection should not be disregarded, such as robotization²² or the use of closed drug transfer device systems. The ISHT has published a new Technical Note on Prevention (NTP 1051)²³, which establishes that one of the sources of contamination for working surfaces is the generation of aerosols during the process of preparation of antineoplastic drugs for their subsequent administration. In order to reduce this contamination, it is recommended to use closed systems and robots during the preparation phase. The requirements that any device must meet in order to be considered closed are also included.

However, the adaptation of the doses of solid pharmaceutical formulations can represent a problem, due to the saturation of the hood filters and the lack of adequate handling devices. This compels us to consider new handling methods, which have not always been studied from the point of view of the handler's safety.

It seems clear, then, that "we have laws, but lack regulations". In our opinion, it is necessary to turn recommendations into rules: to define clearly which substances must be considered hazardous and how these must be handled, which is the adequate frequency to update these lists, how to solve structural and staff needs in many Hospital Pharmacy Units at the time of approaching Hazardous Drug preparation, and how these lists must be defined. The work by multidisciplinary groups of professionals, with involvement by labor unions and experts in occupational health and safety would be undoubtedly helpful in this task, in order to define and coordinate these matters not only in the healthcare setting but also in teaching or research scenarios, where this type of substances are often handled too. On the other hand, conducting studies on the situation at a national or supranational level would allow us to know the degree of exposure in each scenario, and the measures of protection used in each one.

The existence of these multidisciplinary groups of experts with recognised prestige would also allow addressing the training of professionals, and facilitating an impartial distribution of information to the media and the

society, staying away from interested demagogues and an exaggerated alarmism.

At the same time, the adaptation of healthcare circuits and the increase in workload for the Pharmacy Units is a fact that must be taken into account by the authorities in each centre. A staff formed by qualified professionals who have received adequate training is more than essential if we want to preserve the levels of quality required, and the safety for patients and handlers. Aspects such as periodical training and evaluation are key factors in order to achieve the objective in a satisfactory way; and this objective should be none other than the improvement of overall safety in drug management within the healthcare setting.

Conflict of interests

The authors hereby declare that there is no conflict of interests.

Bibliography

1. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, et al. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50:455–62.
2. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988;30:984–7.
3. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999;41:632–8.
4. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997;39:574–80.
5. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, et al. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med.* 2010;52:1028–34.
6. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47:1033–49.
7. Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165.
8. International Agency for Research on Cancer. Agents Classified by the *IARC Monographs*, Volumes 1–114. Available from: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications_Vol1-114.pdf (accessed: December 2015).
9. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. 2006. Available from: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_740.pdf (Accessed: August 2015).
10. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. DHHS(NIOSH). Publication Number 2014-138. September 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf> (Accessed: January 2015).
11. Easty AC, Coakley N, Cheng R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Curr Oncol.* 2015;22:e27–37.
12. Vaughn MC, Christensen WD. Occupational exposure to cancer chemotherapeutic drugs: a literature review. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1985;46:B8–18.
13. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13 Suppl:1–81.
14. Estándares de calidad de los Servicios de Farmacia Oncológica. (QuapoS 4). Available from: http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf. (Accessed: August 2015).
15. Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el ámbito Sanitario (AMMTAS). Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2014. Available from: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download &id=26/03/2014-199edf956b> (Accessed: August 2015).
16. Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:158:0050:0076:ES:PDF>. (Accessed: August 2015).
17. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE nº 124 de 24/05/1997.
18. Sessink P, Trahan J, Coyne J. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013;48:204–12.
19. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, et al. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springerplus.* 2013;2:273. doi: 10.1186/2193-1801-2-273.
20. Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. *Am J Health Pharm.* 2005;62:475–84.
21. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, et al. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012;36:368–73.
22. Pacheco Ramos MP, Arenaza Peña AE, Santiago Pérez A, et al. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2015;39:137-46.
23. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. 2015. Available from: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>. (Accessed: December 2015).

Recientemente hemos tenido oportunidad de seguir en la prensa escrita la polémica surgida acerca de la manipulación de determinados fármacos y sus posibles implicaciones para la salud de los profesionales que la llevan a cabo. Estas noticias han convulsionado el ámbito sanitario y han obligado a los principales actores (profesionales, organizaciones sindicales, administración) a

revisar la realidad a la que nos enfrentamos. El análisis de esta realidad ha revelado algunos aspectos que deberían ser debatidos y consensuados por parte de la comunidad científica, y que, desde nuestra opinión, deben ser puestos de manifiesto.

La revisión de la bibliografía refleja que la exposición laboral a determinados medicamentos puede inducir la

aparición de efectos adversos agudos¹⁻² o crónicos³⁻⁴, tales como erupciones, trastornos reproductivos³ o posibles alteraciones cromosómicas⁵. Los efectos mencionados, al igual que en el caso de la exposición a radiaciones ionizantes, son considerados efectos estocásticos, es decir, son efectos que *pueden* aparecer, pero que no lo hacen necesariamente. Lo más que se puede decir es que existe una probabilidad determinada, mayor o menor según casos, de que estos efectos se produzcan. Establecer la relación causal directa entre la exposición a estos fármacos y el desarrollo de neoplasias u otros efectos para la salud resulta, como es lógico, muy difícil debido al carácter multifactorial de ese tipo de procesos patológicos, a lo que viene a unirse la inexistencia de biomarcadores diagnósticos o pronósticos adecuados. Ante esta circunstancia, el criterio de prudencia aconseja seguir el principio denominado ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) en lo que a exposición a este tipo de principios activos se refiere. Sin embargo, nadie puede asegurar que una persona expuesta durante toda su vida laboral a este tipo de sustancias, tomando o sin haber tomado las medidas de protección disponibles, vaya a desarrollar un proceso patológico asociado a la exposición, lo que dificulta el establecimiento de un nivel racional de concienciación respecto a las medidas que el profesional sanitario debe tomar a la hora de manipularlos, tanto en el sentido positivo de formación, protección y adquisición de las habilidades técnicas necesarias, como en el sentido opuesto y negativo de alarma social exagerada y lo que podríamos llamar "psicosis de riesgo".

