



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 40. Número 3. Mayo-Junio 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

- 141 Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica**
Marta García-Queiruga, Laura María Martínez-López, María Isabel Martín-Herranz, Teresa Seoane-Pillado, Elena Fernández-Gabriel y Teresa Calleja-Chuclá
- 150 Criterios de Beers versus STOPP en pacientes mayores, polimedicados y residentes en la comunidad**
María Luisa Nicieza-García, María Esther Salgueiro-Vázquez, Francisco José Jimeno-Demuth y Gloria Manso
- 165 Comparación entre el método de validación farmacéutica tradicional versus validación farmacéutica asistida en pacientes hospitalizados**
D. García Marco, M. V. Hernández Sánchez, S. Sanz Márquez, M. Pérez Encinas, C. Fernández-Shaw Toda, M. J. Jiménez Cerezo, J. M. Ferrari Piquero y M. Martínez Camacho
- 172 Tratamiento hipoglucemiante del paciente diabético en el Servicio de Urgencias**
Carmen Caballero Requejo, Elena Urbieto Sanz, Abel Trujillano Ruiz, Celia García-Molina Sáez, María Onteniente Candela y Pascual Piñera Salmerón
- 187 Coste-efectividad de apixaban versus heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso**
Isabel Elías, Itziar Oyagüez, Luis Antonio Álvarez-Sala, Fernando García-Bragado, Andrés Navarro, Paloma González, Fernando de Andrés-Nogales y Javier Soto

Artículos de opinión

- 209 El consentimiento informado en investigación clínica; ¿Entienden los pacientes lo que firman?**
Elena Villamañán, Margarita Ruano, Enma Fernández-de Uzquiano, Paz Lavilla, Diana González, Mercedes Freire, Carmen Sobrino y Alicia Herrero
- 219 Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención?**
Javier Sánchez-Rubio Ferrández y José Manuel Martínez Sesmero

Cartas al director

- 225 Síndrome serotoninérgico asociado a la administración de duloxetine; a propósito de un caso**
Ramón Fernández Fernández, Edgar Fernández Alonso, Pedro Castro Rebollo y Dolors Soy Muner
- 227 Diarrea grave por idelalisib**
David Suárez del Olmo, Laura Corregidor Luna, Francisco José Hidalgo Correas, Elena García Benayas y Benito García Díaz
- 230 Fracaso terapéutico a talidomida en paciente con sangrado intestinal recurrente debido a angiodisplasias**
María del Carmen Izquierdo Navarro, Mercedes Hernando Verdugo, Elena Cárdena García y M. Teresa Sánchez Sánchez





Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Directora

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

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Vocal de Residentes

D. Manuel Soria Soto



Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales
*Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario
Universitario de Vigo (Chuvi), Sergas.*
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.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 Clinic i Provincial -
Barcelona*
mclopez1@clinic.ub.es

Irene Mangués Bafalluy
Hospital Arnau De Vilanova - Lérida
imangués.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 Vistabermosa - Alicante
m.sirvento@telefonica.net

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

Comité científico

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*

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

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

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

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

William Thornhill
*Evelina London Children's Hospital
Londres*

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

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

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

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

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

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

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

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

Tipos y extensión de los artículos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Extensión orientativa de los artículos

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

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

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

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

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

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

Guías para la publicación de diseños específicos

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

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

Adherencia a recomendaciones éticas

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

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

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

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

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

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

Primer documento

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

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

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Segundo documento (cuerpo del artículo)

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

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

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

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

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

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

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

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

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

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

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

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

Figuras

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

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

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

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

5. Capítulo de libro:

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

6. *Informe científico o técnico:*

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

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

7. *Tesis doctoral:*

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

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

8. *Documentos legales:*

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

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

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

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

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

Monografía en Internet:

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

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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 40. Número 3.
Mayo-Junio 2016

Originales

- 141 Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica
Marta García-Queiruga, Laura María Martínez-López, María Isabel Martín-Herranz, Teresa Seoane-Pillado, Elena Fernández-Gabriel y Teresa Calleja-Chuclá
- 150 Criterios de Beers versus STOPP en pacientes mayores, polimedicados y residentes en la comunidad
María Luisa Nicieza-García, María Esther Salgueiro-Vázquez, Francisco José Jimeno-Demuth y Gloria Manso
- 165 Comparación entre el método de validación farmacéutica tradicional versus validación farmacéutica asistida en pacientes hospitalizados
D. García Marco, M. V. Hernández Sánchez, S. Sanz Márquez, M. Pérez Encinas, C. Fernández-Shaw Toda, M. J. Jiménez Cerezo, J. M. Ferrari Piquero y M. Martínez Camacho
- 172 Tratamiento hipoglucemiante del paciente diabético en el Servicio de Urgencias
Carmen Caballero Requejo, Elena Urbietta Sanz, Abel Trujillano Ruiz, Celia García-Molina Sáez, María Onteniente Candela y Pascual Piñera Salmerón
- 187 Coste-efectividad de apixaban versus heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso
Isabel Elías, Itziar Oyagüez, Luis Antonio Álvarez-Sala, Fernando García-Bragado, Andrés Navarro, Paloma González, Fernando de Andrés-Nogales y Javier Soto

Artículos de opinión

- 209 El consentimiento informado en investigación clínica; ¿Entienden los pacientes lo que firman?
Elena Villamañán, Margarita Ruano, Enma Fernández-de Uzquiano, Paz Lavilla, Diana González, Mercedes Freire, Carmen Sobrino y Alicia Herrero
- 219 Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención?
Javier Sánchez-Rubio Ferrández y José Manuel Martínez Sesmero

Cartas al director

- 225 Síndrome serotoninérgico asociado a la administración de duloxetine; a propósito de un caso
Ramón Fernández Fernández, Edgar Fernández Alonso, Pedro Castro Rebollo y Dolores Soy Muner

Sumario *(cont.)*

Volumen 40. Número 3.

Mayo-Junio 2016

- 227 Diarrea grave por idelalisib
David Suárez del Olmo, Laura Corregidor Luna, Francisco José Hidalgo Correas, Elena García Benayas y Benito García Díaz
- 230 Fracaso terapéutico a talidomida en paciente con sangrado intestinal recurrente debido a angiodisplasias
María del Carmen Izquierdo Navarro, Mercedes Hernando Verdugo, Elena Cárdbaba García y M. Teresa Sánchez Sánchez



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 40. Number 3.
May-June 2016

Originals

- 141 Study on adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukaemia and its association with therapeutic response
Marta García-Queiruga, Laura María Martínez-López, María Isabel Martín-Herranz, Teresa Seoane-Pillado, Elena Fernández-Gabriel and Teresa Calleja-Chuclá
- 150 Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients
María Luisa Nicieza-García, María Esther Salgueiro-Vázquez, Francisco José Jimeno-Demuth and Gloria Manso
- 165 Comparison of the traditional pharmaceutical validation method versus an assisted pharmaceutical validation in hospitalized patients
D. García Marco, M. V. Hernández Sánchez, S. Sanz Márquez, M. Pérez Encinas, C. Fernández-Shaw Toda, M. J. Jiménez Cerezo, J. M. Ferrari Piquero and M. Martínez Camacho
- 172 Hypoglycemic treatment of diabetic patients in the Emergency Department
Carmen Caballero Requejo, Elena Urbieta Sanz, Abel Trujillano Ruiz, Celia García-Molina Sáez, María Onteniente Candela and Pascual Piñera Salmerón
- 187 Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecular-weight heparins and vitamin k antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism
Isabel Elías, Itziar Oyagüez, Luis Antonio Álvarez-Sala, Fernando García-Bragado, Andrés Navarro, Paloma González, Fernando de Andrés-Nogales and Javier Soto

Opinion articles

- 209 Informed consent in clinical research; Do patients understand what they have signed?
Elena Villamañán, Margarita Ruano, Enma Fernández-de Uzquiano, Paz Lavilla, Diana González, Mercedes Freire, Carmen Sobrino and Alicia Herrero
- 219 Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: a new prevention paradigm?
Javier Sánchez-Rubio Ferrández and José Manuel Martínez Sesmero

Letters to the editor

- 225 Serotonin syndrome associated with the administration of duloxetine; report of a case
Ramón Fernández Fernández, Edgar Fernández Alonso, Pedro Castro Rebollo and Dolores Soy Muner

Contents (cont.)

Volume 40. Number 3.
May-June 2016

- 227 Grave diarrhea associated with idelalisib administration
David Suárez del Olmo, Laura Corregidor Luna, Francisco José Hidalgo Correas, Elena García Benayas and Benito García Díaz
- 230 Therapeutic failure with thalidomide in patients with recurrent intestinal bleeding due to angiodysplasias
María del Carmen Izquierdo Navarro, Mercedes Hernando Verdugo, Elena Cárdbaba García and M. Teresa Sánchez Sánchez

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- García-Queiruga M, Martínez-López LM, Martín-Herranz MI, Seoane-Pillado T, Fernández-Gabriel E, Calleja-Chuclá T. Study on adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukaemia and its association with therapeutic response. Farm Hosp. 2016;40(3):141-149.
- García-Queiruga M, Martínez-López LM, Martín-Herranz MI, Seoane-Pillado T, Fernández-Gabriel E, Calleja-Chuclá T. Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica. Farm Hosp. 2016;40(3):141-149.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Study on adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukaemia and its association with therapeutic response

Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica

Marta García-Queiruga¹, Laura María Martínez-López¹, María Isabel Martín-Herranz¹, Teresa Seoane-Pillado², Elena Fernández-Gabriel¹ and Teresa Calleja-Chuclá¹

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Estadística y Epidemiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Spain.

Abstract

Objective: To assess the level of adherence to treatment with imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia and its association with therapeutic response.

Materials and methods: Study conducted on October, 2013 – March, 2014, including patients diagnosed with Chronic Myeloid Leukaemia on treatment with imatinib in the hospital. Therapeutic adherence was assessed through the standard Morisky-Green Questionnaire and the medication dispensing record. Those patients who did not complete 6 months of treatment and/or did not complete the questionnaire were excluded. Therapeutic response was assessed following clinical guidelines. The descriptive analysis of variables and correlation was conducted through Pearson's Chi-Square Test.

Results: The study included 31 patients. When assessing the level of association between response variables and therapeutic adherence: 1. The highest molecular response was reached by 68.4% of those patients with high adherence, and by 75% of those patients with intermediate adherence. 2. Complete molecular response was achieved by 57.9% of patients with high adherence, and by 58.3% of patients with intermediate adherence. No statistically significant differences were found in response variables between patients with high and intermediate therapeutic adherence. No association was observed between level of adherence and therapeutic response.

Conclusions: We cannot confirm that a different level of therapeutic adherence might have an impact on response to imati-

Resumen

Objetivo: El objetivo es evaluar el grado de adhesión terapéutica a imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica.

Material y métodos: Estudio realizado en octubre 2013-marzo 2014 que incluye a pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib en el hospital. Se evaluó la adhesión terapéutica mediante el cuestionario estandarizado Morisky-Green y el registro de dispensaciones de medicación. Se excluyeron aquellos que no completaron 6 meses de tratamiento y/o no realizaron el cuestionario. La respuesta terapéutica se evaluó siguiendo guías clínicas. Se realizó el análisis descriptivo de variables y correlación mediante test Chi-cuadrado de Pearson.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes. Al evaluar el grado de asociación entre variables de respuesta y adhesión terapéutica: 1. La respuesta molecular mayor fue alcanzada por el 68,4% de los pacientes con alta adhesión y por el 75% de los pacientes con adhesión media. 2. La respuesta molecular completa fue alcanzada por el 57,9% de los pacientes con alta adhesión y por el 58,3% de los pacientes con adhesión media. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de respuesta entre pacientes con adhesión terapéutica alta y media. No se observó asociación entre el grado de adhesión y la respuesta terapéutica.

Conclusiones: No podemos afirmar que el distinto grado de adhesión terapéutica influya en la respuesta al imatinib, aun-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.garcia.queiruga@sergas.es (Marta García Queiruga).

Recibido el 2 de marzo de 2015; aceptado el 8 de febrero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.8905



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.

nib, though this should be taken into account in cases of therapeutic failure or sub-optimal response.

KEYWORDS

Chronic Myeloid Leukaemia; Therapeutic adherence; Imatinib

Farm Hosp. 2016;40(3):141-149

Contribution to scientific literature

The present article shows the outcomes of a study on therapeutic adherence to imatinib conducted through the Morisky-Green Questionnaire and the medication dispensing record. It included 31 patients diagnosed with chronic myeloid leukaemia in a third level hospital, and the level of therapeutic adherence was assessed, as well as its association with response to treatment. It cannot be concluded that a different level of therapeutic adherence will determine response to treatment; however, we think it should be one more factor to be taken into account in cases of therapeutic failure or sub-optimal response.

Introduction

Chronic Myeloid Leukaemia (CML), also known as Chronic Myelogenous or Granulocytic Leukaemia, is defined as a malignant clonal haematological neoplasia of the pluripotent stem cells¹⁻² included, according to the latest WHO Classification on 2008, within the group of Chronic Myeloproliferative Neoplasias (CMPN).

The introduction of imatinib, a tyrosine-kinase inhibitor (TKI), in the Spanish armamentarium on 2001 represented a dramatic change in CML treatment, allowing an expected survival of up to 88% at 5 years after diagnosis in patients treated in early stages of the disease. Therapy success depends on the adequate treatment compliance, and treatment discontinuations will generally lead to disease recurrence⁴.

Studies conducted in recent years have suggested that non-adherence to treatment with imatinib is frequent, and that it can also have an impact on the course of the disease⁵⁻⁸.

On a Belgian study with 169 patients, treatment adherence was assessed through the BAAS Questionnaire (Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication) adapted to imatinib, interviews with patients, the EVA score, and the count of surplus tablets compared with those prescribed. A third part of patients were considered non-adherent according to the BAAS Questionnaire adapted to imatinib. This questionnaire consisted of a guided clinical interview including 4 questions, where one positive answer to any of the questions represented non-adherence. Only 14% of patients took adequately 100% of the imatinib doses they had been prescribed⁶.

que debería considerarse en casos de fallo terapéutico o respuesta subóptima.

PALABRAS CLAVE

Leucemia mieloide crónica; Adherencia terapéutica; Imatinib

Farm Hosp. 2016;40(3):141-149

In another study conducted in the United Kingdom with 87 patients, treatment adherence was assessed through the electronic record of the number of times when medication bottles were opened. Patients who took less than 90% of doses were classified as non-adherent to treatment, and reached a 26% rate of non-adherence⁵.

Subsequently, in a Swedish study with 38 patients, treatment adherence was assessed through an adaptation of the Morisky-Green test, and they only detected 1 non-adherent patient out of the 48 patients included in the study⁹.

The objective of this study was to assess the level of adherence to treatment with imatinib in patients diagnosed with CML within the healthcare area of the study, and its association with therapeutic response.

Methods

Patient data were obtained after the signature of Informed Consents. Those protocols established by the hospital have been followed in order to access clinical record data. The information obtained has been treated in a confidential and anonymous manner, in accordance with the LOPD Act 15/99, dated December, 13th.

Study cohort

All patients diagnosed with CML on active treatment with imatinib at the time of study initiation were included. The period of the study was from October, 2013 to March, 2014. Those patients who had not completed at least 6 months of treatment with imatinib at the time of the study were excluded, as well as those who did not complete the adherence questionnaire and/or did not sign the Consent Form.

Pharmacotherapeutic data were obtained from the Silicon[®] computer application, where the dispensing is recorded in the Hospital Pharmacy Unit, and medical data were obtained from the electronic clinical record through the IANUS[®] application, and from the hard-copy clinical records.

Measurement of therapeutic adherence

Therapeutic Adherence was measured using the medication dispensing record in the Hospital Pharmacy Unit collected in the Silicon[®] application during the whole period of the study. Medication Possession Ratio (MPR) was

estimated according to the number of days of treatment dispensed divided in the number of days elapsed between consecutive appointments in the Pharmacy Unit. The mean number of dispensations per patient was 3.6, because the dispensing period included between 1 and 2 months. Those patients with a MPR between 0.8 and 1.2 were considered compliant with their therapy. Complementarily, the standard 8-question Adherence Questionnaire validated by Morisky-Green¹⁰ was conducted for all patients. Interviews were conducted over the phone, and there was only one interview per patient during the study period. Based on the score scale used by Morisky-Green, we established a score scale according to which those patients with a score over 2 were classified as Patients with Low Adherence; a score between 1 and 2 was classified as Intermediate Adherence, and a score of 0 determined High Adherence to Treatment.

For under-age patients, the questionnaire was answered by parents or guardians responsible for treatment administration.

Measurement of response to treatment

Therapeutic response was evaluated based on national¹¹ and international¹²⁻¹⁴ clinical guidelines for CML management, according to molecular response.

Statistical analysis

A descriptive analysis was conducted on the variables collected in the study. Qualitative variables were expressed as absolute value and percentage, while quantitative variables were described through their mean value and standard deviation, median and range. The association of therapeutic adherence and response variables (Major Molecular Response and Complete Molecular Response) was estimated with Pearson's Chi-Square Test or Fisher's Exact Test, as relevant. The potential correlation between the level of therapeutic adherence and response rate was studied with Spearman's Correlation Coefficient. In the statistical tests used, values of $p < 0.05$ were considered significant.

The analysis was conducted with the SPSS 19.0 Program for Windows.

Results

Forty-three (43) patients diagnosed with CML were identified as being on treatment with imatinib at the time of the study. Three patients were excluded because they had not completed 6 months of treatment at the time of the study, and 9 patients were excluded because they did not answer the questionnaire of treatment adherence. Finally, 31 patients were included in the study.

The mean age of patients at the time of the study was 58 ± 18 years. Out of them, 51.6% were male and 48.4% were female.

A 67.6% of patients had received treatment with hydroxyurea before receiving imatinib; 35.5% had received interferon, and 3.2% had been treated with busulfan.

The mean time of treatment with imatinib up to the time of the study was 56.6 ± 44.4 months.

In terms of molecular response, the lowest value detected for mean BCR-ABL/ABL transcript ratio was $0.326 \pm 1.79\%$, with a minimum of 0.00% (undetectable) and a maximum of 10.0% (in the case of 1 patient who refused to increase the dose above 200 mg). The median value was 0.00%; that is to say, undetectable. Thus, 61.3% of patients reached at least an undetectable value of BCR-ABL/ABL transcript ratio at some point during their treatment with imatinib.

The proportion of patients who reached MMR (Major Molecular Response) during treatment with imatinib was 71.0%, and the mean time elapsed until achieving said level of response was 35.9 ± 34.0 months.

The proportion of patients who reached CMR (Complete Molecular Response) during treatment with imatinib was 58.1%, and the mean time elapsed until achieving said stage was 41.1 ± 38.0 months (Table 1).

The adherence measurement conducted through Pharmacy Dispensing Records over the 6 months of the study classified all patients as having good treatment adherence, because the mean MPR was 1.

Table 1. Demographical Data

	Mean	Range	Median
Age at CML diagnosis	50.2 ± 16.6 years	10-80 years	-
Age at the time of the study			
Gender			
51.6% Male	58.0 ± 18.0 years	14-84 years	-
48.4% Female			
Time from diagnosis until initiation of treatment with imatinib	16.4 ± 25.3 months	0-93 months	1.5 months
Time of treatment with imatinib	56.6 ± 44.4 months	9-149 months	99 months
Time to achieving MMR with imatinib	35.9 ± 34.0 months	5-120 months	22.5 months
Time to achieving CMR with imatinib	41.1 ± 38.0 months	2-132 months	28.5 months

When assessing treatment adherence through the Morisky-Green Questionnaire, 61.3% of patients presented high adherence, 38.7% showed intermediate adherence, and there were no patients with low adherence.

Thus, only one patient answered that he occasionally forgot to take his medication, and three patients acknowledged that they had forgotten to take some doses during the past two weeks. No patients acknowledged they had discontinued treatment without discussing it with their doctors; however, six patients stated they had been willing to discontinue treatment at some point. Six patients stated that sometimes they forgot to take their treatment when they went out or travelled, and only one patient acknowledged that he usually had difficulties to remember taking all his medication.

The assessment of the association between response variables (MMR and CMR) and therapeutic adherence offered the following results:

From those patients who presented high therapeutic adherence according to the Morisky-Green Questionnaire, 68.4% reached MMR; and from those who presented intermediate therapeutic adherence, 75% reached MMR. CMR was reached by 57.9% of patients with high therapeutic adherence and by 58.3% of patients with intermediate therapeutic adherence.

No statistically significant differences were observed in any of the response variables within the group of patients with high and intermediate therapeutic adherence. Thus, no association was observed between the level of treatment adherence according to the Adherence Questionnaire, or according to MPR, and the level of response to treatment.

Regarding the minimum value of BCR-ABL/ABL transcript expression for each patient, and based on the level of adherence, it was observed that the level of response was similar for patients with high and intermediate adherence, except for one patient who refused to take the optimal dose (classified as having good adherence to the 200mg dose by the Adherence Questionnaire and MPR, but underdosed), and who did not reach therapeutic response.

Discussion

The demographical profile of the patients in the study is similar to the one found in bibliography, regarding mean age, gender, and mean time on treatment with imatinib at the time of the study; however, this study did not assess the education level of patients, the level of knowledge they had about their disease, or the level of involvement that they considered having in terms of clinical decisions for their treatment^{5,6,9}.

When analyzing the level of therapeutic adherence, we observed that in the Swedish study assessing the level of therapeutic adherence through the 9-question

MMAS questionnaire developed upon the 8-question Morisky-Green Questionnaire, the rate of patients classified as having good treatment adherence was 97.4%, significantly higher than that detected in our study population through the 8-question Morisky-Green Questionnaire (61.3% with high adherence and 38.7% with intermediate adherence). It is worth pointing out that patients in our study were classified according to three levels of treatment adherence: high, intermediate and low, unlike the Swedish study, where patients were only differentiated in terms of having or not having treatment adherence, without specifying their level of adherence. The higher adherence among the Swedish population regarding other European studies could be determined, in the authors' opinion, by differences in their healthcare system organization, and by demographic and socioeconomic factors⁹.

In the British study by Marin and cols. which evaluated treatment adherence through the electronic record of medication bottle opening and tests to determine the plasma levels of imatinib, the rate of patients with treatment adherence equal or lower to 90% was around 26%, and only 14.2% of patients were classified as having perfect adherence and taking 100% of the prescribed dose⁵.

In the Belgian study by Noens and cols., which evaluated treatment adherence according to interviews with patients and their relatives, visual analogue scale, compliance with appointments and tablet count, two third of patients were classified as having good adherence to treatment⁶, a value similar to the population in our study.

We consider that the rate of patients with high treatment adherence observed in our study is low, and below desirable levels, if we take into account the severity of the condition studied. We must take into account that the duration of treatment with imatinib is prolonged over time, because patients had been on treatment with imatinib for a mean 56.6 months at the time of the study. Previous studies have shown superior adherence rates, around 70% for drugs within the same therapeutic class^{15,16}, and other studies for adherence to chronic non-neoplastic therapies have shown even lower rates, around 40-50%¹⁷.

In the present study, all patients were classified as having good adherence to treatment when assessing MPR. This percentage is very superior to the one observed when analyzing adherence through the Morisky-Green Questionnaire, where only 61.3% of patients were classified as having good treatment adherence. Therefore, we believe that the Pharmacy Dispensation Record and the MPR estimation does not allow to obtain an accurate measure of treatment adherence, and the Morisky-Green Questionnaire is a better indicator for adherence.

We consider that treatment adherence questionnaires should always complement the information obtained through the Pharmacy Dispensing Records at the time of

assessing adherence to a specific treatment. All measures could complete the assessment of treatment adherence, such as tablet count, the use of a visual analogue scale, and even testing in order to determine plasma levels of imatinib, such as conducted by other authors^{5,6}.

Even though it has been observed in previous studies that there is a strong correlation between the level of treatment adherence and the rate of response to treatment^{5,6}, no correlation between both variables has been observed in this study when comparing the response rates in the group of patients with high and intermediate treatment adherence (no patient without adherence), possibly due to the small sample size.

It can't be confirmed that the different level of treatment adherence observed in the group of patients in the study can have any influence on treatment response. However, we believe that at the time of assessing a potential treatment failure or sub-optimal responses to treatment, low treatment adherence should be one more factor to consider among other potential mechanisms of resistance.

More studies are required to allow determining the level of association between adherence and treatment response in chronic therapies including oral cytostatic medications.

Bibliography

1. Steegmann JL, Ramírez A. Selección del segundo y tercer inhibidor en base a criterios clínicos y de laboratorio. En: Cervantes F, Steegmann JL. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Barcelona: Grupo Acción Médica, S.A; 2010. p103-p107.
2. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, Dec 2012;53(12): 2351-2361.
3. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year followup of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23:1054-1061.
4. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1029-1035.
5. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28:2381-2388.
6. Noens L, Van Lierde MA, De BR, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113: 5401-5411.
7. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*. 2011;35:626-630.
8. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2011; 86:471-474.
9. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia -a single-center observational study. *Ann Hematol*. 2012 May;91(5):679-85. doi: 10.1007/s00277-011-1359-0. Epub 2011 Nov 3.
10. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn)*. 2008;10(5):348-354.
11. López Garrido P, Puerta Puerta JM, Portero Frias MA, coordinadores. Grupo Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica. Asociación andaluza de hematología y hemoterapia. Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica. 2013. ISBN: 978-84-695-8153-7
12. Bacarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27:6041-6051.
13. Bacarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108: 1809-1820.
14. Bacarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 (Supplement 7): 72-77.
15. González V, Gutiérrez F, Gavira R, Viña MM, Morena MT, Gázquez R. Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp*. 2013;37(6):434-440.
16. Olivera-Fernandez, R.; Fernandez-Ribeiro, F.; Pineiro-Corralles, G., Crespo-Diz, C..Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp*. 2014;38 (6):475-481.
17. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D (2005) Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:296-300.

Aportación a la literatura científica

El presente artículo muestra los resultados de un estudio de adherencia terapéutica a imatinib realizado mediante el cuestionario Morisky-Green y el registro de dispensaciones de medicación. Participaron 31 pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica en un hospital de tercer nivel y se evaluó el grado de adherencia terapéutica, así como su relación con la respuesta al tratamiento. No se ha podido concluir que el distinto grado de adherencia terapéutica condicione la respuesta al tratamiento, sin embargo, creemos que debería ser un

factor más a considerar en casos de fracaso terapéutico o respuesta subóptima.

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC), también conocida como leucemia mielógena o granulocítica crónica, se define como una enfermedad neoplásica hematológica maligna clonal de las células troncales pluripotenciales¹⁻² encuadrada, según la última clasificación de la OMS de 2008, dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC).

La introducción del inhibidor de tirosín-kinasa (ITK) imatinib en el arsenal terapéutico español en el año 2001, supuso un cambio drástico en el tratamiento de la LMC, permitiendo una supervivencia esperada de hasta el 88% a los 5 años tras el diagnóstico en pacientes tratados en fases iniciales de la enfermedad. El éxito de la terapia depende la correcta adherencia al tratamiento y las discontinuaciones del mismo generalmente conducen a recurrencia de la enfermedad⁴.

Estudios realizados en los últimos años sugieren que la no-adherencia al tratamiento con imatinib es frecuente y que además puede influir en el curso de la enfermedad⁵⁻⁸.

En un estudio belga con 169 pacientes la adherencia al tratamiento fue evaluada mediante el cuestionario BAAS (Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication) adaptado a imatinib, entrevistas a los pacientes, escala EVA y recuento de comprimidos sobrantes en relación a los prescritos. La tercera parte de los pacientes fueron considerados no-adherentes según el cuestionario BAAS adaptado a imatinib. Este cuestionario era una entrevista clínica guiada formada por 4 preguntas, en la que una respuesta positiva a cualquiera de las preguntas constituía no-adherencia. Sólo el 14% tomó correctamente el 100% de las dosis de imatinib que se le había prescrito⁶.

En otro estudio realizado en Reino Unido con 87 pacientes, la adherencia al tratamiento fue evaluada mediante el registro electrónico del número de veces que se realizaba la apertura de los frascos de medicación. Los pacientes que tomaban menos del 90% de las dosis se clasificaron como no-adherentes al tratamiento y alcanzaron una tasa de no-adherencia del 26%⁵.