A este hecho hay que añadir la cuestión de la terminología que hay que utilizar para clasificar o categorizar este tipo de fármacos. En nuestro caso particular, y conscientes de las limitaciones terminológicas y semánticas, se decidió adoptar el término "fármaco biopeligroso" (FBP), que constituye una traducción aproximada del inglés "*hazardous drug*". Este término fue utilizado por primera vez en los años 90 por la *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP)⁶, y adoptado posteriormente por el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) en 2004, que consideraba como tales a todos aquellos fármacos que hubieran mostrado en estudios en animales o humanos una o más de las siguientes características⁷:

1. Carcinogenicidad
2. Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo
3. Toxicidad reproductiva
4. Toxicidad en órganos a dosis bajas
5. Genotoxicidad
6. Fármacos con estructura o perfiles de toxicidad que sean similares a otros fármacos existentes considerados biopeligrosos.

El término "biopeligroso" parece excluir el riesgo químico asociado a estos fármacos, por lo que también se han barajado términos del tipo "fármacos peligrosos",

tal vez demasiado alarmistas y amplios (¿no es peligrosa una digoxina?), o "fármacos de riesgo", que pueden inducir a confusión al mezclar los conceptos de riesgo para el paciente (asociado al uso de fármacos de estrecho margen terapéutico y/o efectos adversos graves) y riesgo para el manipulador. Sabemos que no deja de ser un aspecto teórico, pero las palabras son poderosas, y es necesario que toda la comunidad científica llame al mismo tipo de fármacos por el mismo nombre y, consecuentemente, quede clara la definición de lo que implican.

Desde un punto de vista técnico, cabe preguntarse si la definición y las características establecidas por el NIOSH para que un fármaco se considere biopeligroso son realmente adecuadas. Incluso admitiendo el modelo estocástico de riesgo (y, por tanto, no dosis dependiente) para estas sustancias, resulta difícil asimilar la capacidad teratogénica de, por ejemplo, la fenitoína o el fluconazol administrados por vía oral o parenteral a dosis terapéuticas, con la que puedan tener los posibles aerosoles que se generen tras la reconstitución y administración de estos medicamentos en un medio asistencial. Más inquietante y generadora de confusión aún es la clasificación de riesgo de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), que adjudica al extracto de hojas de *Aloe vera* la categoría de *posible* carcinógeno en humanos (clase 2B), la misma que a la fenitoína, pero en un rango inferior de riesgo al consumo de carnes rojas, que ha sido catalogado como *probable* carcinógeno (clase 2A) o las carnes procesadas, que son consideradas carcinógenas (clase 1)⁸.

La ausencia de un listado oficial y consensuado de los fármacos que deberían manipularse con medidas especiales de protección por parte de pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios, avalado por la *European Medicines Agency* (EMA) o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), así como la inexistencia de información específica en la ficha técnica de muchos de estos fármacos, deja en manos de los profesionales implicados en el circuito farmacoterapéutico de este tipo de sustancias la responsabilidad y la toma de decisión final de asumir o no las medidas de protección para la manipulación que recomienda la literatura científica disponible. Existe una Nota Técnica de Prevención publicada por el Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo (ISHT) en 2006, la conocida NTP 740⁹, en la que se establecía una clasificación de los principales compuestos citostáticos y productos relacionados, y se reflejaba, en los casos en los que se disponía de ella, la clasificación que la IARC había establecido para los mismos. Sin embargo, esta NTP 740 no ha sido actualizada desde su publicación, por lo que no contempla principios activos nuevos que cumplen con los requisitos para ser considerados FBP e incluye algunos otros que han sido excluidos de las listas del NIOSH. Este hecho puede generar disparidad de manejo de FBP en función del centro sanitario, sólo determinada por la diferencia de

criterio que han seguido los profesionales responsables al establecer qué medidas utilizar y para qué fármacos se deben aplicar.

Tal vez no sea necesario elaborar un listado de FBP, y pueda utilizarse el listado establecido por el NIOSH, que incluye mayoritariamente fármacos antineoplásicos, pero también antiviricos o medicamentos hormonales entre otros⁷, y que es sometido a revisión periódica por parte de dicha agencia (las últimas revisiones fueron realizadas en los años 2012 y 2014). En esta última revisión¹⁰ se establece una nueva clasificación de FBP en tres grupos:

1. Grupo 1: fármacos antineoplásicos.
2. Grupo 2: fármacos no antineoplásicos que cumplen uno o más de los criterios establecidos por el NIOSH para FBP.
3. Grupo 3: fármacos que pueden provocar alteraciones reproductivas en hombres y mujeres que están intentando concebir de manera activa, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia activa.

Esta nueva subclasificación de FBP, lejos de aclarar algunos de los aspectos que antes hemos mencionado, genera nuevas dudas prácticas: ¿deben aplicarse las mismas medidas generales de protección para la manipulación de todos los FBP, independientemente del grupo al que pertenezcan? ¿Cómo actuar ante fármacos de los grupos 2 y 3? El hecho de que una gran proporción de la plantilla de profesionales sanitarios esté mayoritariamente compuesta por mujeres y hombres jóvenes en edad de procrear dificulta el establecimiento de medidas individuales de protección y adecuación del puesto de trabajo.

Está claro y es generalmente asumido que la manipulación de fármacos del grupo 1 debe llevarse a cabo de manera centralizada en los Servicios de Farmacia, aplicando las medidas de protección colectivas e individuales necesarias y recomendadas por las principales sociedades científicas^{7, 11-15} y por la legislación vigente¹⁶⁻¹⁷. La presencia de contaminación por citostáticos en el entorno laboral sanitario ha sido demostrada en múltiples estudios de ámbito internacional¹⁸⁻²⁰. En nuestro país, actualmente apenas existen experiencias de este tipo, si bien se están desarrollando estudios al respecto, para los que no se esperan resultados diferentes de los ya conocidos²¹. Esto demuestra que la exposición laboral a FBP es una realidad, y la probabilidad de contacto del personal sanitario con los mismos, si no se toman precauciones, alta. No se dispone de estudios acerca de las repercusiones para la salud de esta contaminación hasta el momento, pero es probable que dispongamos de ellos en los próximos años.

Pero las dudas no acaban ahí. La exposición laboral a FBP puede darse cuando se producen aerosoles o se genera polvo durante su manipulación y acondicionamiento, cuando se limpian líquidos derramados o cuando se

tocan superficies contaminadas durante la preparación, administración o eliminación de los mismos⁷. La falta de adecuación de algunas de las formas farmacéuticas de este tipo de fármacos por parte de la industria en presentaciones listas para la administración, obliga a los Servicios de Farmacia a la manipulación de los mismos.

Cuando se trata de formas intravenosas, la adecuación en cabinas de flujo laminar vertical en entornos controlados parece suficiente para proteger al profesional sanitario. Aun así, y teniendo en cuenta el principio ALARA antes mencionado, no deben olvidarse medidas adicionales de protección, como son la robotización²² o el uso de dispositivos cerrados de transferencia de fármacos. El ISHT ha publicado una nueva Nota Técnica de Prevención (NTP 1051)²³, en la que se establece que una de las fuentes de la contaminación de superficies de trabajo proviene de la generación de aerosoles durante el proceso de acondicionamiento de antineoplásicos para su posterior administración. Para disminuir dicha contaminación recomienda la utilización de sistemas cerrados y robots en la fase de preparación. Incluye también los requisitos que debe cumplir cualquier dispositivo para considerarse cerrado.

Sin embargo, la adecuación de dosis de formas farmacéuticas sólidas puede suponer un problema por la saturación de los filtros de las cabinas y por la ausencia de dispositivos de manejo adecuados. Esto obliga a plantearnos nuevos métodos de manipulación, que no siempre han sido estudiados desde el punto de vista de la seguridad del manipulador.

Parece claro, pues, que “disponemos de leyes, pero nos faltan reglamentos”. Se hace necesario, en nuestra opinión, pasar las recomendaciones a normas: definir claramente qué sustancias deben ser consideradas biopeligrosas y de qué forma deben ser manipuladas, qué periodicidad es la idónea para la actualización de estas listas, cómo solucionar las carencias estructurales y de personal de numerosos Servicios de Farmacia a la hora de abordar la preparación de FBP y cómo deben definirse las listas. El trabajo de grupos pluridisciplinares de técnicos, con participación de organizaciones sindicales y de expertos en salud y seguridad laboral sería de indudable ayuda en esta tarea para definir y matizar estas cuestiones no sólo en el ámbito sanitario sino también en escenarios docentes o de investigación, donde no pocas veces se manipulan también este tipo de sustancias. Por otra parte, la realización de estudios de situación a nivel nacional o supranacional permitiría conocer el grado de exposición en cada escenario y las medidas de protección que se usan en cada uno.

La existencia de estos grupos pluridisciplinares de expertos de reconocido prestigio permitiría además abordar la formación de profesionales y facilitar la difusión desapasionada de información a los medios informativos y a la sociedad, alejándose de demagogias interesadas y de alarmismo exagerado.

Así mismo, la adecuación de los circuitos asistenciales y el aumento de carga asistencial para los Servicios de Farmacia es un hecho que debe tenerse en cuenta por parte de la dirección de los centros. La dotación de personal cualificado y adecuadamente formado es más que imprescindible si queremos mantener los niveles de calidad exigidos y la seguridad del paciente y del manipulador. Aspectos como la formación y evaluación periódicas son claves para alcanzar de manera satisfactoria el objetivo perseguido, que no debe ser otro que el de mejorar la seguridad global del manejo de fármacos en el entorno sanitario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no incurrir en conflicto de intereses.

Bibliografía

- Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, et al. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50: 455–62.
- McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988; 30: 984–7.
- Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999; 41:632–8.
- Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997; 39: 574–80.
- McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, et al. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med.* 2010; 52: 1028–34.
- American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47:1033–49.
- Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165.
- International Agency for Research on Cancer. Agents Classified by the *IARC Monographs*, Volumes 1–114. Disponible en http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications_Vol1-114.pdf (acceso: Diciembre de 2015).
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. 2006. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTécnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_740.pdf (Acceso: Agosto 2015).
- NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. DHHS (NIOSH). Publication Number 2014-138. September 2014. Disponible en <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf> (Acceso: enero 2015).
- Easty AC, Coakley N, Cheng R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Curr Oncol.* 2015; 22:e27–37.
- Vaughn MC, Christensen WD. Occupational exposure to cancer chemotherapeutic drugs: a literature review. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1985; 46: B8–18.
- ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13 Suppl:1–81.
- Estándares de calidad de los Servicios de Farmacia Oncológica. (Quapos 4). Disponible en: http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf. (Acceso: Agosto 2015).
- Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el ámbito Sanitario (AMMTAS).Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2014. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>.
- Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:158:0050:0076:ES:PDF>. (Acceso: Agosto 2015).
- Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. BOE nº 124 de 24/05/1997.
- Sessink P, Trahan J, Coyne J. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013; 48: 204–12.
- Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, et al. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springerplus.* 2013; 2:273. doi: 10.1186/2193-1801-2-273.
- Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. *Am J Health Pharm.* 2005; 62: 475–84.
- González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, et al. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012; 36: 368–73.
- Pacheco Ramos MP, Arenaza Peña AE, Santiago Pérez A, et al. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2015; 39:137-46.
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. 2015. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>. (Acceso: Diciembre 2015).

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Leganés-Ramos A, Álvaro-Alonso EA, Marfín de Rosales-Cabrera AM,
- Pérez-Encinas M. Oral formulation of pyridoxine for the treatment of
- pyridoxindependent epilepsy in a paediatric patient.
- Farm Hosp. 2016;40(2):131-133.



Oral formulation of pyridoxine for the treatment of pyridoxine-dependent epilepsy in a paediatric patient

Elaboración de una fórmula magistral de Piridoxina para el tratamiento de la epilepsia dependiente de piridoxina en un paciente pediátrico

Introduction

Pyridoxine-dependent epilepsy (PDE) is a rare autosomal recessive condition. The main cause of PDE is a deficiency of the alpha-aminoacidic semialdehyde (α -AASA) dehydrogenase or antiquitin involved in lysine breakdown, and which causes a build-up of α -AASA and pipercolic acid (PA) in urine and plasma. Classic PDE seizures appear during the first month of life. They are typically refractory to traditional antiepileptic drugs, such as valproic acid (VA), phenytoin, phenobarbital and levetiracetam, and show response to exogenous administration of pyridoxine^{1,2}.