Posteriormente, en un estudio sueco con 38 pacientes se evaluó la adherencia al tratamiento mediante una adaptación del test de Morisky-Green y solo detectaron 1 paciente no adherente de los 38 incluidos en el estudio⁹.

El objetivo de este estudio fue evaluar el grado de adherencia al tratamiento con imatinib en pacientes diagnosticados de LMC pertenecientes al área sanitaria de estudio, y su relación con la respuesta terapéutica.

Métodos

Los datos de los pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado. Se han seguido los protocolos establecidos por el hospital para acceder a los datos de las historias clínicas. La información obtenida ha sido tratada de forma confidencial y anónima, cumpliendo así con la LOPD 15/99, de 13 de Diciembre.

Cohorte del estudio

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMC a tratamiento activo con imatinib en el hospital al inicio del estudio. El periodo de realización del estudio

fue de Octubre 2013 a Marzo 2014. Se excluyeron aquellos pacientes que en el momento del estudio no habían completado al menos 6 meses de tratamiento con imatinib y aquellos a los que no fue posible realizar el cuestionario de adherencia y/o no dieron su consentimiento.

Los datos farmacoterapéuticos fueron obtenidos del aplicativo informático Silicon[®], donde se lleva a cabo el registro de dispensaciones desde el Servicio de Farmacia, y los datos médicos se obtuvieron de la historia clínica electrónica a través del aplicativo IANUS[®] y de la historia clínica en papel.

Medida de la adherencia terapéutica

La medida de la adherencia terapéutica se llevó a cabo a través del registro de dispensaciones de medicación en el Servicio de Farmacia recogidas en el aplicativo Silicon[®] durante todo el periodo del estudio. La tasa de posesión de la medicación (TPM) se calculó según el número de días de tratamiento dispensados dividido por el número de días transcurridos entre citas sucesivas en farmacia. El número medio de dispensaciones por paciente fueron 3,6 ya que los periodos de dispensación comprendieron entre 1 y 2 meses. Se consideraron adherentes terapéuticos aquellos pacientes para los cuales la TPM se situó entre 0,8 y 1,2. Complementariamente se realizó a todos los pacientes el cuestionario de adherencia estandarizado validado por Morisky-Green¹⁰ de 8 preguntas. Las entrevistas fueron realizadas telefónicamente. Se realizó una sola entrevista por paciente durante el periodo de estudio. Basándonos en la escala de puntuación utilizada por Morisky-Green, establecimos una escala de puntuación según la cual la obtención de una puntuación mayor de 2 se clasificó como paciente con baja adherencia; la obtención de una puntuación entre 1-2 como adherencia media y, la obtención de 0 puntos como alta adherencia al tratamiento.

En pacientes menores de edad el cuestionario fue respondido por los padres o tutores responsables de la administración del tratamiento.

Medida de la respuesta al tratamiento

La respuesta terapéutica se evaluó en base a guías clínicas nacionales¹¹ e internacionales¹²⁻¹⁴ para el manejo de la LMC, según la respuesta molecular.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio, las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje. A su vez, las variables cuantitativas se describen mediante su valor medio y desviación típica, mediana y rango. La asociación de la adherencia terapéutica y las variables respuesta (respuesta molecular mayor y respuesta molecular completa) se estimó con del estadístico Chi-cuadrado de Pearson o el

test exacto de Fisher según procediese. La posible correlación entre el grado de adherencia terapéutica y la tasa de respuesta se estudió con el coeficiente de correlación rho de Spearman. En los test estadísticos empleados se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

El análisis se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows.

Resultados

Se identificaron 43 pacientes diagnosticados de LMC a tratamiento con imatinib en el momento del estudio. Tres pacientes se excluyeron por no haber completado 6 meses de tratamiento en el momento del estudio y 9 pacientes se excluyeron por no responder al cuestionario de adherencia terapéutica. Finalmente 31 pacientes se incluyeron en el estudio.

La edad media de los pacientes en el momento del estudio fue de 58 ± 18 años. El 51,6% eran hombres y el 48,4% mujeres.

El 67,6% de los pacientes había recibido tratamiento con hidroxycarbamida antes de recibir imatinib, el 35,5% interferón, y el 3,2% busulfán.

El tiempo medio de tratamiento con imatinib hasta el momento del estudio fue de $56,6 \pm 44,4$ meses.

En términos de respuesta molecular, el valor más bajo detectado de cociente de transcritos BCR-ABL/ABL medio fue del $0,326 \pm 1,79\%$, con un mínimo de 0,00% (indetectable) y un máximo de 10,0% (en el caso de 1 paciente que se negaba a aumentar la dosis por encima de 200 mg). La mediana fue de 0,00%, es decir, indetectable. Así, el 61,3% de los pacientes alcanzaron al menos un valor indetectable de porcentaje de transcritos BCR-ABL/ABL en algún momento durante el tratamiento con imatinib.

El porcentaje de pacientes que alcanzó RMM durante el tratamiento con imatinib fue del 71,0% y el tiempo medio transcurrido hasta alcanzar este nivel de respuesta fue de $35,9 \pm 34,0$ meses.

El porcentaje de pacientes que alcanzó RMC durante el tratamiento con imatinib fue del 58,1% y el tiempo

medio transcurrido hasta alcanzar este estado fue de $41,1 \pm 38,0$ meses (Tabla 1).

La medida de adherencia llevada a cabo mediante el registro de dispensaciones farmacéuticas durante los 6 meses de estudio, calificó a la totalidad de los pacientes como buenos adherentes terapéuticos ya que la TPM media fue 1.

Al evaluar la adherencia terapéutica mediante el cuestionario Morisky-Green, el 61,3% de los pacientes presentó alta adherencia; el 38,7% adherencia media y ningún paciente presentó baja adherencia.

Así, sólo un paciente contestó que alguna vez se olvidaba de tomar el tratamiento y tres reconocieron que habían olvidado alguna dosis en las últimas dos semanas. Ningún paciente reconoció haber abandonado el tratamiento sin consultar con su médico, sin embargo, seis afirmaron haber sentido ganas de abandonar el tratamiento en alguna ocasión. Seis pacientes afirmaron que en ocasiones olvidaban tomar el tratamiento al salir de casa o viajar y sólo un paciente reconoció que habitualmente sentía dificultades para recordar tomar todo su tratamiento.

La evaluación de la asociación entre las variables de respuesta (RMM y RMC) y la adherencia terapéutica dio lugar a los siguientes resultados:

Entre los pacientes que presentaron alta adherencia terapéutica según el cuestionario Morisky-Green, el 68,4% alcanzó RMM y entre los que presentaron una adherencia terapéutica media el 75% alcanzó RMM. La RMC fue alcanzada por el 57,9% de los pacientes con alta adherencia terapéutica y por el 58,3% de los pacientes con adherencia terapéutica media.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables de respuesta entre el grupo de pacientes de adherencia terapéutica alta y media. Así, no se observó asociación entre el grado de adherencia terapéutica según el cuestionario de adherencia, ni según la TPM, y el grado de respuesta al tratamiento.

En cuanto al valor mínimo de expresión de transcritos BCR-ABL/ABL para cada paciente, en función del grado

Tabla 1. Datos demográficos

	Media	Rango	Mediana
Edad al diagnóstico de LMC	$50,2 \pm 16,6$ años	10-80 años	-
Edad en el momento del estudio			
Sexo			
51,6% Hombres	$58,0 \pm 18,0$ años	14-84 años	-
48,4% Mujeres			
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de imatinib	$16,4 \pm 25,3$ meses	0-93 meses	1,5 meses
Tiempo de tratamiento con imatinib	$56,6 \pm 44,4$ meses	9-149 meses	99 meses
Tiempo hasta alcanzar RMM con imatinib	$35,9 \pm 34,0$ meses	5-120 meses	22,5 meses
Tiempo hasta alcanzar RMC con imatinib	$41,1 \pm 38,0$ meses	2-132 meses	28,5 meses

de adherencia se observa que el nivel de respuesta es similar para pacientes con adherencia alta y con adherencia media, excepto por un paciente que se negaba a tomar la dosis óptima (clasificado como buen adherente a la dosis de 200 mg por el cuestionario de adherencia, y TPM, pero realmente infradosificado) y que no alcanzó respuesta terapéutica.

Discusión

El perfil demográfico de los pacientes del estudio es similar al encontrado en la bibliografía, en cuanto a media de edad, sexo y tiempo medio de tratamiento con imatinib en el momento del estudio; sin embargo en este estudio no se valoró el nivel educacional de los pacientes, el grado de conocimiento que poseían sobre su enfermedad, ni el grado de implicación que consideraban tener en las decisiones clínicas a cerca de su tratamiento^{5,6,9}.

Al analizar el grado de adherencia terapéutica, observamos que en el estudio sueco dónde se evaluó el grado de adherencia terapéutica mediante el cuestionario MMAS de 9 preguntas desarrollado a partir del cuestionario Morisky-Green de 8 preguntas, la tasa de pacientes clasificados como buenos adherentes terapéuticos fue del 97,4%⁹, significativamente mayor que la detectada en la población de nuestro estudio mediante el cuestionario Morisky-Green de 8 preguntas (61,3% con adherencia alta y 38,7% con adherencia media). Cabe destacar, que en nuestro estudio se clasificó a los pacientes según tres grados de adherencia terapéutica, alta, media y baja, en contraste con el estudio sueco dónde sólo se diferenció entre pacientes adherentes y no adherentes, sin especificar el grado de adherencia. La mayor adherencia entre la población sueca con respecto a otros estudios europeos, podría estar condicionada, en opinión de los autores, por diferencias en la organización del sistema sanitario y por factores demográficos y socioeconómicos⁹.

En el estudio de los británicos Marin y cols. dónde se evaluó la adherencia terapéutica mediante el registro electrónico de la apertura de los frascos de medicación, y la determinación de los niveles plasmáticos de imatinib, la tasa de pacientes con adherencia terapéutica menor o igual al 90% se situó en torno al 26% y sólo un 14,2% de los pacientes fueron clasificados como perfectos adherentes que tomaban en 100% de la dosis prescrita⁵.

En el estudio belga llevado a cabo por Noens y cols., que evaluó la adherencia terapéutica según entrevistas con los pacientes y familiares, escala visual analógica, cumplimiento de citas y recuento de comprimidos, dos tercios de los pacientes fueron clasificados como buenos adherentes al tratamiento⁶, valor similar al de la población de nuestro estudio.

Consideramos que la tasa de altos adherentes terapéuticos observada en el estudio es baja, y muy inferior

a lo deseable si tenemos en cuenta la gravedad de la patología estudiada. Debemos que tener en cuenta que la duración del tratamiento con imatinib es prolongada en el tiempo, ya que de media los pacientes llevaban 56,6 meses a tratamiento con imatinib en el momento del estudio. Estudios previos han mostrado tasas de adherencia superiores, en torno al 70% para fármacos del mismo grupo terapéutico^{15,16} y otros estudios de adherencia a terapias crónicas no neoplásicas han mostrado tasas todavía inferiores, en torno al 40-50%¹⁷.

En el presente estudio, todos los pacientes fueron clasificados como buenos adherentes terapéuticos al evaluar la TPM. Este porcentaje es muy superior al observado al analizar la adherencia mediante el cuestionario Morisky-Green, dónde sólo el 61,3% de los pacientes fueron clasificados como buenos adherentes terapéuticos. Por ello, creemos que el registro de dispensaciones farmacéuticas y el cálculo de la TPM no permite obtener una medida precisa de adherencia terapéutica, siendo el cuestionario Morisky-Green un mejor indicador de adherencia.

Consideramos que los cuestionarios de adherencia terapéutica deberían complementar siempre a la información obtenida mediante el registro de dispensaciones farmacéuticas a la hora de evaluar la adherencia a determinado tratamiento. Otras medidas podrían completar la evaluación de la adherencia terapéutica como el recuento de comprimidos, la utilización de una escala visual analógica, incluso la determinación de los niveles plasmáticos de imatinib, como han realizado otros autores^{5,6}.

A pesar de que en estudios previos se ha observado una fuerte correlación entre el grado de adherencia terapéutica y la tasa de respuesta al tratamiento^{5,6}, en este estudio no se ha visto correlación entre ambas variables al comparar las tasas de respuesta del grupo de pacientes con adherencia terapéutica alta y media (ningún paciente no-adherente) posiblemente debido al pequeño tamaño muestral.

No se puede afirmar que el distinto grado de adherencia terapéutica observado en el grupo de pacientes del estudio influya en la respuesta terapéutica. Sin embargo, creemos que a la hora de valorar un posible fallo terapéutico o respuestas subóptimas al tratamiento, la baja adherencia terapéutica debería ser un factor más a considerar entre otros posibles mecanismos de resistencia.

Son necesarios más estudios que permitan establecer el grado de relación entre adherencia y respuesta terapéutica en terapias crónicas que incluyan medicamentos citostáticos orales.

Bibliografía

1. Steegmann JL, Ramírez A. Selección del segundo y tercer inhibidor en base a criterios clínicos y de laboratorio. En: Cervantes F, Steegmann JL. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes

- con leucemia mieloide crónica. Barcelona: Grupo Acción Médica, S.A; 2010. p103-p107.
2. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off -target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, Dec 2012;53(12): 2351-2361.
 3. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year followup of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23:1054-1061.
 4. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1029-1035.
 5. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28:2381-2388.
 6. Noens L, Van Lierde MA, De BR, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113: 5401-5411.
 7. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*. 2011;35:626-630.
 8. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2011; 86:471-474.
 9. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia –a single- center observational study. *Ann Hematol*. 2012 May;91(5):679-85. doi: 10.1007/s00277-011-1359-0. Epub 2011 Nov 3.
 10. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn)*. 2008;10(5):348-354.
 11. López Garrido P, Puerta Puerta JM, Portero Frias MA, coordinadores. Grupo Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica. Asociación andaluza de hematología y hemoterapia. *Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica*. 2013. ISBN: 978-84-695-8153-7
 12. Bacarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27:6041-6051.
 13. Bacarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108: 1809-1820.
 14. Bacarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 (Supplement 7): 72-77.
 15. González V, Gutiérrez F, Gavira R, Viña MM, Morena MT, Gázquez R. Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp*. 2013;37(6):434-440.
 16. Olivera-Fernandez, R.; Fernandez-Ribeiro, F.; Pineiro-Corrales, G., Crespo-Diz, C..Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp*. 2014;38 (6):475-481.
 17. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D (2005) Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:296-300.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Nicieza-García ML, Salgueiro-Vázquez ME, Jimeno-Demuth FJ, Manso G.
• Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients.
• Farm Hosp. 2016;40(3):150-164.

• Nicieza-García ML, Salgueiro-Vázquez ME, Jimeno-Demuth FJ, Manso G. Criterios de Beers
• versus STOPP en pacientes mayores, polimedcados y residentes en la comunidad.
• Farm Hosp. 2016;40(3):150-164.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients

Criterios de Beers versus STOPP en pacientes mayores, polimedcados y residentes en la comunidad

María Luisa Nicieza-García¹, María Esther Salgueiro-Vázquez²,
Francisco José Jimeno-Demuth² and Gloria Manso²

¹Primary Care Pharmacy Unit. Hospital Carmen y Severo Ochoa, Asturias. ²Department of Medicine. Pharmacology Unit. Universidad de Oviedo, Asturias. Spain.

Abstract

Objective: To assess potentially inappropriate prescribing (PIP) using Beers (2012 version) and STOPP (2008 version) criteria in polypharmacy, community-dwelling, older patients.

Methods: From the information collected in the invoicing data of the prescriptions and the electronic medical records, a sample was selected of 223 ≥ 65-year-old patients who were taking simultaneously 10 or more drugs per day. Beers and STOPP criteria were separately applied, and the results obtained with the two methods were compared.

Results: A total of 141 (63.2%) patients presented at least one Beers criterion. The two most frequently observed Beers criteria independent of diagnosis were the use of benzodiazepines and the use of non-COX-2-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. With regard to Beers criteria considering diagnosis, the most frequent were the use of anticholinergic drugs in patients with lower urinary tract symptoms or benign prostatic hyperplasia, and the use of benzodiazepines, antipsychotics, zolpidem or H₂-antihistamines, in patients with dementia or cognitive impairment. A total of 165 (73.9%) patients had at least one PIP according to the STOPP criteria. Duplicate drug classes and long-term use of long-acting benzodiazepines were the two most frequent STOPP criteria.

Discussion: Our study identified a high frequency of PIP in poly-medicated community-dwelling older patients. Simultaneous

Resumen

Objetivo: Evaluar la prescripción potencialmente inapropiada (PPI) mediante la aplicación de los criterios Beers (versión 2012) y STOPP (versión 2008) en pacientes mayores, polimedcados y residentes en la comunidad.

Métodos: A partir de la información recogida en los datos de facturación de recetas y de las historias clínicas electrónicas se seleccionó una muestra de 223 pacientes de 65 o más años, que tomaban simultáneamente 10 o más medicamentos/día. Se aplicaron separadamente los criterios de Beers y STOPP y se compararon los resultados obtenidos con ambos métodos.

Resultados: Un total de 141 pacientes (63,2%) presentaban al menos un criterio de Beers. Los dos criterios de Beers independientes del diagnóstico observados con más frecuencia fueron el uso de benzodiazepinas y el uso de antiinflamatorios no esteroideos no selectivos de ciclooxigenasa-2. Con respecto a los criterios de Beers considerando el diagnóstico, los más frecuentes fueron el uso de anticolinérgicos en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior o con hiperplasia benigna de próstata y el uso de benzodiazepinas, antipsicóticos, zolpidem o antihistamínicos H₂, en pacientes con demencia o deterioro cognitivo. Un total de 165 (73,9%) pacientes tenían al menos una PPI según los criterios STOPP. La duplicidad terapéutica y el uso prolongado de benzodiazepinas de vida media larga fueron los dos criterios STOPP más comunes.

Discusión: Nuestro estudio identificó una alta frecuencia de PPI en pacientes mayores, polimedcados y residentes en la comunidad. La aplicación simultánea de los criterios de Beers y STOPP

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gmanso@uniovi.es (Gloria Manso).

Recibido el 30 de julio de 2015; aceptado el 24 de febrero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.9706



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.

application of Beers and STOPP criteria represents a useful tool to improve prescribing in this population group.

KEYWORDS

Potentially inappropriate prescribing; Beers criteria; STOPP criteria; Polypharmacy

Farm Hosp. 2016;40(3):150-164

Contribution to Scientific Literature

Polypharmacy patients represent a population group prone to receiving potentially inappropriate prescriptions. Beers and STOPP Criteria are explicit methods to assess the suitability of pharmacological treatment. This study shows a frequent prescription of therapeutic duplication, benzodiazepines, and acetylsalicylic acid, without clear indication, as well as non-steroidal anti-inflammatory drugs, in polypharmacy >65-year-old patients.

Introduction

Medication prescription in older patients will often be a complex process, due to the fact that they will usually present multiple comorbidities. Moreover, changes in homeostasis, pharmacokinetics and pharmacodynamics derived of aging will render older patients more prone to suffer adverse reactions to medications, therefore increasing morbidity and the need for medical care¹.

Adverse reactions to medications represent around 7.2-16.8% of admissions of elderly patients in Internal Medicine Units²⁻⁴, and in many cases, a potentially inappropriate prescription (PIP) of medications is one of the factors leading to hospitalization⁵⁻⁸. This term refers to those situations where the risk to suffer adverse events is superior to clinical benefit, particularly when there are safer and/or more effective therapeutic alternative options. Moreover, the use of drugs with a frequency, duration or dose superior to their indication is also considered inappropriate, as well as the use of medications with a high risk of interactions, and therapeutic duplications. On the other hand, it is also inappropriate to omit the prescription of medications with a clearly demonstrated indication for specific situations⁹⁻¹¹.

Implicit and explicit methods have been developed for the assessment of PIP in older patients¹². Implicit methods are based on the clinical evaluation of patients and their medication, and the most widely used is the "Medication Appropriateness Index" (MAI) Method¹³. Explicit methods measure PIP by means pre-defined criteria based on evidence and expert consensus. Among these, Beers criteria¹⁴⁻¹⁷ and "Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment" (STOPP/START)^{18,19} criteria are the most widely used. Beers criteria were developed in U.S. in 1997¹⁴ and updated in 2003¹⁵, 2012¹⁶ and 2015¹⁷. In their 2012 update¹⁶, besides the review of molecules,

constituye una herramienta útil para mejorar la prescripción en este grupo de población.

PALABRAS CLAVE

Prescripción potencialmente inapropiada; Criterios Beers; Criterios STOPP; Polifarmacia

Farm Hosp. 2016;40(3):150-164

there was an addition of pharmacological groups, and information was included about the reasons upon which PIP criteria are based. The STOPP/START criteria¹⁸ were published in 2008 in Ireland, due to the limitations of extrapolating Beers criteria to the European setting, and the difficult application of the implicit methods; these have been updated in 2015¹⁹. The STOPP/START criteria have demonstrated high reliability among evaluators, and have been adapted to our setting^{20,21}. These criteria are focused on potential problems associated with drug treatment, in the setting of the comorbidities inherent to older patients, and they detect not only overprescription and PIP, but also treatment omissions^{22,23}.

With the aim to assess PIP in >65-year-old polypharmacy patients and understand its prevalence, we conducted an analysis of prescriptions and electronic clinical records, applying Beers criteria¹⁶ and STOPP criteria¹⁸, in the relevant Primary Care Records from the Healthcare Area II of the Principality of Asturias Health System (SESPA).

Method

A descriptive, transversal study was conducted on those prescriptions written at the health centres from the SESPA Healthcare Area II, for polypharmacy ≥65-year-old patients. In 2011, this Healthcare Area had a population of 28,808 inhabitants, and 8,117 (28%) of them were 65-year-old or older, according to the annual count of Individual Health Insurance Cards.

The study was conducted based on the information from: 1) invoicing data from the SESPA Pharmacy Department, and 2) electronic clinical records (OMI-AP). Based on the prescription invoice data, lists were drawn for drugs prescribed to ≥65-year-old patients, who were taking chronically 10 or more drugs/day during 6 or more consecutive months (from October, 2010 to March, 2011). Those drugs with topical administration were excluded from the drug count. For each pharmacological treatment, the lists included the name of the molecule, its brand name, the number of packages sold, and the date of invoicing. This information was analyzed and compared with the information from the electronic clinical history of those patients included in the study. For drug analysis, the national codes and the Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) Classification codes were manually added to the data matrix. Those medications that included combinations of 2 or more active substances were accounted as the number of active substances included.

In order to assess PIP, the following criteria were used: a) Beers criteria, independent of diagnosis (ID) and considering diagnosis (CD) (2012 version)¹⁶ and b) STOPP criteria (2008 version)¹⁸, adapted and translated into Spanish by Delgado Silveira *et al.*²⁰. The assessments applied for some of these criteria appear in table 1. In each of the analyzed cases, the presence of any of Beers criteria and STOPP criteria was studied. There was a calculation of the frequencies and percentages of each of the criteria analyzed. Comparisons were conducted through Chi-Square test, using the *IBM SPSS Statistics 22 Program*.

Results

The treatments for 223 patients in total were analyzed; 128 (57%) were female, with a median 78-year-old [range] age [65-96]. The median [range] of medications/day taken by the patients in the study was 12 [10-19] medications.

Beers Criteria

In total, 141 (63.2%) patients had at least one PIP according to total Beers criteria (Table 2). The median [range] of Beers criteria per patient observed was 1 [0-6]. Identified Beers criteria ID and CD are collected in Tables 3 and 4. The highest prevalence of Beers criteria was found in those drugs acting at the Central Nervous System level, followed by those used for pain management, and cardiovascular system drugs. Thus, in the Central Nervous System section, 110 (ID) and 48 (CD) patients had at least one Beers criterion; 35 patients presented some ID criterion associated with pain management, and in the cardiovascular system, 30 (ID) and 10 (CD) patients had at least one Beers criterion.

The 3 most frequent Beers Criteria ID (Table 3) were: 1) use of benzodiazepines (ID 5.5), 2) use of non-COX selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (ID 8.2), and 3) the use of alpha-1 adrenergic blockers in the cardiovascular system (ID 4.1). Regarding Beers Criteria

Table 1. Assessment applied for some of Beers and STOPP criteria

	Criterion	Definition
BEERS		
ID 6.5	Insulin (gradual demand)	Constant changes in insulin dosing regimen, without improvement in hyperglycemia and some occasional record of hypoglycemia.
CD 2.4	History of falls and fractures	Any fall or fracture recorded within the last 3 months or during the 6 months of follow-up.
CD 3.1	Chronic constipation	At least 1 constipation period requiring the use of laxatives.
CD 4.1	Chronic renal disease	GFR < 30 ml/min
STOPP		
A1	Digoxin at a long-term dose > 125mg/day with renal impairment (increase in the risk of intoxication)	Renal failure: Estimated GFR < 50 ml/min
A2	Loop diuretics for dependent ankle oedemas, without clinical signs of heart failure (no evidence of their efficacy; support stockings are usually more adequate).	Extended to patients without diagnosis of decompensation due to hepatic cirrhosis, ascites, arterial hypertension, or severe disease.
B12	SSRI with a history of clinically significant hyponatraemia (< 130mmol/l non-iatrogenic in the previous 2 months).	Hyponatraemia: Na ⁺ < 130 mmol/l, in the previous 2 months.
E2	NSAID with moderate-severe hypertension	In ≥ 1 arterial hypertension measurement.
E4	Long-term use of NSAID (> 3 months) for relief of mild articular pain in osteoarthritis.	Excluding topical NSAID.
E6	NSAID with chronic renal failure (risk of renal function deterioration).	Renal failure: Estimated GFR < 50 ml/min.
J	Any regular prescription of two drugs within the same class: two opiates, NSAID, SSRI, loop diuretics, ACE inhibitors (monotherapy within one single class must be optimized before considering switch to another drug class). This excludes duplicate prescriptions of drugs that can be needed on demand: inhaled beta ₂ agonists (long and short-acting) for COPD and asthma, or opiates for management of breakthrough pain.	Duplicate medications: molecules included in the same pharmacological subgroup (third level in the ATC Classification). Two concurrent antiaggregant drugs during > 1 year.

GFR: glomerular filtration rate; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; ACE inhibitors: angiotensin converting enzyme inhibitors; ATC: anatomical-therapeutical-chemical; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2. Distribution of the criteria observed in the analyzed sample

Criteria	Beers		STOPP		Beers vs STOPP p (χ^2)
	n	%	n	%	
None	82	36.8	58	26.1	<0.05
Some	141	63.2	165	73.9	
1	71	31.8	77	34.5	0.61
2	37	16.6	33	14.8	0.70
3	19	8.5	34	15.2	<0.05
4-6	14	6.3	21	9.4	0.29
Patients, total	223	100	223	100	

Table 3. Identified Beers Criteria Independent of Diagnosis (ID)

Beers criteria (ID)	Patients [n=223]	
	n	%
ID 5 CENTRAL NERVOUS SYSTEM	110	49.3
ID 5.5 Benzodiazepines		
<i>Lorazepam (41), Alprazolam (19), Clorazepate (10), Diazepam (9), Alprazolam + Clorazepate (2), Alprazolam + Flurazepam (2), Clorazepate + Lorazepam (1)</i>	84	
ID 5.2 First and Second Generation Antipsychotic Drugs		
<i>Quetiapine (5), Haloperidol (2), Risperidone (2), Aripiprazole (1), Olanzapine (1)</i>	11	
ID 5.8 Non-Benzodiazepine Hypnotics		
<i>Zolpidem (9)</i>	9	
ID 5.1 Tricyclic Antidepressants		
<i>Amitriptyline (4), Clomipramine (1), Doxepin (1)</i>	6	
ID 8 PAIN MANAGEMENT	35	15.7
ID 8.2 Selective Non-COX NSAID		
<i>Ibuprofen (14), Diclofenac (13), Meloxicam (3), Naproxen (1), Diclofenac + Ibuprofen (1), Diclofenac + Naproxen (1), Ibuprofen + Naproxen (1)</i>	34	
ID 8.3 Indomethacin	1	
ID 4 CARDIOVASCULAR SYSTEM	30	13.4
ID 4.1 Alpha-1 Blockers		
<i>Doxazosin (15), Doxazosin + Terazosin (1)</i>	16	
ID 4.3 Class Ia, Ic, III Antiarrhythmic Drugs		
<i>Amiodarone (8), Dronedarone (5)</i>	13	
ID 4.6 Spironolactone >25 mg/day	1	
ID 6 ENDOCRINE SYSTEM	3	1.3
ID 6.5 Insulin (gradual demand)	3	
ID 1 ANTICHOLINERGIC DRUGS	2	0.9
ID 1.1. First Generation Antihistamines		
<i>Hydroxyzine (2)</i>	2	

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs; COX: cyclooxygenase.