The purpose of this letter is to describe the preparation of a formulation of pyridoxine in oral solution, for the treatment of a paediatric patient with PDE diagnosis.

Description of the Case

Female infant, born at term, was brought to the Emergency Department when she was 16 days old, due to hyperexcitability with myoclonic seizures. Treatment with phenobarbital and phenytoin was initiated, the first dose was an intravenous bolus, and then continued orally. After that, seizures ceased and phenytoin was withdrawn, and VA was initiated.

In order to conduct a neurometabolic study, samples of blood, urine, and spinal fluid (SF) were taken because the patient was refractory to conventional treatment and paediatrics suspected a potential vitamin deficiency. The patient was administered treatment with intravenous pyridoxine, intramuscular biotin, and oral folic

acid (FA), which was subsequently replaced by oral pyridoxal phosphate during 4 days.

After two days without seizures, new tests were conducted, and hyperammonemia (ammonium = 248 μ g/L, normal value (NV): 18.0-72.0 mol/l) secondary to VA was observed. The patient did not present severe symptomatology or hepatic or brain involvement. However, VA was replaced by levetiracetam. Carnitine and arginine were also administered, and treatment with carglumic acid was initiated. Regardless of these measures, ammonium levels were not sufficiently reduced, and doctors decided to move the patient to the ICU. After several days, ammonium levels became normal, and she was transferred to the ward.

The neurometabolic study showed normal levels of aminoacids, organic acids, lactate, neurotransmitters and biotinidase; therefore, treatment was reduced to antiepileptics only, and the patient was discharged.

However, high levels of PA in plasma: 4.04 μ mol/L and 0.91 μ mol/L in SF, as well as α -AASA in urine 13.53 (NV 0.27-2.85) were also observed, and undetectable levels of biotin in SF and very reduced in blood: 6 mmol/L (NV: 24-123).

At the same time, a genetic study was conducted on the patient's parents, which showed various mutations in the AASA dehydrogenase (ALDH7A1) in both of them, inherited by the patient. Consequently, PDE was diagnosed, and oral pyridoxine was administered, and the levetiracetam dose was reduced until its withdrawal.

In order to adjust the dose to the patient's weight (10 mg/kg/day), the Paediatrics Department requested pyridoxine in oral solution. Even though there is a commercial formulation (Conductasa®) with 153.3 mg/5 ml of pyridoxine alphacetogluturate, this formulation, is not suitable for the volume required. Furthermore, in order to respond immediately to the needs of the patient we were not able to use pyridoxine as raw material. Following the recent Guidelines for Good Practice in Preparation of Medications in Hospital Pharmacy Departments (GBPP)³, which allows the elaboration of compounded formulas from marketed drugs, we decided to prepara-



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

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

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

re a compounded formula at 25 mg/ml, based on formulations described in bibliography at 1 mg/ml⁴. To this aim, we used Benadon® in vial, simple syrup and drops of strawberry flavour, following the recommendations published by the WHO for paediatric formulations⁵. Benadon® contains 150 mg/ml of pyridoxine hydrochloride equivalent to 123.36 of vitamin B6, the rest of their components are: disodium edetate, sodium metabisulfite, phenol, sodium hydroxide and water for injection. Although commercial vials of Benadon® contain phenol, its dose is very low and it is unlikely to be toxic for oral administration⁶. The syrup contains saccharose 64%, water 36% and methyl parahydroxybenzoate 0.1%, with pH 6.4 marketed by Fagron Ibérica as provider.

As the concentration was different to the one described in bibliography, an initial beyond use date (BUD) of 14 days was assigned following recommendations from non-sterile preparations risk matrix included in GBPP³. Pyridoxine is water-soluble and photosensitive. A weekly galenic study of stability was conducted during two months, according to Pharmacopoeia for aqueous solutions with oral administration, assessing: colour, smell, taste, homogeneity, lack of crystallization, transparency, and pH; stored refrigerated and protected from light. The particle control was done visually with a black and white background, and pH measure with an universal indicator paper pH. The following results were obtained: solution with a transparent and homogeneous colour, intense smell, sweet taste, without any particles present, and pH 5. All parameters stayed unaltered during the period of the study. However, we still assigned a BUD of 14 days stored refrigerated and protected from light

until further physicochemical data would be investigated³. As limitation of the study, we do not have available a high performance liquid chromatography (HPLC) technique.

The patient is currently on treatment with pyridoxine at 15 mg/kg, she is stable and without seizures. The good tolerability to the formula and the lack of adverse effects should be highlighted.

Discussion

The molecular basis for PDEs are the mutations in the ALDH7A1¹ gene which are involved in lysine breakdown. This aminoacid is metabolized in mammals by two convergent pathways (Figure 1). Through the saccharopine pathway, there is α -AASA production by the action of the α -AASA synthase, while through the PA pathway, there is a production of piperidine 6-carboxylic-acid (P6C) which is in balance with α -AASA. P6C is combined with pyridoxine through a Knoevenagel condensation in order to be eliminated. The α -AASA transforms into alpha-aminoapipic acid (α -AA) through antiquitin⁷. The mutation of the gene of this enzyme causes an accumulation of α -AASA and of P6C⁸, and the depletion of pyridoxine. At the same time, an excess of P6C transforms into PA due to P5C reductase. The pathognomonic signs of PDE are that PA and α -AASA levels are elevated in SF, plasma and urine (though these can also be increased in hepatic conditions and diseases of peroxisomes, such as Zellweger's Syndrome).