CD (Table 4), the three most frequently observed criteria were: 1) the use of inhaled anticholinergic drugs or strongly anticholinergic drugs, except for urinary antimuscarinic drugs with lower urinary tract symptoms or benign prostatic hyperplasia (CD 4.3), 2), the use of benzodiazepines,

antipsychotic drugs, zolpidem or H₂ antihistamines, in patients with dementia or cognitive deterioration (CD 2.3), and 3) selective serotonin reuptake inhibitors, benzodiazepines, zolpidem or antipsychotic drugs in patients with a history of falls and fractures (CD 2.4).

Table 4. Identified Beers Criteria Considering Diagnosis (CD)

Beers criteria (CD)	Patients [n = 223]	
	n	%
CD 2 CENTRAL NERVOUS SYSTEM	48	21.5
CD 2.3 Dementia and cognitive deterioration Benzodiazepines (13), Benzodiazepines + Antipsychotic Drugs (3), Antipsychotic Drugs (2), Zolpidem (2), H2 Antihistamines + Benzodiazepines (1)	21	
CD 2.4 History of falls and fractures Benzodiazepines (10), SSRI (3), Antipsychotic Drugs (1), Benzodiazepines + SSRI (1), Benzodiazepines + Antipsychotic Drugs (1), Benzodiazepines + Zolpidem (1), SSRI + Antipsychotic Drugs (1), Benzodiazepines + SSRI + Antipsychotic Drugs (1)	19	
CD 2.5 Insomnia Theophylline (5)	5	
CD 2.2 Delirium Benzodiazepines (3)	3	
CD 4 RENAL SYSTEM AND URINARY TRACT	27	12.1
CD 4.3 Lower Urinary Tract Symptoms; Benign Prostatic Hyperplasia Inhaled Anticholinergic Drugs (10), Antipsychotic Drugs (5), Paroxetine (4), Amitriptyline (1), Biperiden (1), Tizanidine (1), Inhaled Anticholinergic Drugs + Paroxetine (1)	23	
CD 4.4 Stress or Mixed Urinary Incontinence Doxazosin (4)	4	
CD 1 CARDIOVASCULAR SYSTEM	10	4.4
CD1.1 Heart Failure NSAID (6), NSAID + Dronedarone (1)	7	
CD 1.2 Syncope Doxazosin (1), Doxazosin + Galantamine (1), Doxazosin + Terazosin (1)	3	
CD 3 GI SYSTEM	6	2.7
CD 3.1 Chronic Constipation Solifenacin (1), Diltiazem (1), Tizanidine (1), Risperidone (1), Solifenacin + Trosipium (1), Quetiapine + Solifenacin (1)	6	

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; NSAID: non-steroid anti-inflammatory drugs.

STOPP Criteria

Out of all the patients analyzed, 165 (73.9%) had at least one PIP according to STOPP criteria (Table 2). The median [range] of STOPP criteria observed was 1 [0-6]. The drugs involved affected more frequently the cardiovascular and musculoskeletal system, and the central nervous system (Table 5). Therapeutic duplication, long-term use of benzodiazepines with long half-life, and the use of acetylsalicylic acid at doses > 150mg/day were the 3 STOPP criteria most frequently observed. The most frequent duplications were associated with the use of antiaggregant drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, benzodiazepines, and antidepressants.

Discussion

The prevalence of PIP observed in our study, by applying both STOPP and Beers criteria, was high compared with some previous publications^{21,23-28}. However, the

number of medications received seems to be directly related with PIP frequency²⁹. This is probably the reason why PIP rates are usually superior in hospitalized patients^{21,30-33} vs. patients seen by Primary Care^{21,24,34}. Our study is focused on the analysis of PIP in patients with a high polypharmacy level, with 12 [10-19] medications/day, which might explain the high prevalence observed.

Moreover, we have detected PIP most frequently when applying STOPP criteria than Beers criteria, which coincides with a great part of previous observations^{23,35,36}. Thus, an European study published in 2011³⁷, which analyzed PIP in hospitals located in Switzerland, Spain, Belgium, Italy, Czech Republic and Ireland, found in all countries a higher number of PIP with STOPP criteria than with Beers criteria. Subsequently, Blanco-Reina et al.³⁴ have analyzed PIP in outpatients, using Beers criteria (2003 version), STOPP criteria, and Beers criteria (2012 version); the PIP rates observed were 24.3%, 35.4% and 44%, respectively. However, our study, whe-

Table 5. STOPP criteria identified with a ≤6 frequency

STOPP criteria	Patients [n=223]	
	n	%
A Cardiovascular		
13 ASA with no history of ischemic cardiopathy, cerebrovascular condition or peripheral arterial disease, or arterial occlusive disease (not indicated).	30	13.5
12 ASA at doses > 150mg per day (increase in the risk of bleeding, without evidence of higher efficacy).	22	9.9
2 Loop diuretics for dependent ankle oedema, without clinical signs of heart failure (no evidence of their efficacy; support stockings are usually more adequate).	10	4.5
17 ASA, clopidogrel, dipyridamole, warfarin or acenocoumarol with a concurrent bleeding disorder (high risk of bleeding).	6	2.7
5 Non-cardioselective beta-blockers with COPD (risk of bronchospasm).	6	2.7
B Central Nervous System and Psychotropic Drugs		
7 Prolonged use (> 1 month) of long-acting benzodiazepines (chlordiazepoxide, flurazepam, nitrazepam, clorazepate) or benzodiazepines with long-acting metabolites (diazepam) (risk of prolonged sedation, confusion, balance disorders, falls).	54	24.2
E Musculoskeletal System		
4 Long-term use of NSAID (> 3 months) for relief of mild articular pain in osteoarthritis.	23	10.3
6 NSAID with chronic renal failure (risk of renal function deterioration).	10	4.4
3 NSAID with heart failure (risk of worsening heart failure).	7	3.1
H Drugs that adversely affect fallers (1 or more falls during the past 3 months).		
1 Benzodiazepines (sedatives, they can reduce sensorium, there is balance deterioration).	14	6.3
5 Long-term opiates in those with recurrent falls (risk of somnolence, postural hypotension, vertigo).	12	5.4
I Analgesic Drugs		
3 Long-term opiates in those with dementia, except when indicated for palliative care or management of moderate/ severe pain syndrome (risk of worsening cognitive deterioration).	7	3.1
J Duplicate Drug Classes		
Any regular prescription of two drugs within the same class: two concurrent opiates, NSAID, SSRI, loop diuretics, ACE inhibitors (monotherapy within one single class must be optimized before considering switch to another drug class). This excludes duplicate prescriptions of drugs that can be needed on demand: inhaled beta ₂ agonists (long and short-acting) for COPD and asthma, or opiates for management of breakthrough pain.	58	26

ASA: acetylsalicylic acid; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; ACE inhibitors: angiotensin converting enzyme inhibitors; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

re the 2012 version of Beers criteria was used, detected higher PIP rates than with STOPP criteria. In our opinion, these differences could be based on differences in the sample of patients analyzed. Specifically, patients in our study were taking at least 10 medications/day, while in the study by Blanco-Reina *et al.*³⁴, the mean number of medications was 4.5 ± 2.9 . This also coincides with the fact that the STOPP criteria most frequently observed in our study was medication duplication, while in the study by Blanco-Reina *et al.*³⁴ this was the 5th most frequent STOPP criteria.

The three pharmacological groups mostly associated with PIP in our study were benzodiazepines, antiaggregant drugs, and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

By applying the STOPP criteria we found, similarly to some previous studies^{24,27}, a high PIP with drugs involving the cardiovascular system, followed by those involving the central nervous system; while when applying Beers criteria, we observed that the first place was for PIP of drugs involving the central nervous system, maybe because these criteria include, besides the prescription of long-acting benzodiazepines, also the prescription of intermediate or short-acting benzodiazepines, which can cause adverse reactions such as falls, fractures, and cognitive deterioration in elderly patients³⁸. The second cause of PIP, according to Beers criteria ID, was the use of non-COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, which coincides with other studies^{28,31}. The pro-

longed use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic mild pain in osteoarthritis was also present to a high rate in the STOPP Criteria, coinciding with previous studies^{24,39}. Besides, acetylsalicylic acid was involved as the third most frequent STOPP criteria due to excessive use, thus confirming the variability in antiaggregant treatments for primary and secondary cardiovascular prevention.

Collecting the prescription invoicing data confirmed through OMI-AP electronic clinical records has allowed us to conduct an in-depth study of PIP frequency, and to offer reliable information about patients' chronic treatment. However, our study presents the limitation of the insufficient completion of some clinical records, which made it difficult to identify some criteria. Another limitation was the lack of real assessment of the clinical signs of patients, in order to evaluate, for example, the presence of oedemas or the intensity of articular pain in osteoarthritis.

In 2015, while this study was being conducted, new updates were published for Beers criteria¹⁷ and STOPP/START criteria¹⁹. If we had applied these new versions, our results might have been different, maybe with an even higher PIP rate detected through both criteria.

In conclusion, we have observed there is a high prevalence of PIP in highly polypharmacy older patients, detected both with Beers criteria and STOPP criteria. The most frequent causes for PIP were therapeutic duplications, as well as the conditions of use for benzodiazepines, antiaggregant drugs, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In our opinion, the simultaneous application of Beers and STOPP criteria represents a useful tool for PIP screening in polymedicated community-dwelling older patients.

Conflict of Interest

None.

Bibliography

- Gallagher PF, Bazry P, Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:113-21.
- Garijo B, de Abajo FJ, Castro MA, Lopo CR, Carcas A, Frías J. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clin Esp.* 1991;188:7-12.
- Alcalde Tirado P, Dapena Díaz MD, Nieto MD, Fontecha BJ. Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos medicamentosos. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2001;36:340-4.
- Alonso P, Otero MJ, Fernández M. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp.* 2002;26:77-89.
- Mannesse CK, Derx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000;29:35-9.
- Sinha U, Raha S, Wilkins E. Adverse drug reactions and hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000;29:551-2.
- Martín Martínez MA, Carmona R, Escortell E, Rico M, Sarría A. Factores asociados a reingresos hospitalarios en pacientes de edad avanzada. *Aten Primaria.* 2011;43:117-24.
- García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Aguilar-Guisad M, Ramírez-Duque N, González MA, et al. Incidencia y características clínicas de los pacientes con pluripatología ingresados en una unidad de medicina interna. *Med Clin (Barc).* 2005;125:5-9.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: neither too much nor too little. *JAMA.* 1999;282:113-5.
- Gavilán E, Villafaina A. Polimedición y Salud. Estrategias para la adecuación terapéutica. Consejería de Sanidad y Dependencia. Junta de Extremadura; 2011.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. 2012 [citado 30-04-2015]; Disponible en: http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
- Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?. *Lancet.* 2007;370:173-84.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1045-51.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151:1825-32.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716-24.
- The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:616-31.
- By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227-46.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72-83.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44:213-8.
- Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquín B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44:273-9.
- Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Cruz-Jentoft AJ. [Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50:89-96.
- Dimitrow MS, Airaksinen MSA, Kivelä S-L, Lyles A, Leikola SNS. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1521-30.
- Conejos Miquel MD, Sánchez Cuervo M, Delgado Silveira E, Sevilla Machuca I, González-Blazquez S, Montero Erasquin B, et al. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health. *Eur Geriatr Med.* 2010;1:9-14.
- Mera F, Mestre D, Almeda J, Ferrer A, Formiga F, Rojas S, et al. Paciente anciano y medicación crónica inapropiada en la comunidad ¿somos conscientes de ello?. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46:125-30.
- Sotoca Momblona JM, Anglada Martínez H, Molas Ferrer G, Fontanals Martínez S, Rovira Illamola M, Sebastián Montal L. Aplicación de los nuevos criterios de prescripción inadecuada STOPP-START a pacientes geriátricos institucionalizados. *FAP.* 2011;9:2-7.

26. Molina López T, Caraballo Camacho M de la O, Palma Morgado D, López Rubio S, Domínguez Camacho JC, Morales Serna JC. Prevalencia de polimedización y riesgo vascular en la población mayor de 65 años. *Aten Primaria*. 2012;44:216-22.
27. Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Prescripción potencialmente inapropiada en mayores de 65 años en un centro de salud de atención primaria. *Aten Primaria*. 2014;46:290-7.
28. Nishtala PS, Bagge ML, Campbell AJ, Tordoff JM. Potentially inappropriate medicines in a cohort of community-dwelling older people in New Zealand. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14:89-93.
29. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, López-Soto A, Fernández-Moyano A, *et al*. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: a comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med*. 2014 ;25:710-6.
30. Lang PO, Hasso Y, Dramé M, Vogt-Ferrier N, Prudent M, Gold G, *et al*. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age Ageing*. 2010;39:373-81.
31. Hudhra K, García-Caballeros M, Jucja B, Casado-Fernández E, Espigares-Rodríguez E, Bueno-Cavanillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:596-603.
32. Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, *et al*. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing*. 2014;43:767-73.
33. GalánRetamal C, GarridoFernández R, FernándezEspínola S, Ruiz Serrato A, García Ordóñez MA, Padilla Marín V. [Prevalence of potentially inappropriate medication in hospitalized elderly patients by using explicit criteria]. *Farm Hosp*. 2014;38:305-16.
34. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria: enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1217-23.
35. ÚbedaÚbeda A, Ferrándiz L, Maicas N, Gomez C, Bonet M, Peris JE. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. *Pharm Pract (Granada)*. 2012;10:83-91.
36. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008;37:673-9.
37. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, Mádlóvá P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'Mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J ClinPharmacol*. 2011; 67:1175-88.
38. Marcum ZA, Hanlon JT. Commentary on the new American Geriatric Society Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:151-9.
39. Candela Marroquín E, Mateos Iglesias N, Palomo Cobos L. Adecuación de la prescripción farmacéutica en personas de 65 años o más en centros de salud docentes de Cáceres. *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86:419-34.

Aportación a la literatura científica

Los pacientes polimedificados constituyen una población proclive a sufrir prescripciones potencialmente inapropiadas. Los criterios de Beers y STOPP son métodos explícitos para evaluar la idoneidad del tratamiento farmacológico. Este estudio pone de manifiesto una frecuente prescripción de duplicidades terapéuticas, benzodiazepinas, ácido acetil salicílico, sin una clara indicación, y antiinflamatorios no esteroideos, en pacientes polimedificados mayores de 65 años.

Introducción

La prescripción de medicamentos en los pacientes mayores suele ser un proceso complejo debido a que habitualmente presentan múltiples comorbilidades. Además los cambios en la homeostasis, farmacocinética y farmacodinamia derivados del envejecimiento, hacen a las personas mayores más proclives a sufrir reacciones adversas a medicamentos, lo que incrementa la morbilidad y, por tanto, la necesidad de asistencia sanitaria¹.

Las reacciones adversas a medicamentos suponen entre un 7,2-16,8% de ingresos de pacientes mayores en los Servicios de Medicina Interna²⁻⁴, siendo, en muchos casos, la prescripción potencialmente inapropiada (PPI) de medicamentos, uno de los factores responsables⁵⁻⁸.

Este término hace referencia a las situaciones en las que el riesgo de sufrir efectos adversos es superior al beneficio clínico, especialmente cuando hay alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces. Además, se considera inapropiado el uso de fármacos con una frecuencia, duración o dosis superior a la indicada, el uso de medicamentos con elevado riesgo de interacciones y las duplicidades terapéuticas. En el otro extremo, se considera inapropiada la omisión de la prescripción de medicamentos que claramente tienen demostrada su indicación en determinadas situaciones⁹⁻¹¹.

Para la evaluación de la PPI en pacientes mayores se han desarrollado métodos implícitos y explícitos¹². Los métodos implícitos parten de la evaluación clínica del paciente y su medicación, siendo el método "Medication Appropriateness Index" (MAI) el más utilizado¹³. Los métodos explícitos miden la PPI en base a criterios predefinidos basados en la evidencia y en consensos de expertos. De ellos, los de uso más extendido son los criterios de Beers¹⁴⁻¹⁷ y los criterios "Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment" (STOPP/START)^{18,19}. Los criterios de Beers se desarrollaron en EEUU en 1997¹⁴ y se actualizaron en 2003¹⁵, 2012¹⁶ y 2015¹⁷. En la actualización de 2012¹⁶, además de la revisión de los principios activos, se añadieron grupos farmacológicos y se incluyó información sobre las razones en las que se basa el criterio de PPI. Los criterios STOPP/START¹⁸ se publicaron en 2008

en Irlanda, debido a las limitaciones de la extrapolación de los criterios de Beers al entorno europeo y a la difícil aplicabilidad de los métodos implícitos, y se han actualizado en 2015¹⁹. Los criterios STOPP/START han demostrado una elevada fiabilidad entre evaluadores y han sido adaptados a nuestro medio^{20,21}. Estos criterios se centran en problemas potenciales asociados al tratamiento con medicamentos, en un contexto de la comorbilidad propia de los pacientes mayores, y detectan, no sólo sobreprescripción y PPI, sino también omisiones de tratamientos^{22,23}.

Con el fin de evaluar la PPI en pacientes polimedicados mayores de 65 años y conocer su prevalencia, realizamos un análisis de las prescripciones y las historias clínicas electrónicas, aplicando los criterios de Beers¹⁶ y los criterios STOPP¹⁸, en los registros correspondientes

de atención primaria del Área Sanitaria II del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA).

Método

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, de las prescripciones realizadas en los centros de salud del Área Sanitaria II del SESPA, a pacientes polimedicados de 65 o más años de edad. En el año 2011 este Área Sanitaria contaba con una población de 28.808 habitantes, de los cuales 8.117 (28%) tenían 65 o más años, de acuerdo con los datos del corte anual de Tarjeta Sanitaria Individual.

El estudio se realizó a partir de la información contenida en: 1) los datos de facturación del Servicio de Farmacia del SESPA y 2) la historia clínica electrónica (OMI-

Tabla 1. Valoraciones aplicadas en algunos de los criterios de Beers y STOPP

	Criterio	Definición
BEERS		
ID 6.5	Insulina (demanda escalonada)	Cambios constantes en la pauta de insulina, sin una mejora de la hiperglucemia y algún registro ocasional de hipoglucemia
CD 2.4	Historia de caídas y fracturas	Alguna caída o fractura registrada en los 3 últimos meses o durante los 6 meses de seguimiento
CD 3.1	Estreñimiento crónico	Al menos 1 periodo de estreñimiento que requiriera el uso de laxantes
CD 4.1	Enfermedad renal crónica	TFG < 30 ml/min
STOPP		
A1	Digoxina a dosis superiores a 125 µg/día a largo plazo con insuficiencia renal (aumento del riesgo de intoxicación)	Insuficiencia renal: TFG estimada < 50 ml/min
A2	Diuréticos del asa para los edemas maleolares aislados, sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca (no hay evidencia de su eficacia; las medias compresivas son normalmente más apropiadas)	Ampliado a pacientes sin diagnóstico de descompensación por cirrosis hepática, ascitis, hipertensión arterial o enfermedad grave
B12	ISRS con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (inferior a 130 mmol/l no iatrogénica en los 2 meses anteriores)	Hiponatremia: Na ⁺ < 130 mmol/l, en los 2 meses anteriores
E2	AINE con hipertensión moderada-grave	En ≥ 1 determinación de la presión arterial
E4	Uso prolongado de AINE (> 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis	AINE tópicos, excluidos
E6	AINE con insuficiencia renal crónica (riesgo de deterioro de la función renal)	Insuficiencia renal: TFG estimada < 50 ml/min
J	Cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase; dos opiáceos, AINE, ISRS, diuréticos de asa, IECA simultáneos (debe optimizarse la monoterapia dentro de una sola clase antes de considerar el cambio a otra clase de fármaco). Se excluyen las prescripciones duplicadas de fármacos que pueden precisarse a demanda; agonistas beta ₂ inhalados (de larga y corta duración) para el EPOC o el asma, u opiáceos para el manejo del dolor irruptivo	Medicamentos duplicados: principios activos incluidos en el mismo subgrupo farmacológico (tercer nivel de la Clasificación ATC) Dos antiagregantes simultáneamente durante > 1 año

TFG: filtración glomerular total; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ATC: anatomo-terapéutica-química; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

AP). A partir de los datos de facturación de recetas, se extrajeron los listados de fármacos prescritos a pacientes de 65 o más años, que tomaban crónicamente 10 o más fármacos/día durante 6 o más meses consecutivos (desde octubre de 2010 a marzo de 2011). En el recuento de los fármacos prescritos se excluyeron los administrados por vía tópica. Para cada tratamiento farmacológico, los listados incluían el nombre del principio activo, el nombre comercial, el número de envases vendidos y la fecha de facturación. Esta información se analizó y comparó con la información incluida en la historia clínica electrónica de los pacientes incluidos en el estudio. Para el análisis de los fármacos, los códigos nacionales y los códigos de la Clasificación Anatómico-Terapéutica-Química (ATC) se añadieron manualmente a la matriz de datos. Los medicamentos que incluían combinaciones de 2 o más principios activos se contabilizaron como el número de principios activos incluidos.

Para evaluar la PPI se utilizaron: a) los criterios de Beers, independientes del diagnóstico (ID) y considerando el diagnóstico (CD) (versión 2012)¹⁶ y b) los criterios STOPP (versión 2008)¹⁸, adaptados y traducidos al castellano por Delgado Silveira *et al.*²⁰. Las valoraciones aplicadas para algunos de estos criterios se recogen en las tabla 1. En cada uno de los casos analizados se estudió la presencia de alguno de los criterios de Beers y de los criterios STOPP. Se calcularon frecuencias y porcentajes de cada uno de los criterios analizados. Las comparaciones se llevaron a cabo mediante el cálculo de la Chi-cuadrado, utilizando el programa *IBM SPSS Statistics 22*.

Resultados

Los tratamientos de un total de 223 pacientes, 128 (57%) de ellos mujeres, con una mediana [rango] de edad de 78 [65-96] años, fueron analizados. La mediana [rango] de medicamentos/día que tomaban los pacientes del estudio era 12 [10-19] medicamentos.

Criterios de Beers

Un total de 141 (63,2%) pacientes, tenían al menos una PPI según el total de criterios de Beers (Tabla 2). La

mediana [rango] de criterios de Beers por paciente observada fue de 1 [0-6]. Los criterios de Beers ID y CD identificados se recogen en las tablas 3 y 4. La mayor prevalencia de criterios de Beers se encontró en los fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central, seguidos de los utilizados en el manejo del dolor y de los fármacos del sistema cardiovascular. Así, en el apartado del sistema nervioso central, 110 (ID) y 48 (CD) pacientes tenían al menos un criterio de Beers; 35 pacientes presentaban algún criterio ID relativo al manejo del dolor y en el sistema cardiovascular, 30 (ID) y 10 (CD) pacientes tenían al menos un criterio de Beers.

Los 3 criterios de Beers ID más frecuentes (Tabla 3) fueron: 1) el uso de benzodiazepinas (ID 5.5), 2) el uso de antiinflamatorios no esteroideos no selectivos de ciclooxigenasa-2 (AINE no-COX selectivos) (ID 8.2) y 3) el uso de bloqueadores alfa-1 adrenérgicos en el sistema cardiovascular (ID 4.1). Por lo que se refiere a los criterios de Beers CD (Tabla 4), los tres criterios observados con más frecuencia fueron: 1) el uso de anticolinérgicos inhalados o de fármacos fuertemente anticolinérgicos, excepto antimuscarínicos urinarios, con síntomas del tracto urinario inferior o con hiperplasia benigna de próstata (CD 4.3), 2) el uso de benzodiazepinas, antipsicóticos, zolpidem o antihistamínicos H₂, en pacientes con demencia o deterioro cognitivo (CD 2.3) y 3) los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, benzodiazepinas, zolpidem o antipsicóticos en pacientes con historial de caídas y fracturas (CD 2.4).

Criterios STOPP

Del total de pacientes analizados, 165 (73,9%), tenían al menos una PPI de acuerdo con los criterios STOPP (Tabla 2). La mediana [rango] de los criterios STOPP observada fue 1 [0-6]. Los fármacos implicados afectaban con más frecuencia a los sistemas: cardiovascular, sistema nervioso central y musculo-esquelético (Tabla 5). La duplicidad terapéutica, el uso prolongado de benzodiazepinas de vida media larga y el uso de ácido acetilsalicílico en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular fueron los tres criterios STOPP observados con más frecuencia. Aunque con menos frecuencia,

Tabla 2. Distribución de los criterios observados en la muestra analizada

Criterios	Beers		STOPP		Beers vs STOPP p (χ^2)
	n	%	n	%	
Ninguno	82	36,8	58	26,1	<0,05
Alguno	141	63,2	165	73,9	
1	71	31,8	77	34,5	0,61
2	37	16,6	33	14,8	0,70
3	19	8,5	34	15,2	<0,05
4-6	14	6,3	21	9,4	0,29
Pacientes, total	223	100	223	100	

Tabla 3. Criterios de Beers Independientes del Diagnóstico (ID) identificados

Criterios de Beers (ID)	Pacientes [n=223]	
	n	%
ID 5 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	110	49,3
ID 5.5 Benzodiazepinas		
<i>Lorazepam (41), Alprazolam (19), Clorazepato (10), Diazepam (9), Alprazolam + Clorazepato (2), Alprazolam + Flurazepam (2), Clorazepato + Lorazepam (1)</i>	84	
ID 5.2 Antipsicóticos de primera y segunda generación		
<i>Quetiapina (5), Haloperidol (2), Risperidona (2), Aripiprazol (1), Olanzapina (1)</i>	11	
ID 5.8 Hipnóticos no-benzodiazepínicos		
<i>Zolpidem (9)</i>	9	
ID 5.1 Antidepresivos tricíclicos		
<i>Amitriptilina (4), Cloimipramina (1), Doxepina (1)</i>	6	
ID 8 MANEJO DEL DOLOR	35	15,7
ID 8.2 AINE no-COX selectivos		
<i>Ibuprofeno (14), Diclofenaco (13), Meloxicam (3), Naproxeno (1), Diclofenaco + Ibuprofeno (1), Diclofenaco + Naproxeno (1), Ibuprofeno + Naproxeno (1)</i>	34	
ID 8.3 Indometacina	1	
ID 4 SISTEMA CARDIOVASCULAR	30	13,4
ID 4.1 Bloqueantes alfa-1		
<i>Doxazosina (15), Doxazosina + Terazosina (1)</i>	16	
ID 4.3 Antiarrítmicos clase Ia, Ic, III		
<i>Amiodarona (8), Dronedarona (5)</i>	13	
ID 4.6 Espironolactona > 25 mg/día	1	
ID 6 SISTEMA ENDOCRINO	3	1,3
ID 6.5 Insulina (demanda escalonada)	3	
ID 1 ANTICOLINÉRGICOS	2	0,9
ID 1.1. Antihistamínicos de primera generación		
<i>Hidroxizina (2)</i>	2	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX: ciclooxigenasa.

también se observó el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos para el dolor articular leve en la artrosis y el uso de ácido acetilsalicílico a dosis superiores a 150 mg/día. Las duplicidades más frecuentes se asociaban a la utilización de antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas y antidepresivos.