Pyridoxine is a water-soluble vitamin involved in a great number of metabolic pathways, primarily of aminoacids and neurotransmitters. Its deficiency can trigger

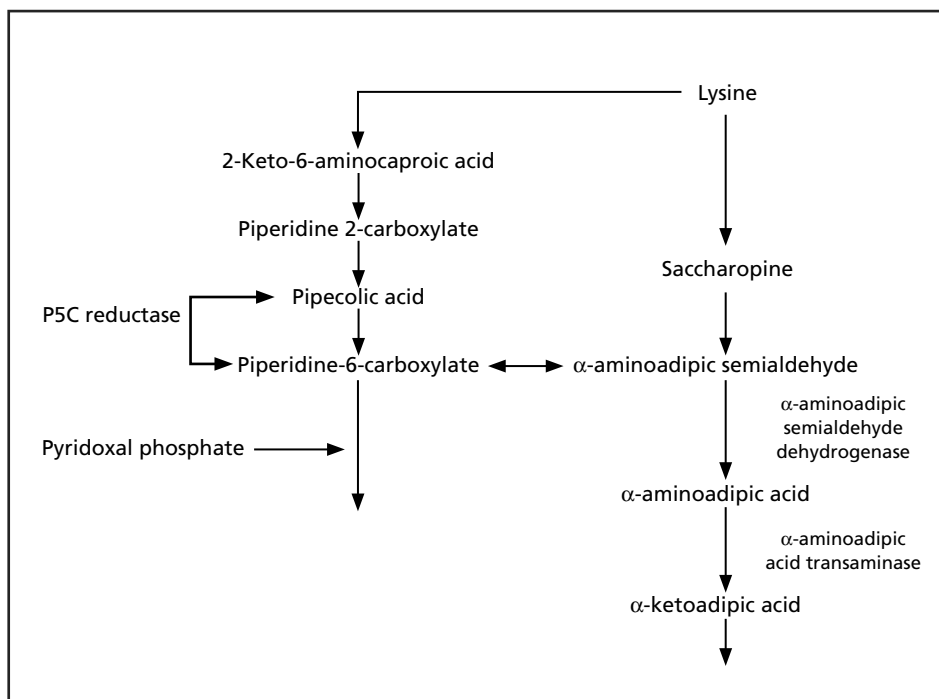


Figure 1. Lysine catabolism.

epileptic seizures due to an alteration in neurotransmitter metabolism, and also through direct toxicity due to the accumulation of PA and α -AASA. An exogenous administration of pyridoxine will normalized serum levels, thus improving the epileptic symptoms.

The preparation of a pyridoxine formula as oral solution has represented an effective alternative for PDE treatment, and has also allowed dose adjustment by weight in a paediatric patient. The patient has not presented any side effects, and has good tolerability to the formula; currently she keeps asymptomatic.

Bibliography

1. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, Tuschl K, Aylett S, Varadkar S, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain*. 2010 Jul; 133(Pt 7):2148-59.
2. Van Rooij LG, Hellstrom-Westas L, de Vries LS. Treatment of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013 Aug; 18(4):209-215.
3. Casaus Lara ME, Tarno Fernández ML, Martín de Rosales Cabrera AM, García Salom P. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Junio 2014.
4. Takemoto CK, Hodding JH and Kraus DM. *Pediatric & Neonatal dosage handbook*. 18th Edition. 2011.
5. WHO Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-sixth Report. Geneva, World Health Organization, 2012, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 970).
6. Souza A, Jr, Santos D, Fonseca S, Medeiros M, Batista L, Turner M, et al. Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. *Eur J Pediatr* 2014 Jul;173(7):935-945
7. Eduard A. Struys, Cornelis Jakobs. Metabolism of lysine in α -aminoadipic semialdehyde dehydrogenase-deficient fibroblasts: Evidence for an alternative pathway of pipercolic acid formation. *FEBS Letters* 584 (2010) 181-186.
8. Struys EA, Bok LA, Emal D, Houterman S, Willemsen MA, Jakobs C. The measurement of urinary Δ^1 -piperideine-6-carboxylate, the alter ego of α -aminoadipic semialdehyde, in Antiquitin deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2012. Sep; 35(5):909-16.

Alejandro Leganés-Ramos, EA Álvaro-Alonso, AM Martín de Rosales-Cabrera y M Pérez-Encinas

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: aleganes@fhacorcon.es
(Alejandro Leganés Ramos).

Recibido el 19 de mayo de 2015; aceptado el 26 de enero de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9233

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Romero Carreño E, Marcos Rodríguez JA, Santana Martínez S, de la Cruz Merino L. Toxicidad hepática en paciente con cáncer de mama metastásico
- HER-2(+) en tratamiento con capecitabina y lapatinib.
- Farm Hosp. 2016;40(2):134-136.



Toxicidad hepática en paciente con cáncer de mama metastásico HER-2(+) en tratamiento con capecitabina y lapatinib

Hepatic toxicity in HER-2(+) breast cancer patient under treatment with capecitabine and lapatinib

Sr. Director:

Lapatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de acción dual frente a receptores HER-1/2, cuya unión de tipo reversible evita su fosforilación y posterior activación. En el tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico está autorizado su uso junto con capecitabina, letrozol y trastuzumab. Entre sus efectos adversos más comunes se encuentran diarrea, náuseas, astenia o rash cutáneo. De igual modo, se ha descrito un aumento en la incidencia de alteraciones hepáticas en pacientes en tratamiento con lapatinib, desde elevaciones en los niveles de transaminasas hasta toxicidad hepática grave en un porcentaje reducido de casos. Sin embargo, generalmente se trata de alteraciones transitorias, que revierten tras la suspensión del tratamiento¹.

Descripción del caso

Paciente de 31 años, diagnosticada en diciembre de 2009 de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha, estadio cT2N1M0, RE(+), RP(+), HER-2(+). Recibió seis ciclos de docetaxel-trastuzumab en neoadyuvancia, sometiéndose a mastectomía izquierda con vaciamiento axilar en junio de 2009. Completó un año de tratamiento con trastuzumab, seguido de hormonoterapia para paciente premenopáusica (tamoxifeno 20 mg/24 h). En octubre de 2011 es diagnosticada de metástasis a nivel óseo y hepático, recibiendo tratamiento con doxorubicina liposomal no pegilada-paclitaxel-trastuzumab. Completó seis ciclos con excelente respuesta y tolerancia, tras lo cual se decidió la continuación del trastuzumab en mantenimiento y maniobra hormonal (ooforectomía bilateral + letrozol). En febrero de 2013 acude a Urgencias por crisis comicial nocturna, que se repite mientras es atendida. Se realiza TC craneal que objetiva múltiples lesiones compatibles con metástasis cerebrales. Durante el ingre-