Discusión

La prevalencia de PPI observada en nuestro estudio, al aplicar tanto los criterios STOPP como los de Beers, fue alta, comparada con algunas publicaciones previas^{21,23-28}. Sin embargo, el número de medicamentos recibidos parece estar en relación directa con la frecuencia de PPI²⁹. Probablemente por ello, los porcentajes de PPI suelen ser superiores en pacientes hospitalizados^{21,30-33} que en los atendidos en atención primaria^{21,24,34}. Nuestro estudio se centra en el análisis de PPI en pacientes con un alto nivel de polimedición, 12 [10-19] medicamentos/día, lo que puede explicar la alta prevalencia observada.

Además, detectamos PPI con más frecuencia al aplicar los criterios STOPP que los de Beers, lo que concuerda con gran parte de las observaciones previas^{23,35,36}. Así, un estudio europeo publicado en 2011³⁷, que analizó PPI en hospitales de Suiza, España, Bélgica, Italia, República Checa e Irlanda, encontró en todos los países una mayor PPI con los criterios STOPP, que con los Beers. Posteriormente, Blanco-Reina *et al.*³⁴ han analizado PPI en pacientes ambulatorios utilizando los criterios de Beers (versión 2003), criterios STOPP y criterios de Beers (versión 2012) observando porcentajes de PPI de 24.3%, 35.4% y 44%, respectivamente. Sin embargo, nuestro estudio, en el que se utilizó la versión 2012 de los criterios de Beers detecta mayores porcentajes de PPI con los criterios STOPP. En nuestra opinión, estas diferencias podrían estar basadas en diferencias en la muestra de pacientes analizados. En concreto, en nuestro estudio, los pacientes tomaban un mínimo de 10 medicamentos/día, mientras que en el estudio de Blanco-Reina *et al.*³⁴, la media de medicamentos era de 4,5±2,9. Esto concuerda también con el hecho

Tabla 4. Criterios de Beers Considerando el Diagnóstico (CD) identificados

Criterios de Beers (CD)	Pacientes [n = 223]	
	n	%
CD 2 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	48	21,5
CD 2.3 Demencia y deterioro cognitivo <i>Benzodiazepinas (13), Benzodiazepinas + Antipsicóticos (3), Antipsicóticos (2), Zolpidem (2), Antihistamínicos H2 + Benzodiazepinas (1)</i>	21	
CD 2.4 Historia de caídas y fracturas <i>Benzodiazepinas (10), ISRS (3), Antipsicóticos (1), Benzodiazepinas + ISRS (1), Benzodiazepinas + Antipsicóticos (1), Benzodiazepinas + Zolpidem (1), ISRS + Antipsicóticos (1), Benzodiazepinas + ISRS + Antipsicóticos (1)</i>	19	
CD 2.5 Insomnio <i>Teofilina (5)</i>	5	
CD 2.2 Delirio <i>Benzodiazepinas (3)</i>	3	
CD 4 SISTEMA RENAL Y TRACTO URINARIO	27	12,1
CD 4.3 Síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia benigna de próstata <i>Anticolinérgicos inhalados (10), Antipsicóticos (5), Paroxetina (4), Amitriptilina (1), Biperideno (1), Tizanidina (1), Anticolinérgicos inhalados + Paroxetina (1)</i>	23	
CD 4.4 Incontinencia urinaria por estrés o mixta <i>Doxazosina (4)</i>	4	
CD 1 SISTEMA CARDIOVASCULAR	10	4,4
CD 1.1 Insuficiencia cardíaca <i>AINE (6), AINE + Dronedarona (1)</i>	7	
CD 1.2 Síncope <i>Doxazosina (1), Doxazosina + Galantamina (1), Doxazosina + Terazosina (1)</i>	3	
CD 3 SISTEMA GASTROINTESTINAL	6	2,7
CD 3.1 Estreñimiento crónico <i>Solifenacina (1), Diltiazem (1), Tizanidina (1), Risperidona (1), Solifenacina + Trospio (1), Quetiapina + Solifenacina (1)</i>	6	

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

de que el criterio STOPP observado con más frecuencia en nuestro estudio fue la duplicidad de medicamentos, que sin embargo en el estudio de Blanco-Reina *et al.*³⁴ aparecía como el quinto criterio STOPP más frecuente.

Los tres grupos farmacológicos mayoritariamente relacionados con PPI en nuestro estudio, fueron las benzodiazepinas, los antiagregantes y los antiinflamatorios no esteroideos. Al aplicar los criterios STOPP encontramos, igual que algunos estudios previos^{24,27} una elevada PPI de fármacos que afectan al sistema cardiovascular, seguida de los que afectan al sistema nervioso central, mientras que al aplicar los criterios de Beers observamos en primer lugar una PPI de fármacos que afectan al sistema nervioso central, quizás debido a que estos criterios incluyen, además de la prescripción de benzodiazepinas de acción larga, la de benzodiazepinas de acción intermedia o corta, que pueden provocar reacciones adversas como caídas, fracturas y deterioro cognitivo en los pacientes mayores³⁸. La segunda causa de PPI, de acuerdo con los criterios de Beers ID, fue el uso de antiinflamatorios no esteroideos no

selectivos de ciclooxigenasa-2, lo que coincide con otros estudios^{28,31}. El uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos para el dolor crónico leve en la artrosis se presentó también en los criterios STOPP en una elevada proporción, coincidiendo con estudios previos^{24,39}. Además, el ácido acetilsalicílico apareció implicado como el tercer criterio STOPP más frecuente por sobreutilización, confirmando la variabilidad en los tratamientos antiagregantes en prevención cardiovascular primaria y secundaria.

Recoger los datos de facturación de recetas contrastados con los datos de la historia clínica informatizada OMI-AP, nos ha permitido realizar un análisis en profundidad de la frecuencia de PPI y ofrecer una información fiable del tratamiento ambulatorio crónico del paciente. Sin embargo, nuestro estudio cuenta con la limitación de la insuficiente cumplimentación de algunas historias clínicas, que dificultó la identificación de algunos criterios. Otra limitación fue la falta de valoración real de la clínica del paciente para objetivar, por ejemplo, la presencia de edemas o la intensidad del dolor articular en la artrosis.

Tabla 5. Criterios STOPP identificados, con una frecuencia ≤ 6

Criterios STOPP	Pacientes [n=223]	
	n	%
A Cardiovascular		
13 AAS sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o un antecedente oclusivo arterial (no indicado)	30	13,5
12 AAS a dosis > 150 mg/día (aumento del riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia)	22	9,9
2 Diuréticos del asa para los edemas maleolares aislados, sin signos clínicos de insuficiencia cardiaca (no hay evidencia de su eficacia; las medias compresivas son normalmente más apropiadas)	10	4,5
17 AAS, clopidogrel, dipyridamol, warfarina o acenocumarol con una enfermedad hemorrágica concurrente (alto riesgo de sangrado)	6	2,7
5 Bloqueadores beta no cardioselectivos en la EPOC (riesgo de broncoespasmo)	6	2,7
B Sistema Nervioso Central y psicofármacos		
7 Uso prolongado (más de 1 mes) de benzodiazepinas de vida media larga (clordiazepósido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción (diazepam) (riesgo de sedación prolongada, confusión, trastornos del equilibrio, caídas)	54	24,2
E Sistema Músculoesquelético		
4 Uso prolongado de AINE (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis	23	10,3
6 AINE con insuficiencia renal crónica (riesgo de deterioro de la función renal)	10	4,4
3 AINE con insuficiencia cardiaca (riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca)	7	3,1
H Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos 3 meses)		
1 Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el sensorio, deterioran el equilibrio)	14	6,3
5 Opiáceos a largo plazo en aquellos con caídas recurrentes (riesgo de somnolencia, hipotensión postural, vértigo)	12	5,4
I Analgésicos		
3 Opiáceos a largo plazo en la demencia, salvo cuando están indicados en cuidados paliativos o para el manejo de un síndrome doloroso moderado/grave (riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo)	7	3,1
J Clase de medicamento duplicada		
Cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase; dos opiáceos, AINE, ISRS, diuréticos de asa, IECA (debe optimizarse la monoterapia dentro de una sola clase antes de considerar el cambio a otra clase de fármaco). Se excluyen las prescripciones duplicadas de fármacos que pueden precisarse a demanda; agonistas beta ₂ inhalados (de larga y corta duración) para el EPOC o el asma, u opiáceos para el manejo del dolor irruptivo.	58	26

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En 2015, durante la realización de este estudio, se publicaron nuevas actualizaciones de los criterios de Beers¹⁷ y STOPP/START¹⁹. Si hubiésemos aplicado las nuevas versiones, nuestros resultados podrían ser diferentes, quizás con un porcentaje de PPI aún mayor, detectada con ambos criterios.

En conclusión, hemos observado una prevalencia alta de PPI en pacientes mayores altamente polimedcados, detectada tanto con los criterios Beers como con los criterios STOPP. Las duplicidades terapéuticas, así como las

condiciones de uso de benzodiazepinas, antiagregantes y antiinflamatorios no esteroideos fueron las causas más frecuentes de PPI. En nuestra opinión, la aplicación simultánea de los criterios Beers y STOPP constituye una herramienta de cribado útil de PPI en pacientes mayores polimedcados residentes en la comunidad.

Conflicto de interés

Ninguno

Bibliografía

- Gallagher PF, Bazry P, Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:113–21.
- Garijo B, de Abajo FJ, Castro MA, Lopo CR, Carcas A, Frías J. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clin Esp.* 1991;188:7–12.
- Alcalde Tirado P, Dapena Díaz MD, Nieto MD, Fontecha BJ. Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos medicamentosos. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2001;36:340–4.
- Alonso P, Otero MJ, Fernández M. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp.* 2002;26:77–89.
- Mannesse CK, Derckx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000;29:35–9.
- Sinha U, Raha S, Wilkins E. Adverse drug reactions and hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000;29:551–2.
- Martín Martínez MA, Carmona R, Escortell E, Rico M, Sarría A. Factores asociados a reingresos hospitalarios en pacientes de edad avanzada. *Aten Primaria.* 2011;43:117–24.
- García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Aguilar-Guisad M, Ramírez-Duque N, González MA, *et al.* Incidencia y características clínicas de los pacientes con pluripatología ingresados en una unidad de medicina interna. *Med Clin (Barc).* 2005;125:5–9.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: neither too much nor too little. *JAMA.* 1999;282:113–5.
- Gavilán E, Villafaina A. Polimedición y Salud. Estrategias para la adecuación terapéutica. Consejería de Sanidad y Dependencia. Junta de Extremadura; 2011.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. 2012 [citado 30-04-2015]; Disponible en: http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
- Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, *et al.* Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?. *Lancet.* 2007;370:173–84.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, *et al.* A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1045–51.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151:1825–32.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716–24.
- The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:616–31.
- By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227–46.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72–83.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44:213–8.
- Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquín B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44:273–9.
- Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, *et al.* Cruz-Jentoft AJ. [Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50:89–96.
- Dimitrow MS, Airaksinen MSA, Kivelä S-L, Lyles A, Leikola SNS. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1521–30.
- Conejos Miquel MD, Sánchez Cuervo M, Delgado Silveira E, Sevilla Machuca I, González-Blázquez S, Montero Erasquín B, *et al.* Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health. *Eur Geriatr Med.* 2010;1:9–14.
- Mera F, Mestre D, Almeda J, Ferrer A, Formiga F, Rojas S, *et al.* Paciente anciano y medicación crónica inapropiada en la comunidad ¿somos conscientes de ello?. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46:125–30.
- Sotoca Momblona JM, Anglada Martínez H, Molas Ferrer G, Fontanals Martínez S, Rovira Illamola M, Sebastián Montal L. Aplicación de los nuevos criterios de prescripción inadecuada STOPP-START a pacientes geriátricos institucionalizados. *FAP.* 2015;9:2–7.
- Molina López T, Caraballo Camacho M de la O, Palma Morgado D, López Rubio S, Domínguez Camacho JC, Morales Serna JC. Prevalencia de polimedición y riesgo vascular en la población mayor de 65 años. *Aten Primaria.* 2012;44:216–22.
- Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Prescripción potencialmente inapropiada en mayores de 65 años en un centro de salud de atención primaria. *Aten Primaria.* 2014;46:290–7.
- Nishtala PS, Bagge ML, Campbell AJ, Tordoff JM. Potentially inappropriate medicines in a cohort of community-dwelling older people in New Zealand. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14:89–93.
- San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, López-Soto A, Fernández-Moyano A, *et al.* Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: a comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med.* 2014;25:710–6.
- Lang PO, Hasso Y, Dramé M, Vogt-Ferrier N, Prudent M, Gold G, *et al.* Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age Ageing.* 2010;39:373–81.
- Hudhra K, García-Caballos M, Ujca B, Casado-Fernández E, Espigares-Rodríguez E, Bueno-Cavanillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria. *Int J Clin Pharm.* 2014;36:596–603.
- Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, *et al.* Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing.* 2014;43:767–73.
- Galán Retamal C, Garrido Fernández R, Fernández Espinola S, Ruiz Serrato A, García Ordóñez MA, Padilla Marín V. [Prevalence of potentially inappropriate medication in hospitalized elderly patients by using explicit criteria]. *Farm Hosp.* 2014;38:305–16.
- Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria: enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:1217–23.
- Úbeda Ubeda A, Ferrándiz L, Maicas N, Gomez C, Bonet M, Peris JE. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. *Pharm Pract (Granada).* 2012;10:83–91.
- Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill

- elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008;37:673-9
37. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, Mádlová P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'Mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 1175-88.
38. Marcum ZA, Hanlon JT. Commentary on the new American Geriatric Society Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:151-9.
39. Candela Marroquín E, Mateos Iglesias N, Palomo Cobos L. Adecuación de la prescripción farmacéutica en personas de 65 años o más en centros de salud docentes de Cáceres. *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86:419-34.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- García Marco D, Hernández Sánchez MV, Sanz Márquez S,
- Pérez Encinas M, Fernández-Shaw Toda C, Jiménez Cerezo MJ, et al.
- Comparison of the traditional pharmaceutical validation method versus an
- assisted pharmaceutical validation in hospitalized patients.
- Farm Hosp. 2016;40(3):165-171.



ORIGINALES

Comparison of the traditional pharmaceutical validation method *versus* an assisted pharmaceutical validation in hospitalized patients

D. García Marco¹, M. V. Hernández Sánchez², S. Sanz Márquez², M. Pérez Encinas², C. Fernández-Shaw Toda¹, M. J. Jiménez Cerezo³, J. M. Ferrari Piquero³ and M. Martínez Camacho⁴

¹Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo. ²Hospital Universitario Fundación Alcorcón. ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁴Hospital Virgen Valle, Toledo. Spain.

Abstract

Objective: To analyze pharmaceutical interventions that have been carried out with the support of an automated system for validation of treatments vs. the traditional method without computer support.

Method: The automated program, ALTOMEDICAMENTOS® version 0, has 925 052 data with information regarding approximately 20 000 medicines, analyzing doses, administration routes, number of days with such a treatment, dosing in renal and liver failure, interactions control, similar drugs, and enteral medicines. During eight days, in four different hospitals (high complexity with over 1 000 beds, 400-bed intermediate, geriatric and monographic), the same patients and treatments were analyzed using both systems.

Results: 3,490 patients were analyzed, with 42 155 different treatments. 238 interventions were performed using the traditional system (interventions 0.56% / possible interventions) vs. 580 (1.38%) with the automated one. Very significant pharmaceutical interventions were 0.14% vs. 0.46%; significant was 0.38% vs. 0.90%; non-significant was 0.05% vs. 0.01%, respectively. If both systems are simultaneously used, interventions are performed in 1.85% vs. 0.56% with just the traditional system. Using only the traditional model, 30.5% of the possible interventions are detected, whereas without manual review and only the automated one, 84% of the possible interventions are detected.

Comparación entre el método de validación farmacéutica tradicional *versus* validación farmacéutica asistida en pacientes hospitalizados

Resumen

Objetivo: Analizar las intervenciones farmacéuticas realizadas con el apoyo de un sistema automático de validación de tratamientos vs. el método tradicional sin apoyo informático.

Metodos: El programa automatizado, ALTOMEDICAMENTOS® versión 0, cuenta con 925.052 celdas con información de aproximadamente 20.000 medicamentos, analizando dosis, vías de administración, días de tratamiento, dosificación en insuficiencia renal y hepática, control de interacciones, de medicamentos semejantes y de medicamentos por vía enteral. Durante ocho días distribuidos en cuatro hospitales diferentes (alta complejidad con más de 1.000 camas, intermedio de 400 camas, geriátrico y monográfico), los mismos pacientes y tratamientos se analizaron mediante los dos sistemas.

Resultados: Se han analizado 3.490 pacientes diferentes con 42.155 tratamientos. Por el sistema tradicional se han realizado 238 intervenciones (0,56% intervenciones/posibles intervenciones) vs. 580 (1,38%) con el automatizado. Las intervenciones farmacéuticas muy significativas fueron 0,14 vs. 0,46%, las significativas 0,38 vs. 0,90%, las no significativas 0,05 vs. 0,01%. Las intervenciones fueron del 1,85% al utilizar los dos sistemas vs. 0,56% usando solo el sistema tradicional. El sistema tradicional detectó el 30,5% de las posibles intervenciones, sin embargo con el sistema automático se detectaron el 84% de dichas intervenciones.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidgarciamarco@gmail.com (David García Marco).

Recibido el 28 de septiembre de 2015; aceptado el 19 de febrero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.9960



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

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

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

Conclusions: The automated system increases pharmaceutical interventions between 2.43 to 3.64 times. According to the results of this study the traditional validation system needs to be revised relying on automated systems. The automated program works correctly in different hospitals.

KEYWORDS

Automation; Medication review; Decision support; Drug prescriptions; Medications errors; Clinical alarms

Farm Hosp. 2016;40(3):165-171

Introduction

During the late 20th century, validation of the medical prescription in hospitalized patients was performed by a pharmacist who analyzed the prescribed treatments for a patient using professional criteria and, in a few cases, using computerized help systems in order to improve the use of medicines. Nowadays, this is changing, towards a greater pharmaceutical integration in the medical team using computerized physician order entry¹.

In the UK, medical errors constitute approximately 20% of medical malpractice claims, and associated costs could be higher than 750 million pounds a year. It is advisable to check the dose, frequency, drug administration route, as well as drug interactions, especially in children. This also indicates that patients require monitoring and regular medication review².

In the EMOPEM Study (Multicenter Study for the Prevention of Medication Errors), medication errors were analyzed in 26 Spanish hospitals over a four year period: the error rate was higher for non-automated prescriptions than for automated prescriptions. The risk of medication errors by non-automated prescriptions in the four year study was 2.4; 3.38; 6.01 and 14.97 times greater than when the prescription was automated³.

In the report "To Err is Human", healthcare costs (direct medical costs) of adverse events comprise about 4% of total health expenditures in the United States⁴. However, in Utah's case the report indicates it is 5%. In both cases, about half of the healthcare costs were due to preventable medical errors⁵. In a study by the FDA evaluating fatal medication errors from 1993-1998, the most common errors, in 41% of cases were caused by the administration of an inadequate dose or the wrong drug⁶.

In Spain, according to an ENEAS study, the percentage of medication errors in specialized care was 3%⁷, while in primary care, according to the APEAS study⁸, 5.38% of errors were caused by the misuse of drugs.

Medication errors are unfortunately very high, so it is necessary to implement automated systems to decrease errors, such as computer-assisted prescription systems, which may help on prescriptions based on patient's clinical data, or automated systems to assist pharmaceutical validation.

Conclusiones: La automatización multiplica entre 2,43 a 3,64 veces las intervenciones farmacéuticas. En base a los resultados de este estudio el sistema tradicional de validación debería ser modificado, apoyándose en sistemas automatizados. El programa automático funciona en diferentes hospitales.

PALABRAS CLAVE

Automatización; Revisión de la medicación; Soporte de decisión; Prescripción de medicamentos; Errores de medicación; Alarmas clínicas

Farm Hosp. 2016;40(3):165-171

Currently, there are no available databases that review the individual profile of the 20,000 drugs marketed in Spain, although there are specific experiences of drugs included in hospitals formulary⁹ and pharmaceutical databases of drugs primarily marketed in the USA that analyze patients with renal failure or adverse events^{10,11}.

The ALTOMEDICAMENTOS[®] program is a database of relevant information about medications that can help the pharmacist in error detection and improve pharmaceutical treatments.

The aim of this study was to analyze the traditional pharmaceutical interventions validation system *versus* pharmaceutical interventions using the support of an automated system (ALTOMEDICAMENTOS[®] program) to control: 1) Dosage, as a medicine as well as active ingredient; by administration route and age (children, adults, elderly); 2) Alert days; 3) Administration routes for active ingredient and for medicines for human use; 4) Renal failure (creatinine value or not solely based on age); 5) Liver failure; 6) Interactions; 7) Therapeutic duplicity; 8) Enteral Drug administration and 9) Minimum required dose. Our hypothesis is that assisted is superior to traditional validation system in the number of interventions.

Methods

The project was carried out in several different types of hospitals so that the results would cover different types of treatments and subsequently be extrapolated to other hospitals: High complexity with over 1,000 beds, 400-bed General Hospital, Geriatric Hospital and Monographic Hospital. All participating hospitals used Farma-tools[®] software.

The design has been a cross over prospective study. All patients, whose treatment was computerized in unit dose, were analyzed, either by electronic prescription from the doctor or by transcription at the Pharmacy Department. The same patients, using the same treatments, were analyzed using both methods: traditional observational detection without automatic support *versus* decision-making support system ALTOMEDICAMENTOS[®]. The calculated sample size was 250 patients ($p < 0.05$ with an estimate of double effect between one branch and another), though, for an appropriate extrapolation

for different levels of care, patients of 8 non-continuous days were included, ie, separated in time, from the four different hospitals.

The primary variable consisted of the pharmaceutical interventions carried out with and without the support of an automated database and the statistical analysis was undertaken with a McNemar test.

AL TOMEDICAMENTOS® database, software version 0 contains:

- 549,521 data with information on 26,133 drugs regarding high dosage for adults and children (from infants to 12 years old)
- 105,063 data with the administration route dosage of each of the active ingredients marketed in Spain, with the doses in different units of measurement according to prescriptions for such active ingredients.
- 4,279 data with information regarding dosage in renal failure for 1,069 active ingredients.
- 7,300 data with information regarding a prolonged prescription depending on the active ingredient and route administration prescribed
- 198,029 data with information about marketed drugs and their active ingredients.
- 21,505 data with information from drug interactions.
- 953 data with information from 237 active ingredients in liver failure dosage.
- 38,402 data with information on 5,847 drugs that cannot be administered via enteral tubes or that are to be administered with caution, given the characteristics of the drug (pharmaceutical specialty).

The AL TOMEDICAMENTOS® program has been created by a hospital pharmacist, who is responsible for continuous updating. It is a complex program that contains high amounts of data to assist in identifying problems and errors in patient treatment prescription, the information of this database has been obtained from different primary, secondary, and tertiary sources:

I) High or maximum dose control

The program consists of a database with high or maximum authorized dosage for adults based on the technical data approved by the AEMPS (Spanish Agency for Medicines and Health Products) or by the EMA (European Medicines Agency); although for old drugs, for which this information does not exist, the medicine is analyzed in terms of the approved prospectus. If daily care needs indicate that values expressed above are not up to date, then values in clinical practice are used.

Elevated pediatric doses were determined based on pediatric literature, since the data sheets do not always contain this information or are not up to date for this group of patients. The following information sources were used: British National Formulary for Children¹², Pediatric Dosage Handbook¹³, and the technical specifications of the AEMPS and EMA.

In addition to Kg per patient weight dosage, the dose for the 80th percentile of weight for each age group from neonates to the age of 12 was calculated. Therefore if there is no registered child weight (currently there is no Spanish healthcare system that requires a child's weight to be indicated when prescribing a medication) the program will detect the error by having the possibility to calculate the high dose for the 80th percentile of children of that age. The 80th percentile was chosen to avoid excessive alerts that would occur with a lower percentile.

Dosage control is performed both by medicines for human use, as well as by active ingredient depending on their administration route.

II) Alert Days control

Alert Days control will detect a treatment prescribed during a long period of time (iv antibiotics, methotrexate, vaccines ...), and therefore allows for the detection of errors as well as follow-up therapy.

III) Administration route control

Administration routes of active ingredients as well as medicines for human use are analyzed for the recommended routes, with a warning if an undescribed administration route is used.

IV) Renal Failure control

Renal Failure control examines the dosage of approximately 1,000 active ingredients according to the degree of patient renal function.

It also calculates the real or estimated rate of glomerular filtration (in case of unavailability of creatinine) of all patients. The estimate is made by choosing between different kinds of mathematical formulas, although CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)¹⁴, Cockcroft-Gault and MDRD4 (Dialysis Renal Disease Modification 4)¹⁵ are usually the most standard used.

V) Liver failure control

Over 200 active ingredients, that might be modified in liver failure, are analyzed cross-checking them with bilirubin values; the Child-Pugh¹⁶ score of the patients could also be used.

VI) Interaction control

Clinically relevant interactions of patients are analyzed, using information from relevant interactions from Stocley 2013¹⁷, top 100 interactions 2012¹⁸ and data sheets or recommendations of regulatory agencies (Competent Authority, EMA). The results are classified as significant and very significant.

VII) Therapeutic duplicity control

Therapeutic drug duplicity is analyzed by active ingredient, detecting whether a patient has similar active ingredients within the fourth level of the ATC classification (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)¹⁹.

VIII) Enteral medicines control

This control analyses medicines that must not be administered via an enteral tube: around 5,800 pharmaceutical products should not be administered through an enteral tube or, if administration is necessary, with special precautions

IX) Minimum dose control

When a low dose is prescribed, either in adults or pediatrics, a warning will appear.

The procedure undergone was to analyze the same patients and treatments using both systems: first, a manual treatment review is performed and then, late in the morning, the automatic control one. This is done so to avoid knowing beforehand which interventions are alerted by the ALTOMEDICAMENTOS® program. All interventions were carried out by the same pharmacist residents, and staff pharmacists who usually review medical prescriptions. One limitation to bear in mind is that during the analysis of interventions, the automated system might obtain worse results, since there might be errors that would have been previously modified with the manual system and have been detected and corrected before that of automated system. As such, prior manual interventions that led to changes in treatment and subsequently would have appeared in automatic control, were analyzed independently. To correct this error, the information was expressed as it was, and moreover as if prior to the automated control, the treatment would not have been modified.

Interventions were classified according to the significance code:

- "very significant": Intervention to increase the effectiveness and / or toxicity and provide an important increase in the quality of care;
- "Significant": Intervention to improve patient care and provide an increase in the quality of care;
- "Indifferent or negligible": Intervention that does not produce changes in patient care²⁰.

Results

3,490 patients with 42,155 different pharmaceutical treatments were analyzed in a non-continuous 8-day period. The same treatments of patients were reviewed using both methods: 238 pharmaceutical interventions (0.56% = interventions / possible interventions) were performed with the traditional observation system; 160 (0.38%) significant, 58 (0.14%) very significant and 20 (0.05%) did not produce clinical significance in the patient although some may be efficient (therapeutic exchange, for example).

With the support of the automated system, there were 580 pharmaceutical interventions (1.38%): 378 (0.90%) significant, 196 (0.46%) very significant and 6 (0.01%) not clinically significant. Some possible interventions of the ALTOMEDICAMENTOS® program were initially lost because the pharmacist had previously changed the treatment, but this was corrected by calculating the total interventions.

Total interventions with the ALTOMEDICAMENTOS® program were calculated taking into account those that were identified and modified by the pharmacist prior to the automated review. In total there were 655 interventions (1.55%); 420 (1%) significant, 229 (0.54%) very significant and 6 (0.01%) were not clinically significant.

Given the 780 interventions performed, 38 alerts matched in both the automated and manual review. If both the traditional and automated systems are used, the interventions undertaken by the pharmacist are multiplied by 3.27; increasing from 238 interventions through traditional observation to 780 in combination. If we

Table 1. Percentage of interventions per possible interventions

42155 possible interventions	Traditional System		Automated System		McNemar Tests	Difference (IC)
	interventions	%	interventions	%		
Total interventions	238	0,56	580	1,38	p = 0.0000	0,81 (0,68-0,94)
Very significant interventions	58	0,14	196	0,46	p = 0.0000	0,33 (0,25-0,41)
Significant interventions	160	0,38	378	0,90	p = 0.0000	0,52 (0,4-0,63)
Non-significant interventions	20	0,05	6	0,01	p = 0.006	0,03 (0,01-0,06)

Bhapkar Test p = 0.0000, McNemar Test for directional change p = 0.0000

compare only the type of interventions that the program makes, eliminating the therapeutic exchanges or those due to manual prescription, allergies..., the interventions increase from 180 to 655. In our case interventions multiplied by 3.64.