so se pauta tratamiento anticomicial consistente en ácido valproico 500 mg/ 8h y levetiracetam 1.000 mg/12 h, añadiéndose al alta dexametasona 8 mg/8 h (en pauta descendente) para el control de la sintomatología asociada al edema peritumoral. Se programan diez sesiones de radioterapia holocraneal, durante las cuales la paciente recibe una dosis total de 30 Gy. Posteriormente, se inicia tratamiento con lapatinib (1.250 mg/día) ininterrumpido junto con capecitabina (1.500 mg/12 h) durante los días 1-14 de cada ciclo. En este punto, los resultados del análisis hematológico/bioquímico se encuentran dentro de la normalidad, a excepción de una discreta leucocitosis relacionada con la terapia corticoide. La paciente interrumpe el tratamiento con el esquema lapatinib-capecitabina el día 18 del primer ciclo por mala tolerancia presentando toxicidad digestiva (diarrea grado 3), astenia en grado 2, mucositis y candidiasis orofaríngea, lo que motiva una reducción de la dosis de lapatinib del 20% (1.000 mg/día). La paciente refiere en revisiones posteriores temblor relacionado con actividades manuales finas, por lo que se reduce la dosis de valproico (500 mg/ 12h). Debido a la persistencia del temblor, se solicitan niveles plasmáticos de valproico, que resultan en rango (74,27 µg/mL, rango terapéutico 50-100 µg/mL). Se reduce un 15% la dosis de capecitabina (1.300 mg/12 h) por toxicidad digestiva y se continúa con dosis reducidas de lapatinib (1.000 mg/día). Tres semanas después, la paciente presenta dolor en hemiabdomen derecho y tinte subictérico de la piel. El análisis bioquímico revela alteraciones a nivel hepático: GOT 95 U/L, GPT 134 U/L, bilirrubina total (BT) de 3,1 mg/dL y directa (BD) de 2,2 mg/dL. Presenta además niveles de fosfatasa alcalina de 755 U/L, por lo que se decide interrumpir el tratamiento. Una semana después de la suspensión de lapatinib, se realiza ecografía abdominal, dentro de la normalidad, lo que unido al descenso en los niveles de bilirrubina total (2,32 mg/dL) y directa (1,73 mg/dL), plantea la posibilidad de interacción farmacológica entre alguno de los fármacos incluidos en el tratamiento de la paciente. Se reinicia tratamiento con lapatinib, reduciendo la dosis de valproico a 500 mg/día, desarrollándose toxicidad digestiva (náuseas, vómitos, deposiciones



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

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

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

diarreicas) que motiva la interrupción inmediata del tratamiento por parte de la paciente. Se mantienen elevados los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina, por lo cual se indica una nueva reducción de la dosis de lapatinib (750 mg/día) y se decide suspender el valproico, manteniendo levetiracetam (1.000 mg/12 h) como único tratamiento anticonvulsivo. Una semana después de retirar el fármaco la paciente experimenta mejoría, aunque persisten el temblor y las alteraciones analíticas (GOT 52 U/L, GPT 71 U/L, BT 2 mg/dL y BD 1,59 mg/dL). En la consulta de Atención Farmacéutica Onco-Hematológica, el farmacéutico detecta que la toma de medicación se realiza acompañada de alimentos. Esto podría producir un incremento notable en la biodisponibilidad oral de lapatinib, por lo que se recomienda la administración en ayunas. Una semana después de modificar la pauta, la paciente presenta excelente tolerancia al tratamiento, así como niveles de transaminasas y BT en rango de normalidad, lo que permite reintroducir la capecitabina (1.300 mg/12 h) y aumentar la dosis de lapatinib (1.000 mg/24 h). En sucesivas revisiones la paciente mantiene buen estado general, sin alteraciones analíticas relevantes. Nuestra paciente completó un total de 13 meses de tratamiento combinado, hasta progresión de la enfermedad.

Comentario

Puesto que nuestra paciente estaba siendo tratada de forma simultánea con dos fármacos potencialmente hepatotóxicos (valproico-lapatinib), inicialmente se plantearon dos posibles mecanismos que pudieran explicar las alteraciones analíticas observadas: toxicidad directa de uno de los fármacos, o bien potenciación del efecto adverso como consecuencia de una interacción farmacológica. Para descartar esta última posibilidad se analizaron las principales vías de metabolización de los fármacos implicados. La biotransformación del valproico se lleva a cabo por tres vías, de las cuales la metabolización hepática supone apenas un 10%. Participan las isoenzimas CYP2C9, 2A6 y 2B6, ninguna de las cuales está implicada en el metabolismo de lapatinib o capecitabina². Lapatinib sufre metabolización hepática, mediada por CYP3A4/5 de forma mayoritaria, con menor participación de CYP2C19 y 2C8. Ninguna de las isoenzimas o transportadores inhibidos por lapatinib desempeña un papel relevante en la farmacocinética de valproico o capecitabina³. Puesto que la participación de los microsomas hepáticos en el metabolismo del valproico es reducida, parece poco probable que la inhibición de CYP2C9 por capecitabina afecte de manera relevante a los niveles del fármaco⁴. Sin embargo, la elevada unión a proteínas plasmáticas (UPP) de lapatinib y valproico podría dar lugar a una interacción por desplazamiento mutuo³. Esto provocaría un aumento en la fracción del fármaco libre, lo que podría explicar tanto la persistencia del temblor

en nuestra paciente como la toxicidad hepática observada. Debido al posible efecto de desplazamiento de la UPP, el dato de valproico en plasma no permite descartar la existencia de niveles supratrapéuticos del fármaco. En este caso, hubiera resultado más útil la determinación en plasma de la fracción de fármaco libre⁵.