Different interventions regarding the possible situations that were analyzed are presented in tables 1-4.

To summarize, on the basis of very significant or significant interventions, the differences between manual

and automated procedures of ALTOMEDICAMENTOS® program were statistically significant in favor of the automated system. Only the non-clinically significant interventions were somewhat greater on some occasions with the traditional method, mainly because the ALTOMEDICAMENTOS® program does not perform therapeutic exchanges.

The automation with the ALTOMEDICAMENTOS® program multiplies pharmaceutical interventions between

Table 2. Percentage of interventions per possible interventions adding those that would have been automatically detected

42155 possible interventions	Traditional System		Automated System		McNemar Tests	Difference (IC)
	interventions	%	interventions	%		
Total interventions	238	0,56	655	1,55	p = 0.0000	0,99 (0,87-1,11)
Very significant interventions	58	0,14	229	0,54	p = 0.0000	0,41 (0,33-0,48)
Significant interventions	160	0,38	420	1,00	p = 0.0000	0,62 (0,51-0,72)
Non-significant interventions	20	0,05	6	0,01	p = 0.006	0,03 (0,01-0,06)

Bhapkar Test p = 0.0000, McNemar Test for directional change p = 0.0000

Table 3. Percentage of interventions per possible interventions, comparing only those interventions analyzed by the program: no manual prescriptions, exchange therapy or allergies

42155 possible interventions	Traditional System		Automated System		McNemar Tests	Difference (IC)
	interventions	%	interventions	%		
Total interventions	180	0,43	655	1,55	p = 0.0000	1,13 (1,02-1,25)
Very significant interventions	54	0,13	229	0,54	p = 0.0000	0,42 (0,34-0,49)
Significant interventions	122	0,29	420	1,00	p = 0.0000	0,71 (0,6-0,81)
Non-significant interventions	1	0,00	6	0,01	p=0.1250	0,01 (0-0,03)

Bhapkar Test p = 0.0000, McNemar Test for directional change p = 0.0000

Table 4. Percentage of interventions per possible interventions if the traditional system and automated system is used together verses use of just the traditional system

42155 possible interventions	Traditional System		Automated System		McNemar Tests	Difference (IC)
	interventions	%	interventions	%		
Total interventions	238	0,56	780	1,85	p = 0.0000	1,29 (1,18-1,4)
Very significant interventions	58	0,14	246	0,58	p = 0.0000	0,45 (0,37-0,52)
Significant interventions	160	0,38	508	1,21	p = 0.0000	0,83 (0,73-0,92)
Non-significant interventions	20	0,05	26	0,06	p=0.0313	0,01 (0-0,03)

Bhapkar Test p = 0.0000, McNemar Test for directional change p = 0.0000

2.43 and 3.64 times, thus reducing medication errors and improving treatment safety and quality of care.

Using the traditional method, 30.5% of the possible interventions were detected. Using the automated review alone, with no manual review, 84% of the possible interventions were detected.

Discussion

The Preamble of the WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions²¹ defines Patient Safety Solutions as: "Every system design or intervention that has demonstrated the ability to prevent or mitigate harm to the patient, from health care processes". This paper considers the implementation of automated systems to reduce the potential for medical errors, wherever feasible. In the pharmaceutical field, computer software programs have been designed to either help prescribers or to support clinical decisions regarding laboratory values or other clinical situations⁹⁻¹¹.

According to the report "Evolution Implementation of Safe Practices Regarding Drug Use in Spanish Hospitals" (2007-2011)²², certain key practices are being implemented in order to minimize medication errors, such as the incorporation of new technologies in information and communication, electronic prescription systems, decision support for clinical decisions, and electronic record management. In this report changes in electronic prescribing percentages (31.7% in 2007 to 60.3% in 2011) are shown; the availability of updates and support systems to electronic prescription or, if hospitals do not have it, the use of preprinted prescriptions (25.8% to 45.5%). They also indicate a wider incorporation in hospitals of these new technologies, which have proven to be very effective in reducing medication errors. The change in alerts for health professionals regarding overdosing and under-dosing of all high-risk medications increased from 31.4% to 40.5%, although this section refers only to high-risk medications, not all prescribed medications, so it is necessary to advance in controlling all the medication prescribed to the patient. These data imply that given the computerization of treatments, it is feasible to work in a high percentage of hospitals with automatic validation support systems for medical treatments.

The traditional review system by treatment observation must be modified to improve efficiency. In our case, the differences between the traditional system and the result of an automated pharmaceutical validation support system shows particularly notable differences, multiplying pharmaceutical interventions between 2.43 to 3.64 times, and thus preventing adverse events related to medications. These important differences may be due to the service overload inherent in the traditional model of reviewing hundreds or thousands of treatments in a short amount of time. In addition, the time spent by the pharmacist on prescription control is less than that spent

by the traditional method, though this time has not yet been measured in the traditional method. The automated system spent 6 min and 44 sec to undergo such control on 3,584 treatment from 320 patients.

Traditional treatment control made by a pharmacist based only on their knowledge to validate it, may be greatly improved with technological resources, and is not in line with the times, in which automated systems can provide improvements in patient treatment. This does not imply that pharmacists are no longer an added value, since they are able to detect errors or undertake improvements that are not automatically detected, as well as eliminate the non-significant alerts that at any time could cause fatigue alert in the prescriber.

Therefore, Version 1 of the ALTOMEDICAMENTOS[®] program has been designed to classify alerts between particularly important and less important. Such a feature may help to increase the efficiency of the pharmacist. This is a simple tool which can detect a large number of alarms and also generates documented recommendations, as in the case of dosage for renal failure patients.

The ALTOMEDICAMENTOS[®] system can also analyze the treatment of thousands of patients in health care residences, specific types of patients across the health area via the prescription process: elderly, children, patients with kidney or liver failure, and even expand up to the entire general population of our area. This opens up new ways of working that may develop a new professional approach to hospital pharmacy in the future through automated validation systems and follow-up with patients in their homes through the prescription of their medicines.

Pharmacy Services must be prepared for the fourth industrial revolution which is expected to take place shortly, with the development of work integration systems between machines and humans. It seems reasonable to start adapting to changes before they occur, by incorporating tools that clearly improve our efficiency.

Authors such as Bindoff et al have developed an automated system to improve the identification of drug-related problems. The program designed also found significantly more potential problems associated to prescriptions than pharmacists did. They conclude that automatic systems should help pharmacists in providing medication reviews to improve their clinical skills and time management, and improving their ability to contribute to the quality in the use of medicines²³.

Kuperman et al. discuss the complex process of prescribing and how errors in medication might lead to many injuries otherwise preventable: The paper differentiates between supporting basic clinical decision that would include checking for allergies to medicines, the basic orientation of the dosage, decisions regarding medications to be included in the prescription form, checking the therapeutic duplication, and medicine interactions; and assistance for advanced decisions including kidney

failure and geriatric patients dosage support, laboratory tests related to medication, the use of medicines in pregnancy, and drug contraindications. Assistance to the clinical decision in medication management is recommended to improve patient safety and decrease associated costs²⁴.

In our case, if we focus on the capability of detection using only the traditional model, 30.5% of possible interventions were detected whereas 69.5% (an excessively high percentage) went unnoticed; however without manual review and with the automated review alone, 84% of the possible interventions were detected and only 16% went unnoticed. The results suggest the urgent need to implement automated systems in treatment validation processes. Furthermore, this would also prevent discrepancies on pharmacists' performances when medical validation is done²⁵.

We may conclude with a comparison of both systems: the traditional pharmaceutical validation method is insufficient to ensure safety in patient therapy; therefore it is necessary to support the current system with automated systems based upon hospital pharmacist skills. It should be noted that although the automatic system detects many more treatment failures or improvements, there are still errors that a pharmacist would detect which the automated system does not, and as such it is necessary to combine and integrate both systems. In our experience the ALTOMEDICAMENTOS® program has worked well in different hospitals with different working methods, although it would be necessary to eliminate the less efficient alerts currently showing up in the system to further improve program performance.

Bibliography

- Pedersen CA, Schneider PJ, Santell JP. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing-2001. Pedersen CA, Schneider PJ, Santell JP. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58:2251-66.
- Medical Protection Society [Web page]. Safe prescribing. London, UK. [1/04/2013; 26/09/2015]. Available: <http://www.medicalprotection.org/uk/england-factsheets/safe-prescribing>
- Lacasa C, Ayestarán A y Coordinadores del Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación (EMOPEM). Estudio Multicéntrico español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007-2011). *Farm Hosp*. 2012;36:356-67.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: Building a safer health system. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academy Press; 1999.
- Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, Orav EJ, Zeena T, Williams EJ, et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care*. 2000;38:261-71.
- Health and Human Services. NIH US National Library of Medicine. Strategies to Reduce Medication Errors: Working to Improve Medication Safety [Web page]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 10/10/1993 [04/12/2013; 26/09/2015]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143553.htm>
- Aranaz Andres JM, Aibar Remón C, Vitaller Burillo J, Ruiz López P. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005 [Monograph on Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. [26/09/2015]. Available: http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf
- Aranaz Andrés JM. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. [Monograph on Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. [26/09/2015]. Available: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/LibroAPEAS.pdf>
- Campos MA, Tutau F, Gallego M, Delgado L. Desarrollo de un software integrado de ayuda a la validación farmacéutica. *Farm Hosp*. 2012;36:351-5.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hosp Pharm*. 1992;27:774,776-9,783.
- Chang J, Ronco C, Rosner MH. Computerized decision support systems: improving patient safety in nephrology. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:348-55.
- British Medical Association, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, the Royal College of Paediatrics and Child Health, and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. British National Formulary for Children. London: BMJ Publishing Group, RPS Publishing and RCPCH Publications; 2013.
- Taketomo CK. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook 2012-2013. 1ªed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 2012.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
- Chauvelier S, Péquignot R, Amzal A, Hanon O, Belmin J. Comparison between the three most popular formulae to estimate renal function, in subjects 75 years of age or older. *Drugs Aging*. 2012 Nov;29:885-90.
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Dec;64:1147-61.
- Baxter K and Preston CL. Stockley's Drug Interactions Pocket Companion. Pharmaceutical Press. London 2013.
- Hansten PD and Horn JR. Top 100 Drug Interactions 2012: A Guide to Patient Management. H & H Publications. Freeland 2012.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Structure and principles [Web page]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; [25/03/2011; 26/09/2015]. Available: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
- Farré Riba R, Estela Clopés A, Sala Esteban ML, Castro Cels I, Gámez Lechuga M, López S, et al. Intervenciones Farmacéuticas (parte I): Metodología y Evaluación. *Farm Hosp*. 2000;24:136-44.
- The Joint Commission, Joint Commission Internacional, World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions. Patient Safety Solutions Preamble - May 2007 [Monograph on Internet]. WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions. Geneva: WHO; 2007 [26/09/2015]. Available: <http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/Preamble.pdf>
- Otero MJ, Agra Y, García MJ. Evolución de la implantación de prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007-2011). Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Madrid 2012
- Bindoff IK, Tenni PC, Peterson GM, Kang BH, Jackson SL. Development of an intelligent decision support system for medication review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2007;32:81-88.
- Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery Aj, Gandhi TK, Burns G et al. Medication-related Clinical Decision Support in Computerized Provider Order Entry Systems: A Review. *J Am Med Assoc*. 2007;14:29-40
- Caruba T, Boussadi A, Lenain E, Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Durieux P, Sabatier B. A simulation study of the interception of prescribing errors by clinical pharmacists in an acute hospital setting. *J Eval Clin Pract*. 2015. doi: 10.1111/jep.12363

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Caballero Requejo C, Urbietta Sanz E, Trujillano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Onteniente Candela M, Piñera Salmerón P. Hypoglycemic treatment of diabetic patients in the Emergency Department. Farm Hosp. 2016;40(3):172-186.
- Caballero Requejo C, Urbietta Sanz E, Trujillano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Onteniente Candela M, Piñera Salmerón P. Tratamiento hipoglucemiante del paciente diabético en el Servicio de Urgencias. Farm Hosp. 2016;40(3):172-186.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Hypoglycemic treatment of diabetic patients in the Emergency Department

Tratamiento hipoglucemiante del paciente diabético en el Servicio de Urgencias

Carmen Caballero Requejo¹, Elena Urbietta Sanz¹, Abel Trujillano Ruiz¹,
Celia García-Molina Sáez¹, María Onteniente Candela¹ and Pascual Piñera Salmerón²

¹Pharmacy Unit. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. ²Emergency Department. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Spain.

Abstract

Objectives: To analyze if the hypoglycemic therapy prescribed in the Emergency Department adapts to the consensus recommendations available, as well as to assess its clinical impact.

Methods: A descriptive observational study, which included patients awaiting hospital admission, who were in the Observation Ward of the Emergency Department and had been previously diagnosed with diabetes mellitus, and were receiving treatment with hypoglycemic drugs at home. The management of antidiabetic treatment and its clinical impact were assessed.

Results: 78 patients were included. At admission to the Emergency Department, treatment was modified for 91% of patients, and omitted for 9%. The most prescribed treatment was sliding scale insulin (68%). The treatments prescribed coincided in a 16.7% with the recommendations by the Spanish Society of Emergency Medicine. After intervention by the Pharmacist, the omission descended to 1.3%, and the adaptation to the recommendations increased to 20.5%. Comparing patients whose treatment coincided with the recommendations and those who did not, the clinical impact was respectively: mean glycemia at 24 hours: 138.3±49.5 mg/dL versus 182.7±97.1 mg/dL (p=0.688); mean rescues with insulin lispro: ±1.6 versus 1.5±1.8 (p=0.293); mean units of insulin lispro administered: 4.6±12.7 IU versus 6.6±11.3 IU (p=0.155).

Resumen

Objetivo: Analizar la adecuación del tratamiento hipoglucemiante prescrito en el Servicio de Urgencias a las recomendaciones de consenso disponibles, así como evaluar su repercusión clínica.

Método: Estudio observacional descriptivo. Se incluyeron pacientes que se encontraban en la sala de observación del Servicio de Urgencias pendientes de ingreso hospitalario, con diagnóstico previo de diabetes mellitus y en tratamiento domiciliario con fármacos hipoglucemiantes. Se evaluó el manejo del tratamiento antidiabético y su repercusión clínica.

Resultados: Se incluyeron 78 pacientes. Al ingreso en el Servicio de Urgencias se modificó el tratamiento en el 91% de los pacientes, y se omitió en el 9%, siendo el tratamiento más pautado los rescates con insulina rápida (68%). Los tratamientos prescritos se ajustaron en un 16,7% a las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Tras la intervención del farmacéutico, la omisión descendió al 1,3% y la adecuación a las recomendaciones aumentó al 20,5%. Comparando los pacientes cuyo tratamiento se ajustó a las recomendaciones y los que no, la repercusión clínica fue, respectivamente: media de glucemia a las 24 horas 138,3±49,5 mg/dL versus 182,7±97,1 mg/dL (p=0,688); media de rescates con insulina lispro 1±1,6 versus 1,5±1,8 (p=0,293); media de unidades de insulina lispro administradas 4,6±12,7 UI frente a 6,6±11,3 UI (p=0,155).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmencaballero.requejo@gmail.com (Carmen Caballero Requejo).

Recibido el 21 de octubre de 2015; aceptado el 24 de febrero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10060



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.

Conclusions: We found antidiabetic prescriptions to have a low adaptation to consensus recommendations. These results are in line with other studies, showing an abuse of sliding scale regimen as single hypoglycemic treatment.

KEY WORDS

Diabetes mellitus; Emergency Department; Therapeutic reconciliation; Hypoglycemic agents; Insulin

Farm Hosp. 2016;40(3):172-186

Contribution to scientific literature

Diabetic patients represent 30-40% of all patients managed at the Emergency Departments. This study sheds light on the way in which these patients are managed in said hospital units, in terms of their hypoglycaemic treatment. Besides, as hypoglycaemic drugs are considered High Risk Medications, the role of the Pharmacist will become particularly important regarding the adequate preparation of the home medication history (HMH), because the hypoglycaemic treatment indicated during admission will be determined by the previous treatment received by the patient.

Introduction

Diabetes is a chronic and complex condition, which requires continuous medical follow-up with strategies for reduction of multifactorial risks beyond glycaemic control¹. Diabetic patients represent 30-40% of all patients managed at Hospital Emergency Departments (ERs), and 25% of hospitalized patients². In the majority of cases, the cause for admission is not diabetes but another intercurrent disease, and frequently, diabetes will be decompensated when hyperglycaemic management is relegated by prioritizing treatment of the condition which has led to the admission^{1,3}.

It is also known that the hospital stay of patients with diabetes will be 1-3 days longer than that for non-diabetics; and it is more likely that those who present hyperglycaemia at admission will require admission to the Intensive Care Unit². Different factors favour the development of hyperglycaemia in hospitalized patients, such as stress or diabetes decompensation, the interruption of hypoglycaemic drugs, or the administration of hyperglycaemic agents (glucocorticoids, enteral or parenteral nutrition)¹. Currently, literature supports the fact that specific glucose control in the hospital setting will improve clinical outcomes, and there is enough evidence to associate hyperglycaemia in hospitalized patients with worse outcomes⁴.

However, there is a certain controversy regarding the management of diabetic patients during hospitalization⁵⁻¹², and lax glycaemia values, of around 140-180 mg/dl, have been currently determined for hospitalized

Conclusiones: Encontramos una baja adecuación de las prescripciones de antidiabéticos a las recomendaciones de consenso. Estos resultados van en línea con otros estudios, objetivándose un abuso de las pautas de rescate con insulina rápida como único tratamiento hipoglucemiante.

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus; Servicio de Urgencias; Conciliación terapéutica; Agentes hipoglucemiantes; Insulina

Farm Hosp. 2016;40(3):172-186

patients¹. ERs are essential to guarantee the adequate management of diabetic patients during their hospital stay. Hyperglycaemias are frequent, but systematic care in the Observation Ward of ERs leads to a better glycaemic control in those patients who will be hospitalized afterwards¹³. On the other hand, there are some factors which have a negative impact on this adequate control: certain tolerability of hyperglycaemia as a safety measure against hypoglycaemia, lack of knowledge or omission of the previous treatment of the patient, and the excessive use of "sliding scales" or regimens with fast-insulin alone.

Protocols of consensus for treatment of hyperglycaemia have not yet been sufficiently implemented in ERs¹³. Treatment planning in said hospital unit is the key point, because it is very likely that this treatment will be continued during hospital stay, and glycaemia, type of diabetes, and previous treatment must be taken into account in order to initiate it¹⁴⁻¹⁸. Clinical inertia can often lead to non-modification of treatment, and this will happen frequently in those patients who are prescribed fast-acting insulin without basal insulin^{19,20}.

A recent study²¹ has reached the conclusion that there is a major gap between clinical guidelines and the management of glycaemic control in hospitalized patients with diabetes. Overall, there seems to be an abuse of sliding scale insulin, while HbA1c levels are not determined, and less than three glycaemic measurements are conducted per day.

In view of all the previously stated, we decided to evaluate the way in which diabetic patients were being managed at our ER, through which 70% of admissions to our hospital take place. Particularly, our objective was to analyze the adaptation of the hypoglycaemic treatment prescribed at ER with the consensus recommendations currently available, and to assess the clinical impact of a potentially inadequate management of antidiabetic drugs.

Methods

An observational descriptive study for the assessment of patient care practice, conducted at the ER of a hospital of reference, covering a population of 195,000 inhabitants. The timeframe for the study was six months (from December, 2013 to May, 2014). The population

studied was formed by >18-year-old patients waiting for admission at the ER Observation Ward, during the Pharmacist's working hours (Monday to Friday, 8 a.m. to 2 p.m.). The medication for those patients selected for the study had been previously reconciled by the ER Pharmacist, and therefore they met the inclusion criteria determined by the Therapeutic Reconciliation Procedure currently applied in the centre²². Said procedure considers those factors associated with a higher risk of error (>65-year-of age, polymedication, multiple conditions), and higher severity in case of error (high risk medications, renal impairment, etc.). The study included all those patients with reconciled medication who had been previously diagnosed with Diabetes Mellitus, and were on home treatment with hypoglycaemic drugs.

For all patients included, and within the Reconciliation Procedure, a home medication history (HMH) was prepared through clinical interview, consulting the Primary Care electronic records (Agora Plus®), and reviewing the medication when provided by patients. All those patients who could not be interviewed personally, or through their caregiver or relative, were excluded from the study. Besides, demographic data were collected, as well as pathologic background, reason for admission, and lab test results based on the electronic clinical records. The Emergency Process Data were also obtained, based

on the MBDS (Minimum Basic Data Set) provided by the Documentation Unit.

A first descriptive analysis was conducted of the clinical and pharmacotherapeutic profile of patients, and more in detail regarding the antidiabetic home treatments taken by patients; the frequency of the different therapeutic sub-groups was analyzed according to the Anatomical Therapeutic Classification (ATC) by the WHO, and the combinations of antidiabetic drugs used. In order to describe patient management and their treatment at hospital admission, the therapeutic decision implied in each ER prescription was classified into: omission, continuation, or modification of home treatment.

In order to measure the adaptation of the treatment prescribed, the "Protocol for Management of Patients with Diabetes Mellitus at the Emergency Unit" by the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES)²³ was selected as reference for this study, after a review of the consensus documents available in the bibliography about management of diabetic patients at hospital admission^{1,2,3,23}. Thus, the prescription made at ER was compared with what was indicated in said protocol, based on the clinical and pharmacological factors therein stated (Figure 1), and the consideration of adaptation or non-adaptation of treatment was determined; this was the primary variable of this study. The same comparison was conducted with

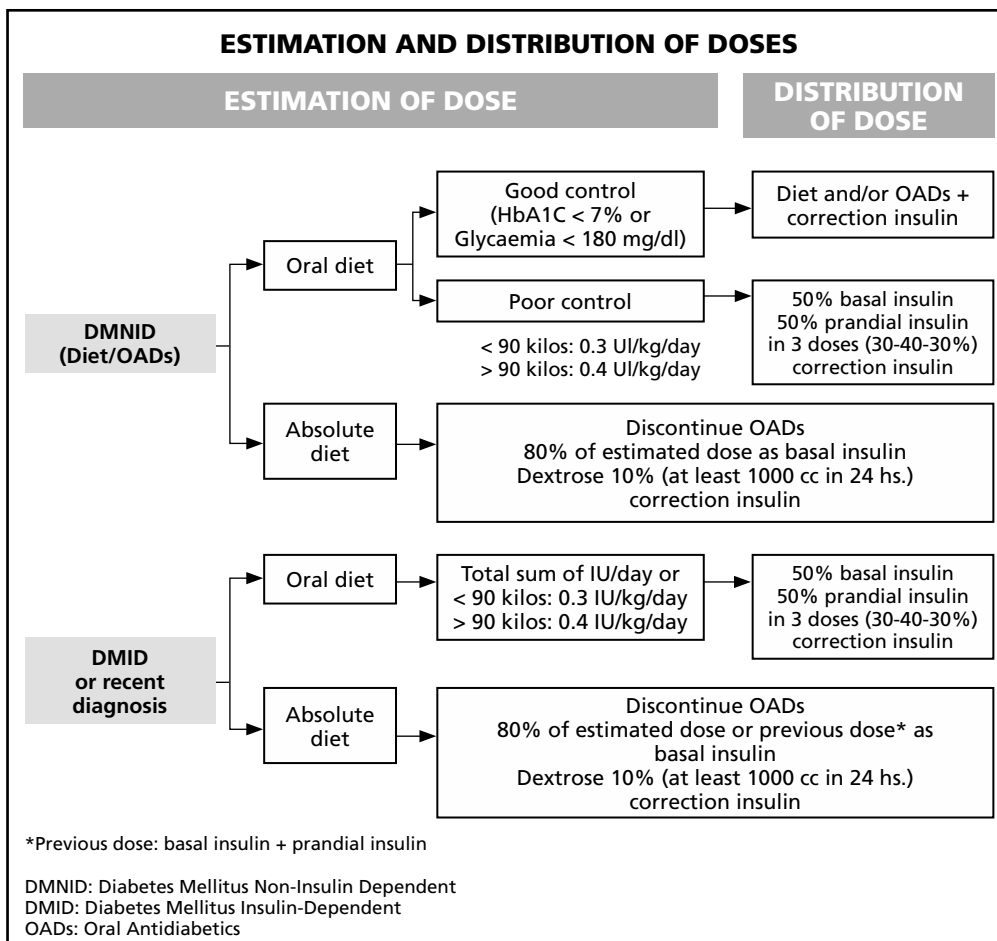


Figure 1. Diagram of the "Protocol for Management of Patients with Diabetes Mellitus at the Emergency Unit" by the SEMES.

the prescription obtained after the Pharmacist intervention during the Reconciliation Procedure, and the time until error resolution was also recorded.

Clinical impact was measured by determining if there was any association between the adaptation to protocol recommendations and those clinical indicators considered more relevant: glycaemia at 24 hours after admission, number of rescues and/or number of insulin units which needed to be administered. The Mann-Whitney U Test was used for this.

For descriptive analysis, frequencies and percentages were estimated in qualitative variables; and mean levels, standard or typical deviations, maximum and minimum values were estimated in quantitative measurements. A statistical significance of 0.05 was used for all analysis, and it was conducted with the SPSS statistical program, version 18.0.

Results

The population of the study was finally formed by 78 patients in total (out of the 132 with reconciled medication), who had been previously diagnosed with diabetes mellitus (97.4% Type 2 diabetes). The mean age was 73.6 ± 9.4 , with 55.1% patients over 75-year-of age. Out of these patients, 53.8% were women, and 57.7% presented a Charlson Comorbidity Index (CCI) equal or superior to 3, classified as high comorbidity. The most frequent comorbidity was chronic renal impairment (69.2%), followed by heart failure (39.7%) and chronic pulmonary disease (33.3%). The most frequent diagnoses at admission were associated with the cardiovascular (41%) and the respiratory system (32%). Table 1 shows the main characteristics of the population studied, as well of the Emergency process for these patients.

Table 1. Description of the Study Population (N=78 patients)

	N (%)	Mean (SD)
Demographic Characteristics		
Female	42 (53.8%)	
Mean age		73.6 (9.4)
Age range	≤ 75-year-old	35 (44.9%)
	> 75-year-old	43 (55.1%)
Clinical Characteristics		
Degree of Comorbidity*	Lack of comorbidity: 0-1	12 (15.4%)
	Low comorbidity: 2	21 (29.9%)
	High comorbidity: ≥ 3	45 (57.7%)
Mean CCI**		2.7 (1.48)
Polymedicated	76 (97.4%)	
Number of medications / patient		12.9 (4.1)
Characteristics of the Emergency Process		
Patient Origin	Primary Care	9 (11.5%)
	Emergency Services (061 and others)	33 (42.3%)
	Own decision	36 (46.2%)
Physician Category	Specialists	60 (76.9%)
	Residents	14 (17.9%)
	Unknown	4 (5.2%)
Triage Level***	1	8 (10.3%)
	2	11 (14.1%)
	3	56 (71.8%)
	Unclassified	3 (3.8%)
Time range for patient care****	Morning	28 (35.9%)
	Afternoon	31(39.7%)
	Night	19 (24.4%)

*Comorbidities in the population studied according to the classification used for calculating the Charlson Index adapted according to Romano's modification, using the CIE-9-MC codes.

**CCI: Charlson Comorbidity Index

***Manchester System (MST): 1: Immediate Care (Red); 2: Very Urgent (Orange); 3: Urgent (Yellow); 4: Normal (Green); 5: Not urgent (Blue)

**** Time range: Morning: 8:00 a.m.-3:00 p.m.; Afternoon: 3:00 p.m.-10:00 p.m.; Night: 10:00 p.m.-08:00 a.m.

In total, 1003 prescriptions were recorded for medications in these patients' home treatment, which corresponded to 217 different molecules, with a mean of 12.9 ± 4.1 medications per patient. Out of these, 149 were antidiabetic drugs (14.9%), and with a mean 1.9 ± 0.8 of this type of drugs per patient. The most frequent antihyperglycaemic drug was metformin, present in 56.4% of patients (Table 2). A 64.1% of patients were being treated at home exclusively with oral antidiabetics (OADs), 14.1% with insulin, and 21.8% with a combination of OADs and insulin, as appears in table 3.

The degree of adaptation to the protocol by the SEMES of the treatments prescribed by Emergency Specialists was 16.7%. Home treatment was not continued in any case at admission to the ER Observation Ward. We found 7 patients whose hypoglycaemic treatment had been omitted (9%), 6 omissions in patients on home treatment with OADs, and 1 omission in a patient on insulin; the cause for said omissions was an incomplete (HMH). The rest of patients (91%) had their treatment modified. Treatments prescribed at ER are shown in figure 2, and the majority consist in sliding scale insulin (68%). All patients on home OADs (except for omissions) were treated with sliding scale insulin; on the other hand, for 60% of the 10 patients on insulin who received treatment, basal insulin was prescribed alongside the rescue regimen, and the remaining 40% only received sliding scale insulin. Finally, we found that out of those patients who were treated at home with a combination of OADs and insulin, 70.6% had been prescribed basal insulin on top of the rescue regimen, while 29.4% had been prescribed a sliding scale insulin exclusively.

Table 2. Presence of the different types of OADs in the home treatment of patients included in the study. ATC Classification Level 4 (Pharmacological or Chemical Therapeutic Subgroup)

ATC Classification Level 4	Medication N (%)
(A10BA) Biguanides (Metformin)	44 (29.6%)
(A10BH) DPP-4 Inhibitors	25 (16.8%)
(A10BB) Sulfonyleurea derivatives	13 (8.7%)
(A10BG) Thiazolidinediones	2 (1.3%)
(A10BX) Other hypoglycaemic drugs excluding insulins	25 (16.8%)
Total Oral Antidiabetics	109 (73.2%)
(A10AD) Combinations of insulins and intermediate and fast-acting analogues	1 (0.7%)
(A10AB) Insulins and fast-acting analogues for injection	13 (8.7%)
(A10AE) Insulins and long-acting analogues	26 (17.4%)
Total Insulins	40 (26.8%)
Total antidiabetics	149 (100%)

The ER pharmacist had an intervention in those 7 patients who had their hypoglycaemic treatment omitted. There was an 85.7% acceptance of this intervention (6 patients). On the other hand, the Pharmacist recommended dose adjustment for NPH insulin in two patients, and this was accepted. The mean time for error resolution was 21.1 ± 12.8 hours. The percentage of patients with antidiabetic treatment omissions went from 9% to 1.3% after the Pharmacist intervention, though adaptation to protocol only improved in 3 patients: from the 16.7% of adaptation in prescriptions by ER specialists to 20.5% after the intervention of the ER pharmacist. Figure 3 shows the level of adaptation to the protocol by the SEMES based on home treatment, before and after the Pharmacist intervention.

Differences were found in the indicators for clinical relevance, but these were not significant in any case. Thus, the outcomes in patients whose treatment adapted to the protocol by the SEMES and in those where it did not, were respectively: glycaemia at 24 hours of admission: 138.3 ± 49.5 mg/dL vs. 182.7 ± 97.1 mg/dL ($p=0.688$); mean of rescues with insulin lispro: 1 ± 1.6 versus 1.5 ± 1.8 ($p=0.293$); number of units of insulin lispro administered: 4.6 ± 12.7 IU vs. 6.65 ± 11.3 IU ($p=0.155$). It was not possible to confirm glycaemia at 24 hours for 8 patients.

Discussion

The majority of patients included in our study were on home treatment with OADs (85.9%), which means that they needed a treatment modification at admission, given the overall contraindication for the use of these

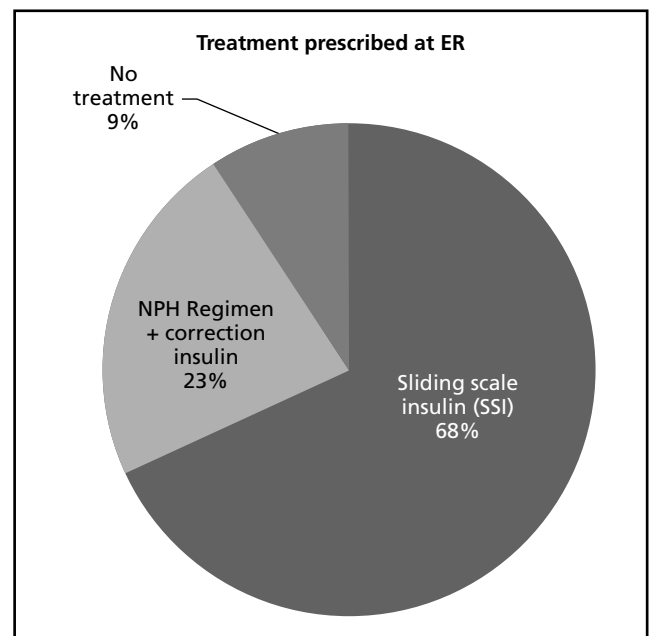


Figure 2. Management of Antidiabetic Therapy at the Emergency Unit (ER).

Table 3. Home antidiabetic treatment regimens

	Treatment Regimens	Patient N (%)
PATIENTS ON OADs	1 OAD	26 (33.3%)
	Biguanides	11
	Glinides	7
	DDP-4 Inhibitors	5
	Sulfonylureas	3
	2 OADs	16 (20.5%)
	Glinide + Biguanides	3
	DDP-4 Inhibitors + Biguanides	6
	DDP-4 Inhibitors + Sulfonylureas	1
	Biguanides + Sulfonylureas	5
	Thiazolidinediones + Glinides	1
	3 OADs	8 (10.3%)
	DDP-4 Inhibitors + Biguanides + Sulfonylureas	3
DDP-4 Inhibitors + Biguanides + Glinides	4	
DDP-4 Inhibitors + Thiazolidinediones + Sulfonylureas	1	
Total	50 (64.1%)	
PATIENTS ON INSULIN	Insulin	3 (3.8%)
	Long-acting insulin	2
	Fast-acting insulin	1
	Combination of insulins	8 (10.3%)
Total	11 (14.1%)	
PATIENTS ON OADs + INSULIN	Combination of OADs + Insulin	17 (21.8%)
	Total patients	78 (100%)

OADs: Oral antidiabetics
DDP-4: Dipeptidyl peptidase-4

drugs in hospitalized patient^{24,25}. A great adherence to the recommendation to interrupt OADs was detected; however, the level of overall adaptation to the consensus recommendations for prescriptions made at ER was very low (16.7% of treatments), with a slight improvement after the intervention of the Pharmacist for medication reconciliation (20.5%). A high proportion of prescriptions for only sliding scale insulin regimen was mostly detected (68% of prescribed treatments). The Pharmacist prevented omissions, but he/she did not conduct an adequate treatment adjustment in the majority of cases. The highest level of adaptation was for patients who were on home treatment with OADs and insulin (23.5%), and the lowest level was for those on insulin treatment only (9%). This lack of adaptation translated into a trend to an increase in glycaemia at 24 hours after admission, as well as of the number and units of rescue insulin, though the outcomes of our study were not significant. In terms of the high mean time to resolution of the error, this is because Pharmacists only work during morning hours, while the ER admits patients 24 hours round the clock; therefore, a patient might stay for practically 24 hours without any Pharmacist intervention.

Over half of patients were over 75-year-old, with a remarkable degree of comorbidity (57.7% of patients had a CCI > 3) and with a high number of drugs taken at home per patient (12.9 ± 4.1). This is essentially due to the own inclusion criteria in the Reconciliation Procedure (patients > 65-year-old, polymedicated, with multiple conditions), which intended to direct this observation towards a population group at higher risk of error in therapeutic reconciliation²⁶. An adequate reconciliation is essential at the time of prescribing an antidiabetic treatment at admission, because the previous treatment of patients must be taken into account, as well as whether they are on insulin or not, the type and number of insulin units administered every day, or if treated with OADs. Insulin is one of the drugs most associated to medication errors in hospitalized patients²⁷.

Comparing our study with the one conducted by Bernard *et al.* in an ER¹³, we find they had lower mean ages (55-year-old), and a higher proportion of patients on insulin treatment at home that in our study (56-62% versus 35.9%). This corresponds with the difference in age and, therefore, with a higher prevalence in our patients of Type 2 diabetes, the treatment of choice being

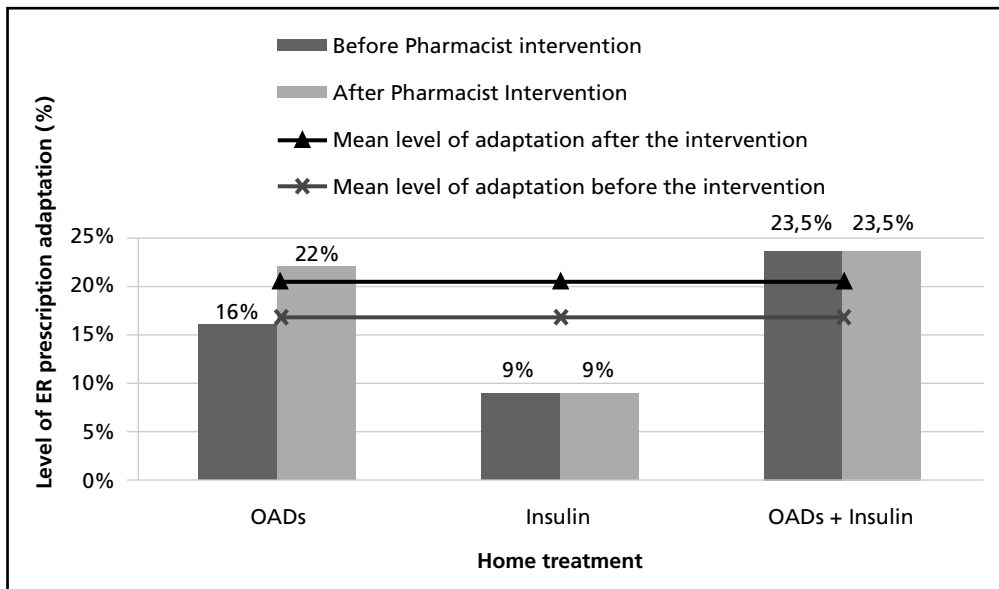


Figure 3. Adaptation of the antidiabetic treatment prescribed at the Emergency Unit with the Protocol of the SEMES based on home treatment.

OADs before insulin. There are also differences with the same study regarding the management of antidiabetic treatment at admission. Thus, they observed that only 54% of patients in the control arm were treated with insulin, while 91% of patients in our study were on insulin. We can also observe that 9% of patients continued on OADs, while in our study these were discontinued for 100% of patients; this was, as pointed out before, the recommendation by the protocol of the SEMES that was totally adhered to. In contrast, one of the most important deviations regarding adaptation to recommendations was the high proportion of prescriptions of sliding scale regimen (68%), while this will be only indicated when the patient is taking OADs as chronic treatment, presents clinically stable at admission (glycaemia <180 mg/dl or HbA1c <7%), and has been prescribed an oral diet. These results go in line with the studies conducted in hospitalized diabetic patients, and it has been observed that there is an abuse of sliding scale insulin regimen as single hypoglycaemic treatment^{2,21,28,29}.

Regarding the assessment of the clinical impact based on adaptation to protocol, we found limitations in our study due to the potential loss of data: the retrospective design entails the possibility that not all records for rescue insulin administered were complete, and that it was not possible to confirm the glycaemic level at 24 hours, though an estimation was conducted with those data available. The findings were, firstly, that those patients who had not been prescribed treatment adapted to protocol showed a tendency to having a higher number of rescues with insulin lispro, with more units administered, and higher glycaemic values at 24 hours after admission in the ER than the group whose treatment coincided with the protocol, though there were no statistically significant differences, probably due to the limited sample

size. However, studies similar to ours have demonstrated that those patients who receive an intensive treatment following protocol will present lower glycaemic values than the control arm^{13,30}.

The main limitation of this study is its observational nature, framed within a Reconciliation Process for patients at risk. The lack of randomization for patients to be included, as well as an estimation of the sample size required before conducting the study, reduces its external validity, and limits the application of study outcomes. However, we consider that the selection of ER is adequate for conducting the study, because it is the main gate of access for patients to hospital; and, in terms of drug therapy, it is characteristic of these units to be recipients and generators of medication iatrogenesis. Besides, the great prevalence of diabetic patients within those selected for therapeutic reconciliation (59% of these patients were diabetic) justifies the in-depth study of this group of patients, particularly taking into account that all antidiabetic drugs are considered High Risk Medications. The role of the Pharmacist will acquire special relevance in terms of the correct preparation of HMH, because the hypoglycaemic treatment indicated during admission will be determined by the previous treatment of the patient, which is essential to learn about accurately.

Finally, the evidence of lack of adherence to recommendations, both by ER Specialists and by the ER Pharmacist in our hospital, has encouraged us to set up a program for training and discussion among the different professionals involved in the management of this type of drugs at hospital admission. In our opinion, it would also be necessary to conduct studies targeted to validate the benefits of adherence to the new consensus protocols for patients admitted to our hospitals, that will allow to draw and generalize conclusions.

The authors declare there is no conflict of interests.

Bibliography

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl1).
- Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(12):465-75.
- Carreño Hernández MC, Sabán Ruiz J, Fernández Ballesteros A, Bustamante Fermose A, García Polo I, Guillén Camargo V, et al. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna*. 2005;22(7):339-48.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schaffer RG, et al. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals (Review). *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91, [errata in *Diabetes Care* 2004;27(3):856, and *Diabetes Care*. 2004;27(5):1255]
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99(20):2626-32.
- Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1108-18.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
- Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2262-67.
- Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180(8):821-7.
- Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clinic Proc*. 2004;79(8):992-1000.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38.
- Bernard JB, Munoz C, Harper J, Muriello M, Rico E, Baldwin D. Treatment of inpatient hyperglycemia beginning in the emergency department: a randomized trial using insulins aspart and detemir compared with usual care. *J Hosp Med*. 2011;6(5):279-84.
- Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med*. 2007;120(7):563-7.
- Braithwaite SS, Clement S. Algorithms for intravenous insulin delivery. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4(3):258-68.
- Furnary AP, Braithwaite SS. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):557-64.
- Braithwaite SS. The transition from insulin infusions to long-term diabetes therapy: the argument for insulin analogs. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18(4):366-78.
- Leahy JL. Insulin management of diabetic patients on general medical and surgical floors. *Endocr Pract*. 2006;12 Suppl 3:86-90.
- Knecht LA, Gauthier SM, Castro JC, Schmidt RE, Whitaker MD, Zimmerman RS, et al. Diabetes care in the hospital: is there clinical inertia? *J Hosp Med*. 2006;1(3):151-60.
- Cook CB, Castro JC, Schmidt RE, Gauthier SM, Whitaker MD, Roust LR, et al. Diabetes care in hospitalized non critically ill patients: more evidence for clinical inertia and negative therapeutic momentum. *J Hosp Med*. 2007;2(4):203-11.
- Ena J, Gómez-Huelgas R, Romero-Sánchez M, Gaviria AZ, Calzadilla-Valle A, Varela-Aguilar JM, et al. Hyperglycemia management in patients admitted to internal medicine in Spain: A point-prevalence survey examining adequacy of glycemic control and guideline adherence. *Eur J Intern Med*. 2015;26(6):392-8.
- Urbieto Sanz E, Trujillano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Galicia Puyol S, Caballero Requejo C y Piñera Salmerón P. Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2014;38(5):430-7.
- Semesdiabetes.es (Internet). "Protocolo para el manejo del paciente con diabetes mellitus en Urgencias", de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). http://www.semesdiabetes.es/protocolo_diabetes_2.pdf
- ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control: A call to action. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1955-62.
- Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*. 2006; 355(18):1903-11.
- Delgado Sánchez O, Nicolás Picó J, Martínez López I, Serrano Fabiá A, Anoz Jiménez L, Fernández Cortés F. Reconciliation errors at admission and departure in old and polymedicated patients. Prospective, multicenter randomized study. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(19):741-4.
- Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE, Segal R. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(18):1742-9.
- Hirsch IB. Sliding scale insulin-time to stop sliding. *JAMA*. 2009 Jan 14;301(2):213-4.
- Golightly LK, Jones MA, Hamamura DH, Stolpman NM, McDermott MT. Management of diabetes mellitus in hospitalized patients: efficiency and effectiveness of sliding-scale insulin therapy. *Pharmacotherapy*. 2006;26(10):1421-32.
- Munoz C, Villanueva G, Fogg L, Johnson T, Hannold K, Agruss J, et al. Impact of a subcutaneous insulin protocol in the emergency department: Rush Emergency Department Hyperglycemia Intervention (REDHI). *J Emerg Med*. 2011;40(5):493-8.

Aportación a la literatura científica

El paciente diabético representa un 30-40% de los pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias. Este estudio da luz acerca de cómo se maneja a estos pacientes en dicho servicio en cuanto a su tratamiento hipoglucemiante. Además, siendo los fármacos hipoglucemiantes considera-

dos Medicamentos de Alto Riesgo, el papel del farmacéutico cobra especial importancia en la correcta realización de la historia farmacoterapéutica domiciliaria, puesto que el tratamiento hipoglucemiante indicado durante el ingreso está condicionado por el tratamiento previo del paciente.

Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica y compleja, que requiere seguimiento médico continuo con estrategias de reducción de riesgos multifactoriales más allá del control de la glucemia¹. El paciente diabético representa un 30-40% de los pacientes atendidos en los Servicios de Urgencias (SU) hospitalarios y un 25% de los hospitalizados². En la mayoría de los casos, la causa del ingreso no es la diabetes sino otra enfermedad intercurrente y, frecuentemente, la diabetes se descompensa al dejar el manejo de la hiperglucemia relegado a un segundo plano frente a la patología que provoca el ingreso^{1,3}.

Es sabido, además, que los pacientes con diabetes permanecen ingresados una media de 1-3 días más que los no diabéticos, y aquellos que presentan hiperglucemia al ingreso es más probable que requieran la utilización de la unidad de cuidados intensivos². Diversos factores propician la aparición de hiperglucemia en el paciente hospitalizado, como el estrés o descompensación de la diabetes, la suspensión de fármacos hipoglucemiantes o la administración de agentes hiperglucemiantes (glucocorticoides, nutrición enteral o parenteral)¹. En la actualidad la literatura respalda que el control específico de la glucosa en el ámbito hospitalario mejora los resultados clínicos, habiendo suficiente evidencia para relacionar la hiperglucemia en pacientes hospitalizados con peores resultados⁴.

Sin embargo, existe cierta controversia con respecto al manejo del paciente diabético durante la hospitalización⁵⁻¹², habiéndose establecido en la actualidad unos valores de glucemia laxos en el paciente hospitalizado, en torno a 140-180 mg/dl¹. Los SU son cruciales para garantizar el adecuado manejo del paciente diabético durante la estancia hospitalaria. Las hiperglucemias son frecuentes, pero una atención sistemática de las mismas en las salas de observación de los SU lleva a un mejor control glucémico en aquellos pacientes que posteriormente serán ingresados¹³. En contraposición, existen algunos factores que influyen negativamente en este adecuado control: cierta tolerancia a la hiperglucemia como medida de seguridad frente a la hipoglucemia, el desconocimiento o la omisión del tratamiento previo del paciente y la sobreutilización de las *sliding scales* o pautas de insulina rápida sola.

En los SU todavía no están suficientemente implantados protocolos de consenso para el tratamiento de la hiperglucemia¹³. La planificación del tratamiento en dicho servicio es el punto clave, ya que es muy probable que se mantenga durante la estancia hospitalaria, debiendo tener en cuenta para iniciarlo tanto la glucemia como el tipo de diabetes, y el tratamiento previo¹⁴⁻¹⁸. Muchas veces, la inercia clínica puede llevar a la no modificación del tratamiento, lo que se produce frecuentemente en los pacientes a los que se les pauta insulina rápida sin insulina basal^{19,20}.

Un reciente estudio²¹ concluye que existe una brecha importante entre las guías clínicas y el manejo del control glucémico en los pacientes hospitalizados con diabetes. En general, parece que se abusa de las pautas de rescate con insulina rápida, no se determinan los valores de HbA1c y se realizan menos de tres mediciones de glucemia al día.

Ante todo lo anteriormente expuesto, nos planteamos evaluar cómo se estaba manejando al paciente diabético en el SU de nuestro hospital, a través del cual se producen el 70% de los ingresos en el mismo. En particular, nuestro objetivo fue analizar la adecuación del tratamiento hipoglucemiante pautado en el SU a las recomendaciones de consenso disponibles en la actualidad y evaluar la repercusión clínica de un potencial manejo inadecuado de los fármacos antidiabéticos.

Métodos

Estudio observacional descriptivo de evaluación de la práctica asistencial, realizado en el SU de un hospital de referencia de área que atiende a una población de 195.000 habitantes. El marco temporal del estudio fue de seis meses (de diciembre de 2013 a mayo de 2014). La población de estudio la constituyeron los pacientes mayores de 18 años pendientes de ingreso desde la sala de observación del SU, en horario de cobertura del farmacéutico (de lunes a viernes de 8-14h). Los pacientes seleccionados para el estudio debían haber sido previamente conciliados por el farmacéutico de urgencias con lo que cumplían los criterios de inclusión establecidos en el procedimiento de conciliación terapéutica vigente en el centro²². Dicho procedimiento considera factores asociados a mayor riesgo de error (edad mayor de 65 años, polimedicación, pluripatología) y a mayor gravedad en caso de error (medicamentos de alto riesgo, insuficiencia renal, etc). Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes conciliados que estuvieran diagnosticados previamente de Diabetes Mellitus y en tratamiento domiciliario con fármacos hipoglucemiantes.

Para todos los pacientes incluidos, y dentro del proceso de conciliación, se elaboró la historia farmacoterapéutica domiciliaria (HFT) mediante entrevista clínica, consulta de los registros electrónicos de atención primaria (Agora Plus[®]) y la revisión de la medicación cuando el paciente la aportaba. Fueron excluidos los pacientes a los que no fue posible realizar la entrevista, y tampoco a su acompañante o familiar. Además, se recogieron los datos demográficos, antecedentes patológicos, motivo de ingreso y resultados analíticos a partir de las historias clínicas electrónicas. Se obtuvieron también los datos del proceso de urgencias a partir CMBD facilitado por el servicio de documentación.

Se realizó un primer análisis descriptivo del perfil clínico y farmacoterapéutico de los pacientes y más detalladamente de los tratamientos domiciliarios antidiabéticos

que llevaban los pacientes, analizando la frecuencia de los distintos subgrupos terapéuticos según la clasificación anatómo-terapéutica de la OMS (ATC), y las combinaciones de fármacos antidiabéticos utilizadas. Para describir el manejo del paciente y su tratamiento al ingreso hospitalario, la decisión terapéutica implícita en cada prescripción de urgencias se clasificó como: omisión, mantenimiento o modificación del tratamiento domiciliario.

Para medir la adecuación del tratamiento prescrito se seleccionó como referencia para este estudio el "Protocolo para el manejo del paciente con diabetes mellitus en Urgencias" de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)²³, tras la revisión de los documentos de consenso disponibles en la bibliografía sobre manejo de paciente diabético al ingreso hospitalario^{1,2,3,23}. Así, se comparó la prescripción realizada en el SU con lo indicado en dicho protocolo en función de los factores clínicos y farmacológicos señalados en el mismo (Figura 1) y se estableció la consideración de adecuación o no del tratamiento, siendo esta la variable principal del estudio. La misma comparación se realizó con la prescripción resultante después de la intervención del farmacéutico durante el proceso de conciliación, registrándose también el tiempo hasta la resolución del error.

La repercusión clínica se midió estableciendo si existía relación entre el ajuste a las recomendaciones del protocolo y los indicadores clínicos que se consideraron más relevantes: glucemia a las 24 horas del ingreso, número de rescates y/o número de unidades de insulina que fue necesario administrar. Para ello se utilizó la prueba estadística U de Mann-Whitney.

Para el análisis descriptivo se calcularon las frecuencias y los porcentajes en las variables cualitativas; y las medias, desviaciones estándar, o típicas, valores máximos y mínimos en las mediciones cuantitativas. Para todos los análisis se utilizó un grado de significación estadística de 0,05 y se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 18.0.

Resultados

La población de estudio quedó conformada por un total de 78 pacientes (de los 132 conciliados), diagnosticados previamente de diabetes mellitus (97,4% diabetes tipo 2). La edad media fue de 73,6±9,4, con un 55,1% de pacientes mayores de 75 años. El 53,8% fueron mujeres, y el 57,7% presentó un índice de comorbilidad de Charlson (ICCH) igual o superior a 3, clasificándose como una comorbilidad alta, siendo la más frecuente

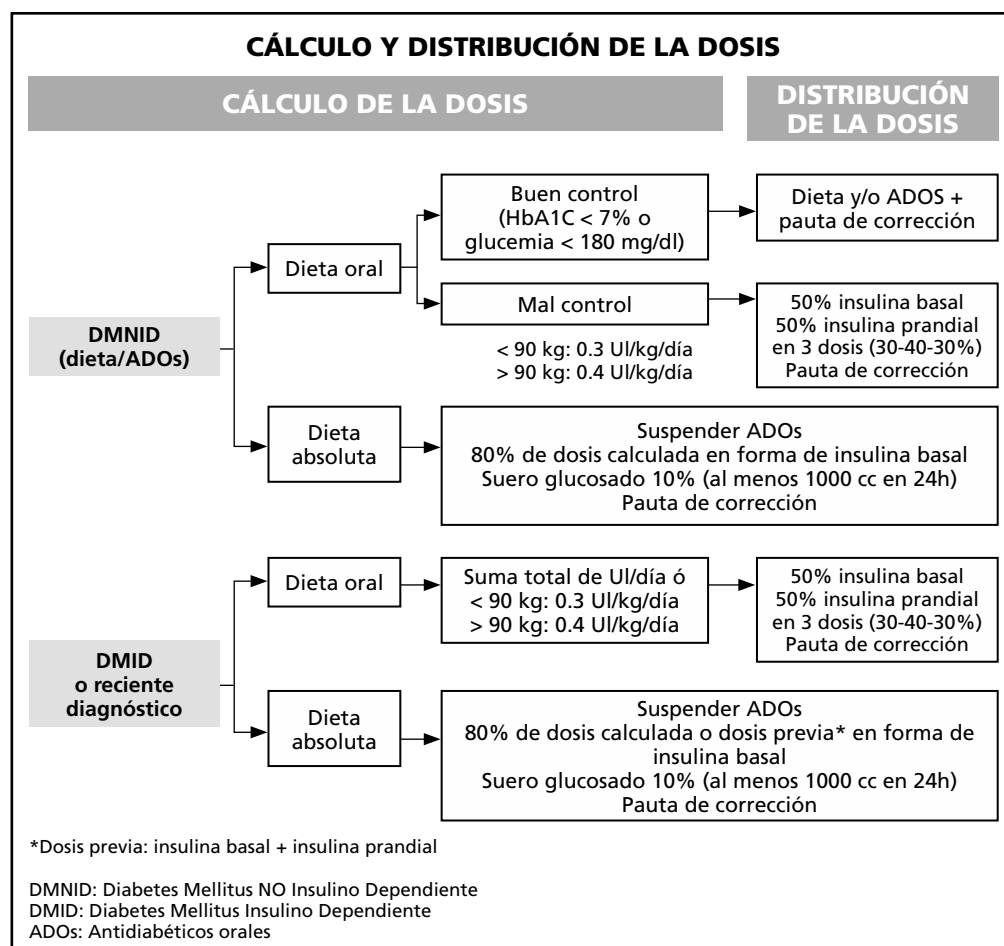


Figura 1. Esquema del "Protocolo para el manejo del paciente con Diabetes Mellitus en Urgencias" de la SEMES

la insuficiencia renal crónica (69,2%), seguida de la insuficiencia cardíaca (39,7%) y la enfermedad pulmonar crónica (33,3%). Los diagnósticos de ingreso más frecuentes estuvieron relacionados con el aparato cardiovascular (41%) y respiratorio (32%). La tabla 1 muestra las principales características de la población de estudio, así como del proceso de urgencias de estos pacientes.