Por otra parte, la bibliografía consultada describe incrementos notables en la biodisponibilidad de lapatinib (de 2 a 4 veces) en presencia de alimentos, siendo este efecto más marcado cuando se trata de alimentos con alto contenido en grasas⁶. Este fenómeno, frecuente en fármacos con baja solubilidad/permeabilidad, podría estar relacionado con el retraso del vaciamiento gástrico provocado por los alimentos. Por otra parte, el incremento en la liberación de sales biliares en estas condiciones y la formación de micelas podrían explicar el efecto sobre la absorción de moléculas liposolubles como lapatinib⁷. La exposición a niveles supratrapéuticos de lapatinib por un incremento en la absorción podría explicar la toxicidad hepática en nuestra paciente. Esta hipótesis adquiere más relevancia si tenemos en cuenta que, una vez corregida la pauta de administración, el estado de la paciente mejoró notablemente, recuperando valores normales de bilirrubina y enzimas hepáticas.

En conclusión, se presenta el caso de una paciente que desarrolló toxicidad al tratamiento como consecuencia de un error en la administración. Esto confirma la importancia de una atención farmacéutica especializada en Oncología, donde se apliquen conocimientos sobre interacciones farmacológicas y administración de quimioterapia oral, realizando un trabajo de conciliación de la medicación que permita dar respuesta a las necesidades individualizadas del paciente onco-hematológico, así como el abordaje multidisciplinar del mismo, con objeto de evitar problemas relacionados con los fármacos antineoplásicos y garantizar la máxima efectividad y seguridad.

Bibliografía

1. Duckett DR, Cameron MD. Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010; 6: 1175-1193.
2. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS drugs.* 2002; 16(10): 695-714.
3. Scheffler M, Di Gion P, Doroshenko O, Wolf J, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4-anilinoquinazolines. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50: 371-403.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report, Xeloda®. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf. Accessed June 2015.
5. Dasgupta, A. Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 377: 1-13.
6. Koch, K. M. *et al.* Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1191-6.
7. Van Erp, N. P., Gelderblom, H. & Guchelaar, H.-J. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* 2009; 35: 692-706.

Elia Romero Carreño¹, José Antonio Marcos Rodríguez¹,
Sara Santana Martínez¹ y Luis de la Cruz Merino²

¹Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla). ²Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eliaromercarreno@gmail.com
(Elia Romero Carreño).

Recibido el 13 de junio de 2015; aceptado el 25 de enero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9360

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Gallego Muñoz C, Manzano Marfín MV. Anemia perniciosa en paciente joven: ¿cuál es la mejor vía de administración de la vitamina B12?
- Farm Hosp. 2016;40(2):137-138.



Anemia perniciosa en paciente joven: ¿cuál es la mejor vía de administración de la vitamina B12?

Pernicious anaemia in a young patient: what is the best route of administration of vitamin B12?

Sr. Director:

La anemia perniciosa es una enfermedad más frecuente en sujetos de edad avanzada, aunque hasta el 50% de los casos aparecen por debajo de los 60 años¹. Puede presentarse en personas de cualquier raza, sexo y edad^{2,3}. No existen en la actualidad estudios epidemiológicos que aporten cifras concretas sobre la situación en nuestro país, estimándose que la prevalencia en los países europeos se sitúa en torno al 4% de la población⁴. Debido a que gran parte de su historia natural cursa de forma silente, su incidencia y prevalencia se encuentran infraestimadas.

Con respecto a la etiología, la anemia perniciosa tiene un componente genético, pero además inciden unos factores exógenos o ambientales no completamente esclarecidos que desencadenan un proceso fisiopatológico de naturaleza autoinmune. Merece especial atención el papel de *Helicobacter pylori* como factor desencadenante del proceso autoinmune. Aquí entra en juego el concepto de mimetismo molecular; es decir, se produce una reacción cruzada entre antígenos de la bacteria y proteínas o péptidos propios de la mucosa gástrica debido a la similitud bioquímica y estructural entre ambas. De hecho, se ha descrito la existencia de linfocitos TCD4 autorreactivos en la mucosa gástrica de estos pacientes que reconocen tanto antígenos de *H. pylori* como de la bomba H⁺-K⁺ ATPasa de la célula parietal⁵. Esto provoca un déficit en la existencia del factor intrínseco, una molécula esencial en la absorción de la vitamina B12.

No obstante, y a pesar de que el clínico tiende a banalizar y simplificar el manejo, son muchos los puntos de controversia y los matices que hacen una reflexión sobre el tema. A continuación exponemos el caso clínico de un paciente joven diagnosticado de anemia perniciosa.

Caso clínico

Varón de 27 años de edad que acude a una consulta de Medicina Interna derivado por su médico de atención

primaria por: astenia de tres meses de evolución, mareo inespecífico y epigastralgia intermitente de intensidad moderada. Como antecedentes personales relevantes presenta: rinoconjuntivitis alérgica. Su tratamiento habitual consta de ebastina 10 mg en una única toma diaria durante el periodo de alergia estacional.

A la exploración destaca una marcada palidez de piel y mucosas. En la analítica destaca hemoglobina de 6,5 g/dL (13-18 g/dL), volumen corpuscular medio de 125 fl (80-100 fl), leucocitos de 6,000/mL (4,000-10,500/mL), plaquetas de 280.000/mm³ (150.000-400,000/mm³, bilirrubina total de 1,35 mg/dL (0,3-1,2 mg/dL), aspartato aminotransferasa (AST) de 140 UI/L (4-50 UI/L), alanina aminotransferasa (ALT) de 410 UI/L (5-47 UI/L), lactato deshidrogenasa (LDH) de 4.186 UI/L (140-240 UI/L). Ante esta analítica se solicita un frotis sanguíneo que muestra anisocitosis de tendencia macrocítica, hipersegmentación de neutrófilos y algunos dacriocitos. El estudio del hierro y los niveles de ácido fólico eran normales, con unos niveles de vitamina B12 sérica de 62 pg/mL (180-880 pg/mL) y homocisteína de 32 μmol (4-15 μmol/L). Los niveles de gastrina se encuentran claramente elevados 539 pg/mL (normal < 100 pg/mL). Se inicia tratamiento con inyecciones intramusculares de 1.000 μg/día de vitamina B12 durante los 7 días, posteriormente semanales durante un mes y terapia de mantenimiento con una inyección al mes.

El hemograma se normaliza en la cuarta semana de tratamiento.