Se registraron un total de 1003 prescripciones de medicamentos en el tratamiento domiciliario de los pacientes, que correspondían a 217 principios activos diferentes, con una media de $12,9 \pm 4,1$ medicamentos por paciente. De ellos, 149 fueron antidiabéticos (14,9%), con una media de este tipo de fármacos por paciente de $1,9 \pm 0,8$. El fármaco hipoglucemiante más frecuente fue la metformina, presente en el 56,4% de los pacientes (Tabla 2). El 64,1% de los pacientes estaban siendo tratados en su domicilio exclusivamente con antidiabé-

uticos orales (ADOs), el 14,1% con insulinas y el 21,8% con una combinación de ADOs más insulina, tal y como muestra la tabla 3.

El grado de adecuación al protocolo de la SEMES de los tratamientos pautados por los urgenciólogos fue de un 16,7%. En ningún caso se mantuvo el tratamiento domiciliario al ingreso en la sala de observación del SU. Encontramos 7 pacientes a los que se les omitió el tratamiento hipoglucemiante (9%), 6 omisiones en pacientes en tratamiento domiciliario con ADOs y 1 omisión en paciente insulinizado, siendo la causa de dichas omisiones una HFT incompleta. Al resto de pacientes (91%) el tratamiento les fue modificado. Los tratamientos pautados en el SU se representan en la figura 2, siendo la mayoría pautas de rescate con insulina rápida (68%). Todos los pacientes con ADOs domiciliarios (salvo las omisiones) fueron tratados con una pauta correctora de

Tabla 1. Descripción de la población de estudio (N=78 pacientes)

	N (%)	Media (DE)
Características demográficas		
Sexo femenino	42 (53,8%)	
Edad media		73,6 (9,4)
Rango de edad	75 años o menos	35 (44,9%)
	>75 años	43 (55,1%)
Características clínicas		
Grado de Comorbilidad*	Ausencia de comorbilidad: 0-1	12 (15,4%)
	Comorbilidad baja: 2	21 (29,9%)
	Comorbilidad alta: ≥ 3	45 (57,7%)
ICCH** medio		2,7 (1,48)
Polimedicados	76 (97,4%)	
Número de medicamentos/paciente	12,9 (4,1)	
Características del proceso de urgencias		
Procedencia pacientes	Atención Primaria	9 (11,5%)
	Emergencias (061 y otros)	33 (42,3%)
	Decisión Propia	36 (46,2%)
Categoría del médico	Adjuntos	60 (76,9%)
	Residentes	14 (17,9%)
	Desconocido	4 (5,2%)
Nivel de triaje***	1	8 (10,3%)
	2	11 (14,1%)
	3	56 (71,8%)
	Sin Clasificar	3 (3,8%)
Franja horaria atención paciente****	Mañana	28 (35,9%)
	Tarde	31 (39,7%)
	Noche	19 (24,4%)

*Comorbilidades en la población de estudio según la clasificación utilizada para el cálculo del Índice de Charlson adaptado a partir de la propuesta de Romano, utilizándose los códigos de la CIE-9-MC.

**ICCH: índice de comorbilidad de Charlson

***Sistema Manchester (MST): 1: Atención inmediata (Rojo); 2: Muy urgente (Naranja); 3: Urgente (Amarillo); 4: Normal (Verde); 5: No urgente (Azul)

**** Franja horaria: Mañana 8:00-15:00 horas; Tarde 15:00-22:00 horas; Noche: 22:00-08:00 horas

Tabla 2. Presencia de los distintos tipos de antidiabéticos en el tratamiento domiciliario de los pacientes incluidos en el estudio. Clasificación ATC Nivel 4 (Subgrupo Terapéutico farmacológico o químico)

Clasificación Nivel 4 ATC	Medicamentos N (%)
(A10BA) Biguanidas (Metformina)	44 (29.6%)
(A10BH) Inhibidores de la DPP- 4	25 (16.8%)
(A10BB) Derivados de las sulfonilureas	13 (8.7%)
(A10BG) Tiazolidinedionas	2 (1.3%)
(A10BX) Otros fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas	25 (16.8%)
Total Antidiabéticos orales	109 (73.2%)
(A10AD) Combinaciones de insulinas y análogos de acción intermedia y rápida	1 (0.7%)
(A10AB) Insulinas y análogos de acción rápida para inyección	13 (8.7%)
(A10AE) Insulinas y análogos de acción prolongada	26 (17.4%)
Total Insulinas	40 (26.8%)
Total antidiabéticos	149 (100%)

insulina rápida, mientras que de los 10 pacientes insulinizados que fueron tratados, en el 60% se estableció una insulina basal además de la pauta de rescate y en el 40% únicamente pauta de rescate. Por último en aquellos pacientes que estaban siendo tratados en casa con combinaciones de ADOs e insulinas, encontramos que a un 70,6% se les prescribió insulina basal además de la pauta de rescate, mientras que al 29,4%, pauta de rescate exclusivamente.

El farmacéutico de urgencias intervino en los 7 pacientes a los que se les omitió el tratamiento hipoglucemiante. La aceptación de la intervención fue del 85,7% (6 pacientes). Por otra parte recomendó un ajuste de dosis de insulina NPH en dos pacientes, que fueron aceptadas. El tiempo medio de resolución del error fue de $21,1 \pm 12,8$ horas. El porcentaje de pacientes con omisiones de tratamiento antidiabético pasó del 9% al 1,3% tras la intervención de farmacéutico, aunque el ajuste al protocolo sólo mejoró en 3 pacientes: del 16,7% de adecuación en las prescripciones del urgenciólogo al 20,5% tras la intervención del farmacéutico de urgencias. La figura 3 representa el grado de adecuación al protocolo de la SEMES en función del tratamiento domiciliario, antes y después de la intervención del farmacéutico.

Se encontraron diferencias en los indicadores de relevancia clínica, pero en ningún caso fueron significativas. Así, los resultados en los pacientes cuyo tratamiento se ajustaba al protocolo de la SEMES y en los que no se ajustaba fueron respectivamente: glucemia a las 24 ho-

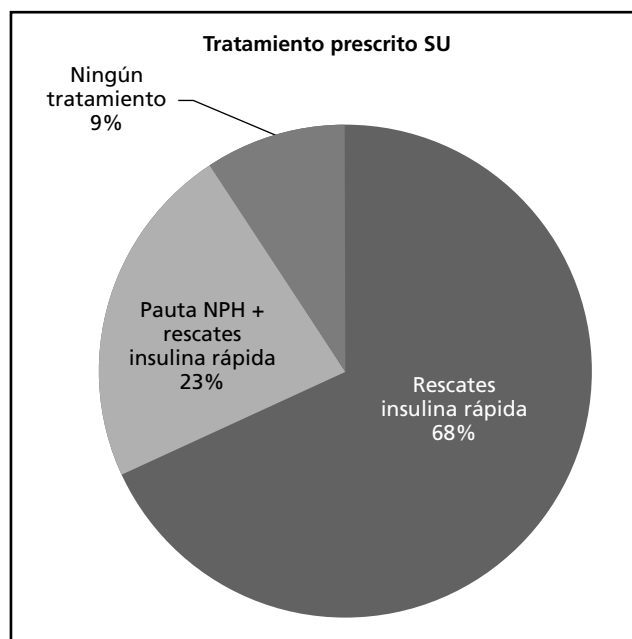


Figura 2. Manejo de la terapia antidiabética en el Servicio de Urgencias (SU).

ras del ingreso $138,3 \pm 49,5$ mg/dL frente a $182,7 \pm 97,1$ mg/dL ($p=0,688$); media de rescates con insulina lispro $1 \pm 1,6$ versus $1,5 \pm 1,8$ ($p=0,293$); número de unidades de insulina lispro administradas $4,6 \pm 12,7$ UI frente a $6,65 \pm 11,3$ UI ($p=0,155$). En 8 pacientes no se pudo consultar la glucemia a las 24h.

Discusión

La mayoría de pacientes incluidos en nuestro estudio estaban en tratamiento domiciliario con ADOs (85,9%), lo que supone que requerían una modificación de su tratamiento al ingreso, dada la generalizada contraindicación del uso de estos fármacos en los pacientes hospitalizados^{24,25}. Se detectó una gran adhesión a la recomendación de suspender los ADOs, sin embargo el grado de adecuación global a las recomendaciones de consenso de las prescripciones realizadas en urgencias fue muy bajo (16,7% de los tratamientos), mejorando ligeramente tras la intervención del farmacéutico para la conciliación (20,5%). Principalmente se detectó un elevado porcentaje de prescripciones exclusivamente de pautas de rescate con insulina rápida (68% de los tratamientos prescritos). El farmacéutico evitó las omisiones pero tampoco realizó correctamente el ajuste del tratamiento en la mayor parte de los casos. El mayor grado de adecuación fue para los pacientes que estaban en tratamiento domiciliario con ADOs más insulinas (23,5%) y el menor para los que estaban en tratamiento sólo con insulinas (9%). Esta falta de adecuación se tradujo en una tendencia al aumento de la glucemia a las 24h del ingreso, así como del número y unidades de insulina de rescate, aunque los resultados de nuestro es-

Tabla 3. Esquemas de tratamiento antidiabético domiciliario

	Esquemas de tratamiento	N Pacientes (%)
PACIENTES CON ADOs	1 ADO	26 (33,3%)
	Biguanidas	11
	Glinidas	7
	Inhibidores DDP-4	5
	Sulfonilureas	3
	2 ADO	16 (20,5%)
	Glinida + Biguanidas	3
	Inhibidores DDP-4 + Biguanidas	6
	Inhibidores DDP-4 + Sulfonilureas	1
	Biguanidas + Sulfonilureas	5
	Tiazolidinedionas + Glinidas	1
	3 ADO	8 (10,3%)
	Inhibidores DDP-4 + Biguanidas + Sulfonilureas	3
Inhibidores DDP-4 + Biguanidas + Glinidas	4	
Inhibidores DDP-4 + Tiazolidinedionas + Sulfonilureas	1	
Total	50 (64,1%)	
PACIENTES CON INSULINA	Insulina	3 (3,8%)
	Insulina de acción lenta	2
	Insulina de acción rápida	1
	Combinación de insulinas	8 (10,3%)
Total	11 (14,1%)	
PACIENTES CON ADOs + INSULINA	Combinación de ADOs + Insulinas	17 (21,8%)
	Total pacientes	78 (100%)

ADOs: Antidiabéticos orales
 DDP-4: Dipeptidil peptidasa-4

tudio no resultaron significativos. En cuanto al elevado tiempo medio de resolución del error, se debe a que el horario de farmacéutico es exclusivamente de mañana mientras que el SU acoge pacientes en un horario continuado de 24h, pudiendo ocurrir que un paciente esté prácticamente 24h sin que el farmacéutico intervenga.

Más de la mitad de los pacientes fueron mayores de 75 años, con un notable grado de comorbilidad (57,7% de ICCH mayor de 3) y con un elevado número de fármacos domiciliarios por paciente ($12,9 \pm 4,1$). Esto se debe fundamentalmente a los propios criterios de inclusión del procedimiento de conciliación (mayores de 65 años, polimedicados, pluripatológicos), con el que se pretendía dirigir esta observación a un grupo de población con mayor riesgo de tener un error en la conciliación terapéutica²⁶. Una correcta conciliación es esencial a la hora de pautar un tratamiento antidiabético al ingreso, ya que se debe tener en cuenta el tratamiento previo del paciente, si está insulinizado o no, el tipo y número de unidades de insulina que se administra diariamente o si esta tratado con ADOs. La insulina es uno de los fármacos más asociados a error de medicación en el paciente ingresado²⁷.

Comparando nuestro estudio con el realizado por Bernard et al. en un SU¹³ encontramos en éste medias de edad más bajas (55 años), y una proporción de pacientes insulinizados en domicilio más alta que en nuestro estudio (56-62% versus 35,9%). Esto se corresponde con la diferencia de edad y, por tanto, con una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 en nuestros pacientes, cuyo tratamiento de elección son los ADOs antes que las insulinas. Discrepamos también con el mismo estudio en cuanto al manejo del tratamiento antidiabético al ingreso. Así, observaron que en el grupo control, tan sólo el 54% de los pacientes fueron tratados con insulina, mientras que en nuestro estudio el 91% de los pacientes fueron insulinizados. También podemos observar que el 9% de los pacientes mantienen los ADOs, mientras que en nuestro estudio se les retiraron al 100%, siendo esta, como se ha señalado antes, la recomendación del protocolo de la SEMES que se cumplió en su totalidad. En contraposición, una de las desviaciones más importantes en cuanto al ajuste a las recomendaciones fue el elevado porcentaje de prescripciones de pauta de rescate con insulina rápida (68%) exclusivamente, estando esta únicamente indicada cuando el paciente toma ADOs como

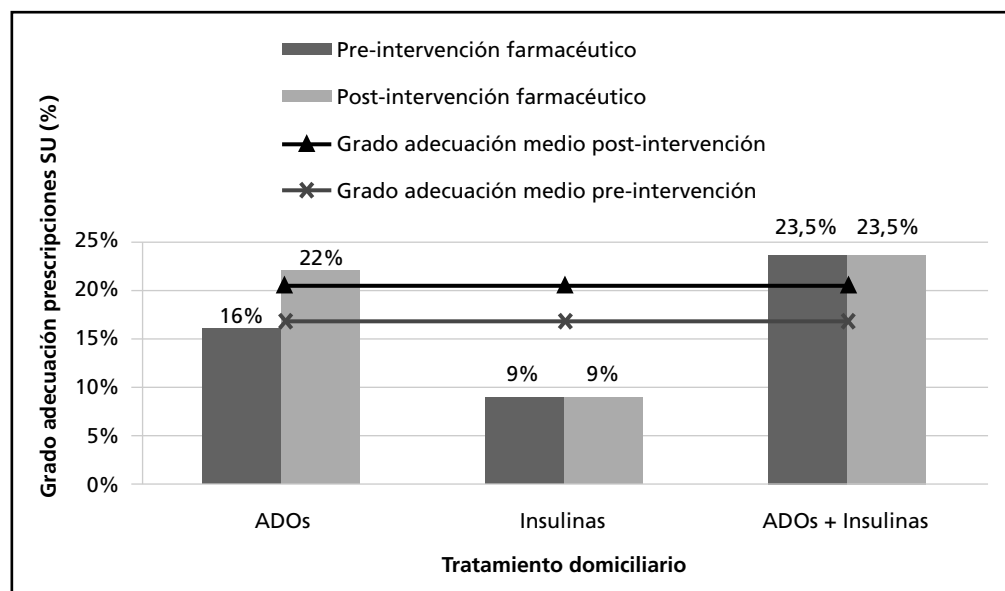


Figura 3. Adecuación del tratamiento antidiabético pautado en el Servicio de Urgencias al protocolo de la SEMES en función del tratamiento domiciliario

tratamiento crónico, se encuentra estable clínicamente al ingreso (glucemia inferior a 180 mg/dl o HbA1c < 7%) y tiene pautada dieta oral. Estos resultados van de la línea con los estudios realizados en paciente diabético hospitalizado, objetivándose un abuso de las pautas de rescate con insulina rápida como único tratamiento hipoglucemiante^{2,21,28,29}.

En cuanto a la evaluación de la repercusión clínica en función de la adecuación al protocolo, encontramos limitaciones en nuestro estudio por la posible pérdida de datos: el diseño retrospectivo conlleva la posibilidad de que no todos los registros de insulina de rescate administrada estuvieran completos y que en algunos pacientes no se pudiera consultar la glucemia a las 24h, aunque se realizó una estimación con los datos disponibles. Se encontró, en primer lugar, que los pacientes en los que no se pautó un tratamiento ajustado al protocolo existía una tendencia a tener mayor número de rescates con insulina lispro, con más unidades administradas, y unos valores de glucemia a las 24 horas del ingreso en el SU mayores que en el grupo que sí se ajustó al protocolo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al reducido tamaño de muestra. Sin embargo, estudios similares al nuestro, demuestran que los pacientes en los que se realiza un tratamiento intensivo y protocolizado tienen valores de glucemia más bajos que el grupo control^{13,30}.

La principal limitación de este estudio es su carácter observacional, enmarcado en un proceso de conciliación de pacientes de riesgo. La carencia de una aleatorización de pacientes para su inclusión, así como un cálculo del tamaño de muestra necesario previo a la realización del estudio resta validez externa y limita la aplicación de los resultados del estudio. Sin embargo, consideramos adecuada la selección del SU para la realización del estudio, ya que es la principal puerta de entrada de los

enfermos al hospital y, en términos de farmacoterapia, estos servicios se caracterizan por ser receptores y generadores de iatrogenia medicamentosa. Además, la gran prevalencia de pacientes diabéticos en los seleccionados para la conciliación (el 59% de los pacientes conciliados eran diabéticos) justifica el estudio de este grupo de pacientes en profundidad, particularmente teniendo en cuenta la consideración de todos los fármacos antidiabéticos como Medicamentos de Alto Riesgo. Especial relevancia cobra el papel del profesional farmacéutico en la correcta realización de la HFT, puesto que el tratamiento hipoglucemiante indicado durante el ingreso está condicionado por el tratamiento previo del paciente que es imprescindible conocer con exactitud.

Finalmente, la evidencia de la falta de adherencia a las recomendaciones, tanto por parte de los urgenciólogos como del farmacéutico de urgencias en nuestro hospital, nos ha impulsado a la puesta en marcha de un programa de formación y debate entre los distintos profesionales implicados en el manejo de este tipo de fármacos al ingreso hospitalario. En nuestra opinión, serían necesarios también, estudios dirigidos a validar los beneficios de la adherencia a los nuevos protocolos de consenso en los pacientes que ingresan en nuestros hospitales que permitan extraer y generalizar las conclusiones.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl 1).
2. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(12):465-75.

3. Carreño Hernández MC, Sabán Ruiz J, Fernández Ballesteros A, Bustamante Fermose A, García Polo I, Guillén Camargo V. et al. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna*. 2005;22(7):339-48.
4. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schaffer RG, et al. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals (Review). *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91, [errata in *Diabetes Care* 2004;27(3):856, and *Diabetes Care*. 2004;27(5):1255]
5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1359-67.
6. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99(20):2626-32.
7. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1108-18.
8. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
9. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2262-67.
10. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180(8):821-7
11. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clinic Proc*. 2004;79(8):992-1000.
12. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38.
13. Bernard JB, Munoz C, Harper J, Muriello M, Rico E, Baldwin D. Treatment of inpatient hyperglycemia beginning in the emergency department: a randomized trial using insulins aspart and detemir compared with usual care. *J Hosp Med*. 2011;6(5):279-84.
14. Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med*. 2007;120(7):563-7.
15. Braithwaite SS, Clement S. Algorithms for intravenous insulin delivery. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4(3):258-68.
16. Furnary AP, Braithwaite SS. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):557-64.
17. Braithwaite SS. The transition from insulin infusions to long-term diabetes therapy: the argument for insulin analogs. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18(4):366-78.
18. Leahy JL. Insulin management of diabetic patients on general medical and surgical floors. *Endocr Pract*. 2006;12 Suppl 3:86-90.
19. Knecht LA, Gauthier SM, Castro JC, Schmidt RE, Whitaker MD, Zimmerman RS, et al. Diabetes care in the hospital: is there clinical inertia? *J Hosp Med*. 2006;1(3):151-60.
20. Cook CB, Castro JC, Schmidt RE, Gauthier SM, Whitaker MD, Roust LR, et al. Diabetes care in hospitalized non critically ill patients: more evidence for clinical inertia and negative therapeutic momentum. *J Hosp Med*. 2007;2(4):203-11.
21. Ena J, Gómez-Huelgas R, Romero-Sánchez M, Gaviria AZ, Calzada-Valle A, Varela-Aguilar JM, et al. Hyperglycemia management in patients admitted to internal medicine in Spain: A point-prevalence survey examining adequacy of glycemic control and guideline adherence. *Eur J Intern Med*. 2015;26(6): 392-8.
22. Urbieto Sanz E, Trujillano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Galicia Puyol S, Caballero Requejo C y Piñera Salmerón P. Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2014;38(5):430-7.
23. Semesdiabetes.es (Internet). "Protocolo para el manejo del paciente con diabetes mellitus en Urgencias", de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). http://www.semesdiabetes.es/protocolo_diabetes_2.pdf
24. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control: A call to action. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1955-62.
25. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*. 2006; 355(18):1903-11.
26. Delgado Sánchez O, Nicolás Picó J, Martínez López I, Serrano Fabiá A, Anoz Jiménez L, Fernández Cortés F. Reconciliation errors at admission and departure in old and polymedicated patients. Prospective, multicenter randomized study. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(19):741-4.
27. Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE, Segal R: Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(18):1742-9.
28. Hirsch IB. Sliding scale insulin-time to stop sliding. *JAMA*. 2009 Jan 14;301(2):213-4.
29. Golightly LK, Jones MA, Hamamura DH, Stolpman NM, McDermott MT. Management of diabetes mellitus in hospitalized patients: efficiency and effectiveness of sliding-scale insulin therapy. *Pharmacotherapy*. 2006;26(10):1421-32.
30. Munoz C, Villanueva G, Fogg L, Johnson T, Hannold K, Agruss J, et al. Impact of a subcutaneous insulin protocol in the emergency department: Rush Emergency Department Hyperglycemia Intervention (REDHI). *J Emerg Med*. 2011;40(5):493-8.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Elías I, Oyagüez I, Álvarez-Sala LA, García-Bragado F, Navarro A, González P, et al. Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecular-weight heparins and vitamin k antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism. Farm Hosp. 2016;40(3):187-208.
- Elías I, Oyagüez I, Álvarez-Sala LA, García-Bragado F, Navarro A, González P, et al. Coste-efectividad de apixabán versus heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso. Farm Hosp. 2016;40(3):187-208.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecular-weight heparins and vitamin k antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism

Coste-efectividad de apixaban versus heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso

Isabel Elías¹, Itziar Oyagüez¹, Luis Antonio Álvarez-Sala², Fernando García-Bragado³, Andrés Navarro⁴, Paloma González⁵, Fernando de Andrés-Nogales¹ and Javier Soto⁶

¹Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Pozuelo de Alarcón, Madrid. ²Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Gerona. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche, Alicante. ⁵Departamento Health Economics, Bristol-Myers Squibb, Madrid. ⁶Departamento Health Economics, Pfizer, Alcobendas, Madrid. Spain.

Abstract

Objective: Cost-effectiveness analysis of a 6-month treatment of apixaban (10 mg/12h, first 7 days; 5 mg/12h afterwards) for the treatment of the first event of venous thromboembolism (VTE) and prevention of recurrences, versus low-molecular-weight heparins/vitamin K antagonists treatment (LMWH/VKA).

Material and methods: A lifetime Markov model with 13 health states was used for describing the course of the disease. Efficacy and safety data were obtained from AMPLIFY and AMPLIFY-EXT clinical trials; health outcomes were measured as life years gained (LYG) and quality-adjusted life years (QALY). The chosen perspective of this analysis has been the Spanish National Health System (NHS). Drugs, management of VTE and complications costs were obtained from several Spanish data sources (€, 2014). A 3% discount rate was applied to health outcomes and costs. Univariate and probabilistic sensitivity analyses (SA) were performed in order to assess the robustness of the results.

Results: Apixaban was the most effective therapy with 7.182 LYG and 5.865 QALY, versus 7.160 LYG and 5.838 QALYs

Resumen

Objetivo: Analizar la relación coste-efectividad de 6 meses de tratamiento con apixaban (10 mg/12 h, 7 primeros días; 5 mg/12 h después) para el primer evento de tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de recurrencias, frente a heparinas de bajo peso molecular/antagonistas de vitamina K (HBPM/AVK).

Material y métodos: Se ha empleado un modelo de Markov con 13 estados de salud que describen la evolución de la enfermedad a lo largo de la vida de los pacientes. Los datos de eficacia y seguridad se han obtenido de los ensayos clínicos AMPLIFY y AMPLIFY-EXT, calculándose los años de vida ganados (AVG) y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) de las opciones terapéuticas evaluadas. En este análisis se adoptó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS). El coste de la medicación, de las complicaciones y del manejo del TEV se obtuvo de distintas fuentes españolas (€, 2014). Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% a costes y beneficios en salud. Se realizaron análisis de sensibilidad univariante y probabilístico (ASP) para evaluar la robustez de los resultados.

Resultados: Apixaban generó mejores resultados en salud con 7,182 AVG y 5,865 AVAC, frente a 7,160 AVG y 5,838 AVAC

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com (Itziar Oyagüez).

Recibido el 25 de enero de 2016; aceptado el 12 de marzo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10461



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

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

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

with LMWH/VKA. Furthermore, apixaban had a lower total cost (€13,374.70 vs €13,738.30). Probabilistic SA confirmed dominance of apixaban (led to better health outcomes with less associated costs) in 89% of the simulations.

Conclusions: Apixaban 5 mg/12h versus LMWH/VKA was an efficient therapeutic strategy for the treatment and prevention of recurrences of VTE from the NHS perspective.

KEY WORDS

Anticoagulants; Apixaban; Cost-effectiveness; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; Venous thromboembolism

Farm Hosp. 2016;40(3):172-208

Contribution to scientific literature

What is known about this subject?

Venous Thromboembolism can be considered a relevant condition from the perspective of the healthcare system, because it has been established as the third cause of cardiovascular death at global level. There are currently several treatment options available in the market; the group of new oral anticoagulants are the ones offering the highest number of advantages compared with the rest, because they involve less anticoagulation monitoring in patients and, at the same time, they offer a more favourable safety profile.

What is the contribution of this study to scientific literature?

This cost-effectiveness analysis is the first one conducted in our country in order to assess the costs and health outcomes associated with treatment with apixaban vs. low molecular weight heparins and vitamin K antagonists, for treatment of a first event of venous thromboembolism, and prevention of recurrences. The information and results of this study can be helpful for decision making by the different stakeholders involved.

Introduction

Venous Thromboembolism (VTE), which includes both Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE), represents the third cause of cardiovascular death at a global level¹. With approximately 60% of DVT and 40% of PE^{2,3}, the total prevalence of VTE in Spain has been calculated in 0.11%⁴, with a progressive increase in cases, reaching a diagnosis rate of 154/100,000 inhabitants, including non-hospital diagnosis⁵.

Patients with VTE have a high risk of recurrences, which is higher during the first two years⁶, as well as of long-term complications such as Post-Thrombotic Syndrome (PTS) and Chronic Pulmonary Hypertension (CTEPH)⁷. VTE generates an important use of resources due to these complications and the recurrences which require hospitalization. The studies available have calcu-

para HBPM/AVK, y con menor coste total (13.374,70€ versus 13.738,30€). El ASP confirmó la dominancia de apixaban (produce mejores resultados con menores costes asociados) en el 89% de las simulaciones.

Conclusiones: Apixaban 5 mg/12 h versus HBPM/AVK fue una estrategia eficiente para el SNS en el tratamiento y prevención de recurrencias de TEV.

PALABRAS CLAVE

Apixaban; Anticoagulante; Coste-efectividad; Embolia pulmonar; Tromboembolismo venoso; Trombosis venosa profunda

Farm Hosp. 2016;40(3):172-208

lated the total cost associated with VTE in Spain in over 75.5 million euros, with an annual 8-9% increase, out of which 79.3% is assigned to hospital healthcare⁸.

The treatment for VTE is anticoagulation; other treatments such as thrombolysis or inferior vena cava filters are reserved for special situations⁷. Current treatment guidelines recommend parenteral anticoagulation during the acute phase, with low-molecular-weight heparins (LMWH) during the first 5-10 days, followed by oral anticoagulation during a minimum period of 3 months with Vitamin K antagonists (VKA), such as dabigatran or edoxaban, or otherwise initiating oral treatment with apixaban or rivaroxaban, not requiring any previous parenteral treatment⁹.