Comentario

El documento de consenso de las sociedades dietéticas americana y canadiense estima que los requerimientos diarios de vitamina B12 se sitúan en torno a 2,4 μg/día⁶. Los depósitos hepáticos de cobalamina en sujetos sanos rondan los 2-5 mg, lo que supone que sean necesarios entre 3 y 5 años para que el déficit de ingesta o malabsortivo empiece a manifestarse.

No existen guías de práctica clínica que nos orienten sobre cuál es el mejor manejo de estos pacientes. Las



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

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

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

dos principales vías de administración de la vitamina B12 son la oral y la intramuscular. Aunque no están disponibles en nuestro país, también están comercializadas preparaciones en forma de spray oral o nasal, comprimidos sublinguales y parches transdérmicos.

La vía oral es menos utilizada en el tratamiento de la anemia perniciosa, pero puede resultar perfectamente válida aunque no esté presente el factor intrínseco, debido a que existe evidencia sobre una ruta alternativa de absorción por difusión pasiva que no precisa de la existencia de dicho factor, consiguiéndose normalizar los niveles séricos y una respuesta clínica óptima. Pero cabe puntualizar que existen varias limitaciones en dichos estudios⁷ para extrapolar los resultados a la población: el tamaño muestral es muy reducido y el periodo de seguimiento es relativamente corto (no supera los 120 días en ninguno de los ensayos). A pesar de esto, muchos autores defienden la vía oral como una alternativa real para la práctica clínica por sus incuestionables ventajas⁷ (mayor comodidad para el paciente, evitar la vía intramuscular en pacientes anticoagulados con posibles complicaciones con la inyección, ahorro económico para los sistemas sanitarios). La dosis óptima no se ha establecido, pero en general suelen emplearse dosis de 1-2 mg al día.

El hecho de que en nuestro país no exista ningún preparado oral comercializado y/o financiado por el Sistema Nacional de Salud que contenga de forma exclusiva vitamina B12 (con el teórico riesgo de sobredosificación de otras vitaminas) unido a la mayor experiencia de uso de la vía intramuscular hace que se utilice más dicha vía. La dosis óptima de vitamina B12 por vía intramuscular tampoco está estandarizada.

El tratamiento con vitamina B12 debe mantenerse durante toda la vida. Salvo en casos con síntomas neurológicos potencialmente irreversibles, si no se lleva a cabo una repleción rápida, el tratamiento con vitamina

B12 oral a dosis de 1-2 mg/día es una alternativa cómoda, válida y eficiente respecto a la terapia intramuscular tradicional.

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 5121-28.
2. Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, Shi C, and Montgomery E. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34:1591-98.
3. Miceli E, Lenti MV, Padula D, Luinetti O, Vattiato C, Monti C.M, et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10:812-14.
4. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013; 368:2041-42.
5. Amedei A, Bergman MP, Appelmek BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺ -adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med.* 2003; 198:1147-56.
6. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103:748-65.
7. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20 (3): CD004655.

Cristóbal Gallego Muñoz¹ y María Victoria Manzano Martín²

¹Farmacéutico Especialista Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz (España). ²Farmacéutica Especialista Farmacia Hospitalaria. Responsable del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz (España).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: toba_gallego@hotmail.com
(Cristóbal Gallego Muñoz).

Recibido el 8 de enero de 2016; aceptado el 22 de enero de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.10445

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- : Grupo Génesis – SEFH. In memoriam Roberto Marín Gil (1979-2016).
- : Farm Hosp. 2016;40(2):139-139.



IN MEMORIAM

Roberto Marín Gil (1979-2016)

El pasado 25 de enero, después de un largo y doloroso proceso, falleció nuestro amigo y compañero Roberto Marín Gil. Todos nuestros pensamientos y condolencias están con la familia y amigos de Roberto, compartiendo el dolor que nos deja su tremenda ausencia. La noticia de su muerte supuso un duro golpe para la comunidad de farmacéuticos de hospital, pero muy especialmente para el Grupo GÉNESIS de la SEFH, donde dejó su huella y que ya no será el mismo sin su presencia.

Roberto fue una de esas personas excepcionales que hacen lo difícil fácil, con una amplia visión de los problemas y extraordinarias dotes de liderazgo. Su vida tempranamente truncada no ha impedido que nos dejara un gran legado, tanto en lo personal como en lo profesional. Nos quedamos con el recuerdo de su brillantez; sencillez; generosidad; optimismo; afán de innovación, de aprender y de transmitir sus conocimientos. En lo profesional, su extensa contribución al desarrollo de métodos de investigación en el campo de la evaluación y selección de medicamentos permanecerá mucho tiempo.

Roberto se licenció en Farmacia en la Universidad de Sevilla con Premio Extraordinario de Fin de Carrera

y Premio del Excmo. Ayuntamiento de Sevilla al mejor expediente académico de la Licenciatura en Farmacia 2002/03. Tras obtener el n.º 2 en el examen FIR de su año, completó su residencia en el Hospital Virgen del Rocío, y ya desde entonces colaboró con la SEFH, siendo vocal de residentes. Fue el primer profesional sanitario en obtener la Beca Talentia de la Junta de Andalucía, que orientó hacia la Farmacia Profesional en el Royal College of Pharmacy de Londres, y desempeñó diversos puestos de trabajo en el propio Hospital Virgen del Rocío, en los Servicios Centrales del Servicio Andaluz de Salud y, finalmente, en el Hospital de Valme. Miembro de GÉNESIS desde 2011, asumió la coordinación del grupo en junio de 2014 hasta octubre de 2015, impulsando el desarrollo del programa MADRE.

El Grupo GÉNESIS de la SEFH se siente en deuda con quien fue su coordinador y tiene planificado conmemorar su contribución al campo de la evaluación y selección de medicamentos dando su nombre al Curso de Evaluación de Medicamentos que empezará próximamente. Es sin duda una tibia compensación a todo lo que Roberto dio a la Farmacia Hospitalaria, pero contribuirá a que las futuras generaciones de especialistas mantengan vivo su recuerdo.

Roberto, amigo, compañero, descansa en paz.

Grupo Génesis - SEFH

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez_edubri@gva.es (Eduardo López Briz).

Recibido el 3 de febrero de 2016; aceptado el 13 de febrero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.10466



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

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

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