Apixaban is an oral, direct, highly selective Xa factor inhibitor; unlike VKA, it does not need continuous monitoring of the INR value to stay within the therapeutic range and, therefore, it does not require any dose adjustment¹⁰.

The efficacy of apixaban for VTE treatment and prevention of recurrences has been supported by the outcomes of a Phase-III clinical trial¹¹, which demonstrated non-inferiority vs. LMWH/VKA.

Additionally to its efficacy assessment, it is interesting to develop other type of studies, with complementary information demonstrating that new therapies are cost-effective vs. other options available.

The objective of the present study was to conduct a cost-effectiveness analysis of apixaban versus LMWH/VKA for treatment of the first VTE event, and prevention of the recurrences.

Methods

The costs and health outcomes of the therapeutic options were estimated through an analytic model, in a cohort of Spanish patients who required anticoagulant treatment for a first VTE event and its recurrences.

Model Structure

The cost-effectiveness analysis was conducted through a Markov Model which simulates the evolution of pa-

tients with an acute VTE episode. This technique, widely used for the economic evaluation of medications^{12,13}, represents the natural history of the disease, through the definition of selective health states which show the potential events and situations that a patient can experience. The structure has been based on models accepted by the National Institute for Health and Care Excellence for this condition^{14,15,16}, and was validated by a board of national experts (2 Internal Medicine Specialists and one Hospital Pharmacist). Figure 1 shows the diagram of the model with 13 health states, representative of the clinical events derived of the evolution of the condition or its treatment, and the potential transitions between them. Patients are initially placed in the "first PE or DVT event" health states, and transitions are conducted in 3-month cycles.

Treatment options

The assessed therapies included the combined treatment with LMWH/VKA, represented by enoxaparin and acenocoumarol, vs. apixaban. The dosing schedules considered were enoxaparin 1 mg/kg twice a day and VKA 6 mg/day on the 6 first days, and VKA 3 mg/day until treatment completion. Treatment with apixaban included 10 mg twice a day on the 7 first days, and 5 mg twice a day until completing 6 months, which was the total duration of treatment planned for both arms. The dosing regimens and duration of treatments were those used in the clinical trials of reference. For recurrent events, the treatment initially administered was repeated, except in the case of initial treatment discontinuation before completing the 6 months, where patients were always treated with LMWH/VKA.

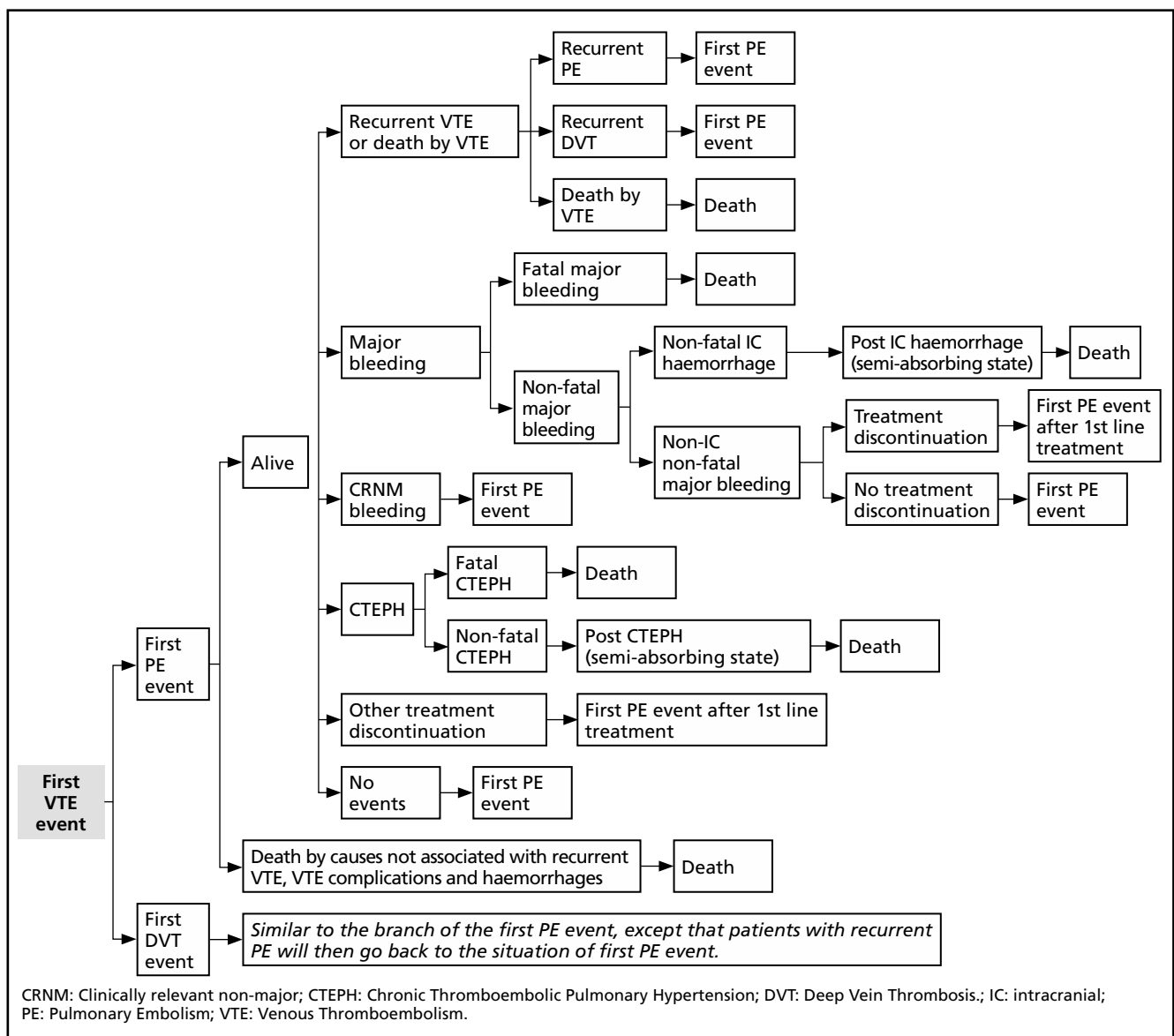


Figure 1. Markov Model.

Perspective, discount rate, and time horizon

This analysis was conducted from the perspective of the Spanish National Healthcare System (NHS), applying a 3% annual discount rate to costs and health outcomes¹⁷. The time horizon of the analysis was lifetime.

Health outcomes

The model considers the risk of developing the following clinical events: recurrent VTE and VTE-related death, major bleeding, clinically relevant non-major bleeding (CRNM), PTS and CTEPH (Table 1). In each cycle, each patient could only present one event.

The risk of developing some event was divided into 2 periods: one initial acute phase of 6 months (sub-divided into 0-3 and 3-6 months), which shows the outcomes observed in the direct comparison study between the alternative options (AMPLIFY study)¹¹ and a subsequent period until reaching the time horizon of the analysis, the entire life of the patient. The risk of suffering an event after permanent treatment discontinuation (by withdrawal or completing treatment) was obtained from literature^{18,19} and from the extension study arm (AMPLIFY-EXT), where placebo was used as comparator²⁰. The frequency of CTEPH (1,25%)²¹ and the prevalence of PTS (8.1%)²², which was considered constant, were obtained from scientific literature.

The anticoagulant treatment received had no impact on the nature of fatal haemorrhages, considering that 13-46% of all major bleedings were fatal; and 13.97% of those non-fatal were intracranial²³. Besides, after 18 months from the embolic event, an incremental risk factor of bleeding was applied of 0.197 per decade of life, because age is an additional risk factor for bleeding²⁴. Regarding discontinuation due to hemorrhagic events, according to data from a secondary analysis of the AMPLIFY study validated by the board of experts, a 2-day discontinuation was considered in CRNM bleeding, and permanent in case of intracranial haemorrhages. For non-intracranial major bleeding 47.27% of patients discontinued treatment during 14 days, while the rest discontinued permanently.

Measurement of health outcomes

The efficacy of alternative treatments determined the development of clinical events and, consequently, the life expectancy of patients. Efficiency was estimated considering total costs and health outcomes in terms of life years gained (LYG), which were subsequently adjusted with the relevant utility values to be expressed as quality-adjusted life years (QALY), accumulated at the end of the simulation. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and incremental cost-utility ratio (ICUR) between the assessed therapies (apixaban vs. LMWH/VKA) was calculated with the following formulas:

$$ICER = \frac{\text{apixaban cost} - \text{LMWH/VKA cost}}{\text{LYG with apixaban} - \text{LYG with LMWH/VKA}} \quad ICUR = \frac{\text{apixaban cost} - \text{LMWH/VKA cost}}{\text{QALY with apixaban} - \text{QALY with LMWH/VKA}}$$

Quality of life

In economic evaluations, the health related quality of life is included through the calculation of QALY, which is derived from the adjustment of survival in LYG, with a utility value which represents the subjective preference of patients for a specific health state.

The model considered different utilities according to the different health states. A baseline utility of 0.825²⁵ was accepted for patients with VTE without a previous history of complications. The development of intracranial haemorrhage or CTEPH was associated with utilities of 0.330²⁶ and 0.650²⁷, respectively.

Decrements of utilities associated with clinical events and bleedings were taken into account, as well as those associated with the way of administration of the anti-coagulant treatment, with a higher impact of the parenteral way in the final utility value (Table 1)^{26,28,29,30,31,32}.

Resources and costs

In line with the analysis perspective, only direct healthcare costs were included (pharmaceutical costs, administration, INR monitoring, and management of VTE and its complications). Non-healthcare or indirect costs were not included. The cost of pharmaceutical treatments was calculated by retail price³³, applying the current deductions as relevant³⁴. The board of experts provided the identification and calculation of the necessary resources (medication, number of consultations required, diagnostic tests, etc.) for treatment monitoring and management of the disease and its complications. Unit costs (Table 2) were obtained from scientific literature and a national database of healthcare costs; in those cases where necessary, the variation of the index of consumer prices until the year of this analysis was implemented^{35,36,37,38}. All costs included in the model were expressed in 2014 euros.

Sensitivity analysis

One-way deterministic sensitivity analyses (DSA) as well as probabilistic (PSA) were conducted, in order to assess the impact of certain parameters on the results. In the univariate sensitivity analysis, the following individual modifications were conducted: treatment duration (3 months, 12 months, and lifetime), time horizon (1, 5 and 10 years) and discount rate (0-5%). The PSA involved the simultaneous variation (2,000 Montecarlo simulations) of all parameters considered relevant according to a distribution previously assigned and adjusted to the type of variability presented. The distribution functions applied were: beta (events and utility rates), log-normal (relative costs and risks), gamma (event rates and costs), and Dirichlet (distribution of recurrent VTE according to

Table 1. Health outcomes for the assessed therapies

<i>Risk of occurrence of clinical events</i>					
Recurrent VTE and death associated with VTE (Absolute Risk and distribution of events)					
PERIOD		AR			
		Apixaban		LMWH/VKA	
0-3 months		0.0171		0.0214	
3-6 months		0.0048		0.0048	
Death associated with VTE		Non-fatal recurrent PE		Non-fatal recurrent DVT	
N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage
28	21.54	49	37.69	53	40.77
AR of major bleeding 1					
PERIOD		Apixaban		LMWH/VKA	
0-3 months		0.0041		0.0141	
3-6 months		0.0015		0.0041	
AR of CRNM bleeding					
PERIOD		Apixaban		LMWH/VKA	
0-3 months		0.0265		0.0636	
3-6 months		0.0120		0.0164	
AR after treatment discontinuation*					
PERIOD		Apixaban	LMWH/VKA	RR	
0-3 months					
3-6 months		0.0487	0.0521	1.0672	
Complications					
PTS			CTEPH		
Percentage			Percentage		
8.1			1.25		
<i>Utility decrements per clinical event, bleeding and anticoagulant treatment</i>					
		Utility decrements		Duration of decrements	
Clinical events					
PE		-0.32 ²⁶		30 days ^{28,29}	
DVT		-0.11 ²⁶		30 days ^{28,29}	
Bleeding					
Non-IC bleeding		-0.30 ²⁶		30 days ^{28,29}	
CRNM bleeding		-0.0054 ⁶⁰		2 days**	
Severe PTS		-0.0700 ³¹		During PTS ³¹	
Anticoagulant treatment					
Apixaban		-0.002 ³²		During treatment ³²	
LMWH/VKA		-0.013 ³²		During treatment ³²	

*Discontinuation regardless of the clinical events included in the model.

**Determined by a board of experts.

AR: Absolute Risk; CRNM: clinically relevant non-major; DVT: Deep Vein Thrombosis; IC: intracranial; LMWH: Low Molecular Weight Heparins; PE: Pulmonary Embolism; PTS: Post-thrombotic Syndrome; RR: Relative Risk; VKA: Vitamin K antagonists; VTE: Venous Thromboembolism.

percentage of death associated with VTE, percentage of non-fatal PE and DVT). The parameters for distributions

were calculated with the standard error and confidence intervals for each parameter.

Table 2. Resource use and unitary costs of the management of patients with VTE (€, 2014)

Pharmaceutical cost		
Medication and dosing regimen	Daily treatment cost (RP-VAT) during the induction period (€)	Daily treatment cost (RP-VAT) until completing 6 months (€)
Apixaban (Eliquis®) 10 mg b.i.d (the first 7 days) and 5 mg b.i.d (until completing 6 months)	5.60	2.80
LMWH (enoxaparin) (Clexane®) 1 mg/kg b.i.d. (the first 6 days)	15.66 + VKA	-
VKA (acenocoumarol) (Sintrom®) 6 mg/day (the 6 first days) and 3 mg/day (until completing 6 months)	0.11 + LMWH	0.11
Cost of administration		
Concept	Percentage of patients	Unitary cost (€)
Training for one patient	100%	17.94
LMWH administration at the health centre	25%	14.53
Cost of INR monitoring		
At Primary Care (70% of patients)	Number of tests/visits (first model cycle)*	Unitary cost (€)
INR Prothrombin test	10	4.71
Consultation with Primary Care Physician	5	42.88
Consultation with nurses	5	17.94
At hospital (30% of patients)	Number of tests/visits (first model cycle)*	Unitary cost (€)
INR Prothrombin test	10	4.71
First visit to the Haematologist	1	109.49
Subsequent visits to the Haematologist	9	65.69
Average cost of INR monitoring	First cycle (€)	Subsequent cycles (€)
	470.11	137.09
Cost of VTE management		
At Primary Care (50% of patients with DVT and 2.5% of patients with PE)	Number of tests/visits	Unitary cost (€)
Doppler Ultrasound Test	1 (DVT)	60.91
CT angiography	1 (PE)	212.67
Echocardiogram	1 (PE)	97.13
Chest X-ray	1/1 (DVT/PE)	22.57
D-dimer Test	1/1 (DVT/PE)	15.99
Visits to the Hospital ER	1/1 (DVT/PE)	133.40
First visit to Internal Medicine	1/1 (DVT/PE)	207.55
Subsequent visits to Internal Medicine	2/2 (DVT/PE)	124.53
At hospital (50% of patients with DVT and 97.5% of patients with PE and 100% of recurrent cases)	Unitary cost per daily stay (€)	
Admission at Internal Medicine Ward (100% of patients with DVT during 5 days)	502.30	
Admission at Pulmonology Ward (100% of patients with PE 7 days)	501.59	
Cost of DVT	Initial event (€)	Recurrent event (€)
	1,646.36	2,561.73

Table 2 (cont). Resource use and unitary costs of the management of patients with VTE (€, 2014)

Cost of PE	Initial event(€)	Recurrent event(€)
		3,353.57
Management costs of complications		
Acute costs		
	Cost per episode (€)	
Semi-absorbing health states		
IC Haemorrhage	7,748.42	
CTEPH	5,836.07	
Temporal health states		
EC bleeding	3,538.30	
CRNM bleeding	2,376.10	
Fatal events		
Fatal major bleeding	3,584.79	
CTEPH	5,836.07	
Death associated with VTE	3,414.43	
Maintenance cost in the first cycle		
IC Haemorrhage	1,937.10	
CTEPH	5,836.07	
Maintenance costs in subsequent cycles		
IC Haemorrhage	1,937.10	
CTEPH	5,836.07	
PTS	4,534	

*The number of INR tests and visits was reduced by 70% from the second quarter, both in Primary Care and at hospital level.
 CRNM: Clinically relevant non-major; CTEPH: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; DVT: Deep Vein Thrombosis; EC: extracranial; IC: intracranial; INR: International Normalized Ratio; LMWH: Low Molecular Weight Heparins; PE: Pulmonary Embolism; PTS: Post-thrombotic Syndrome; RP-VAT: retail price + VAT; VKA: Vitamin K Antagonists; VTE: Venous Thromboembolism.

Results

The results obtained for a cohort of 1,000 patients and a lifetime horizon revealed that VTE patients treated with apixaban experienced a lower number of recurrent embolic events, major bleedings and CRNM bleeding than those treated with LMWH/VKA. Table 3 shows the number of events, the LYG and QALY, and the costs associated with the anticoagulant therapy and management of clinical events.

In terms of survival, apixaban provided 7.182 LYG versus 7.160 LYG achieved with LMWH/VKA. Considering the utility values, the average QALY obtained with apixaban was 5.865, versus 5.838 in patients with LMWH/VKA. The total cost was €13,374.70/patient with apixaban and €13,738.30 with LMWH/VKA. The cost items with the highest differences between the therapeutic options were those associated with anticoagulant treatment (drug cost, administration and monitoring), major bleeding and CRNM bleeding. Treatment with apixaban led to a reduction of €363.6/patient, compared with LMWH/VKA, with 0.022 LYG and 0.027 QALY gained.

Considering the number of events occurred, LYG and QALY and the costs, it is observed that treatment with apixaban presents higher efficacy in the reduction of recurrent VTE events, bleedings and haemorrhages, with an increase in survival, as well as savings in costs of patient management.

The analysis demonstrated that treatment with apixaban was a dominant treatment option (lower cost and better health outcomes) relative to the use of LMWH/VKA.

Apixaban appeared as dominant treatment vs. LMWH/VKA in all DSA (Table 4), except in the scenario with a lifetime treatment duration, where the total cost of treatment with apixaban was higher than with LMWH/VKA, and could be considered a cost-effective option, because the ICUR (€4,751/QALY) was lower than the threshold of willingness to pay more frequently used as reference in Spain (€30,000/additional QALY) 39. Apixaban was a dominant strategy vs. LMWH/VKA in 89% of the PSA simulations (Figure 2).

Table 3. Base case results: clinical events and associated costs

<i>Number of clinical events</i>				
	Apixaban		LMWH/VKA	
Recurrent VTE and VTE-related death				
VTE-related death	52		53	
Non-fatal recurrent PE	107		108	
Non-fatal recurrent DVT	261		262	
Total	420		423	
Major bleeding				
Fatal	9		10	
Non-fatal IC	8		9	
Non-fatal non-IC	48		57	
Total	65		77	
CRNM bleeding				
CRNM bleeding	291		331	
CTEPH				
CTEPH	21		21	
Treatment discontinuation				
Event-related (non-fatal non-IC major bleeding)	2		5	
Other treatment discontinuation	46		50	
Total	48		56	
Death				
Event-related (acute)	61		63	
Long term event-related (death due to absorbing health states)	29		29	
Background death (not related to recurrent VT, its complications or haemorrhages)	910		906	
Total	1.000		1.000	
LYG and QALY				
Total QALY	5.865		5.838	
Total LYG	7.182		7.160	
Anticoagulant-related and event-related costs				
	Apixaban		LMWH/VKA	
First embolic event	€2,329.20	(17.41%)	€2,329.20	(16.95%)
Costs associated with anticoagulant treatment				
Pharmaceutical	€543.20	(4.06%)	€133.80	(0.97%)
Administration	€0.00	(0.00%)	€13.00	(0.09%)
Monitoring	€188.00	(1.41%)	€776.30	(5.65%)
Total cost	€731.20	(5.47%)	€923.10	(6.72%)
Recurrent VTE and VTE-related death				
VTE-related death	€157.60	(1.18%)	€160.10	(1.17%)
Non-fatal recurrent PE	€322.90	(2.41%)	€327.20	(2.38%)
Non-fatal recurrent DVT	€589.00	(4.40%)	€591.10	(4.30%)
Total cost	€1,069.50	(7.80%)	€1,078.40	(7.85%)

Table 3 (cont). Base case results: clinical events and associated costs

Major bleedings				
Fatal major bleeding	€25.70	(0.19%)	€31.70	(0.23%)
Non-fatal IC major bleeding				
Acute event-related costs	€49.90	(0.37%)	€61.60	(0.45%)
Long-term care costs	€149.40	(1.12%)	€201.50	(1.47%)
Non-IC non-fatal major bleeding	€140.50	(1.10%)	€173.20	(1.26%)
Total cost	€365.50	(2.73%)	€468.00	(3.41%)
CRNM bleeding				
CRNM bleeding	€560.70	(4.19%)	€651.20	(4.74%)
CTEPH				
Acute event-related costs	€105.60	(0.79%)	€105.30	(0.77%)
Long-term care costs	€2,034.40	(15.21%)	€2,030.10	(14.78%)
Severe PTS				
Severe PTS	€6,178.50	(46.20%)	€6,153.10	(44.79%)
TOTAL COST	€13,374.70		€13,738.30	

CRNM: Clinically relevant non-major; CTEPH: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; EC: extracranial; IC: intracranial; INR: International Normalized Ratio; LMWH: Low Molecular Weight Heparins; LYG: Life Years Gained; PE: Pulmonary Embolism; PTS: Post-Thrombotic Syndrome; QALY: Quality-adjusted life years; VKA: Vitamin K Antagonists; VTE: Venous Thromboembolism.

Discussion

VTE represents a major public health problem, which affects many millions of people in the world every year. The approximate cost of preventing or treating VTE is 1,300 million dollars in the Western countries; and in Spain, specifically, the cost of hospitalization for PE can reach 20 million euros per year⁶. Besides, those patients who survive can present chronic episodes that require hospitalization and additional treatments, and many individuals will suffer a reduction in their working ability

(less working hours, frequent sick leaves, reduction in productivity, etc.), which increases the clinical and economic impact of VTE.

There is no doubt that standard therapies with VKA are effective, though they entail certain drawbacks inherent to their mechanism of action which can affect the quality of life of patients, such as the potential interactions with drugs and food, and the need for continuous INR monitoring to conduct dose adjustments in order to guarantee good patient control. The existence of poorly-controlled patients is associated with an increase in

Table 4. Results of the base case and the sensitivity analyses

SCENARIO	Cost-effectiveness results according to the scenarios considered							Cost per LYG	Cost per QALY gained
	APIXABAN			LMWH/VKA					
	Total Cost	LYG	QALY	Total Cost	LYG	QALY			
Base case	€13,374.70	7.160	5.865	€13,738.30	7.182	5.838	Dominant	Dominant	
3-month treatment	€13,174.53	7.177	5.861	€13,642.89	7.155	5.837	Dominant	Dominant	
12-month treatment	€13,664.57	7.235	5.909	€13,940.81	7.208	5.871	Dominant	Dominant	
Lifetime treatment	€17,592.75	7.366	6.014	€16,879.29	7.266	5.864	€7,179	€4,751	
1-year time horizon	€4,095.90	0.957	0.783	€4,453.66	0.955	0.776	Dominant	Dominant	
5-year time horizon	€8,306.19	3.952	3.233	€8,676.83	3.941	3.216	Dominant	Dominant	
10-year time horizon	€11,532.74	6.115	4.997	€11,902.23	6.097	4.973	Dominant	Dominant	

LMWH: Low Molecular Weight Heparins; LYG: Life Years Gained; QALY: Quality-adjusted Life Years; VKA: Vitamin K Antagonists.

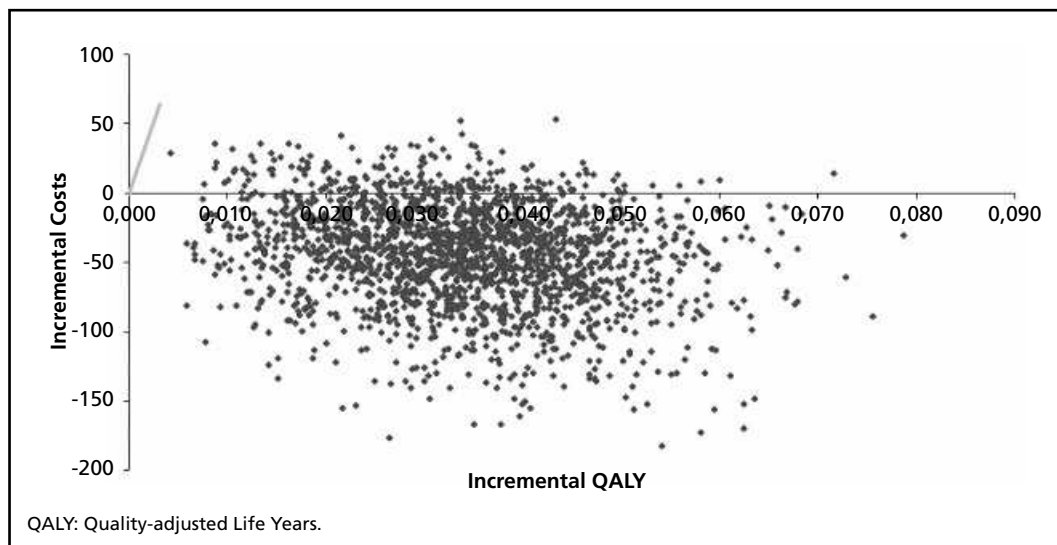


Figure 2. Cost-effectiveness plane of apixaban vs. LMWH/VKA

the risk of complications and in the cost that the NHS must assign for its management, and this shows that there is a real need to develop therapies which not only are more effective, but also offer benefits in terms of safety and quality of life.

The inclusion of new treatment options will frequently represent an increase in pharmaceutical costs, which can be compensated or even lead to savings in the total costs by a lower use of resources for patient management. The new direct-acting oral anticoagulants, such as apixaban, will avoid, for example, the costs associated to INR monitoring required by VKA.

The results of this analysis establish a higher effectiveness of treatment with apixaban due to a reduction in the number of events, which entails improvements in survival (an increase in LYG and QALY), and also represents cost savings of €363.60/patient, with apixaban as a dominant alternative option vs. LMWH/VKA. Dominant treatment options are those that offer higher effectiveness and achieve a reduction in total costs.

Apixaban was dominant in the base case, and in almost all the alternative scenarios. When considering a lifetime treatment, there was an additional incremental cost per and QALY gained of €7,179 and €4,751, and apixaban appear to be a cost-effective option vs. LMWH/VKA based on the cost-effectiveness thresholds presented in scientific literature (€30,000 to €45,000/QALY)^{39,40}.

Currently, there is no published economic evaluation in our country which compares apixaban versus LMWH/VKA in this indication. This same model has been used for the evaluation of the efficiency of apixaban in other settings such as the United Kingdom⁴¹, which established a lifetime cost-effectiveness analysis of treatment for VTE and prevention of recurrences with apixaban vs. LMWH/VKA, and calculated an ICER of £10,820 QALY gained, which was also considered a cost-effective option.

The present analysis has some potential limitations. The theoretical nature of any modelling might not be an accurate representation of daily clinical practice. The validity of the analysis models is determined by the quality of the data they are based upon. In this case, the source used to include efficacy in the model was the pivotal clinical trials with apixaban (AMPLIFY and AMPLIFY EXT)^{11,20}. The use of blinded and randomized clinical trial data can be questionable, due to the rigorous inclusion criteria, and it is recommended to use prospective studies conducted in situation of daily clinical practice whenever available (*real world data*). The utilities used here were obtained from literature, because the clinical trials conducted with apixaban for this indication did not include the assessment of quality of life through questionnaires that provided utility values that could be used for this economic evaluation. Data from United Kingdom patients were used, because no specific values for the Spanish population were found. These utilities were validated by the board of experts as representative of patients in Spain, confirming that the utility values obtained through the EuroQol-5D questionnaire show no differences among the general population from different European countries⁴².

Another potential limitation was the exclusion from the model of the risk of recurrent VTE after intracranial haemorrhage and after a first relapse. However, the inclusion of these scenarios would translate into a higher reduction of events for patients on apixaban, due to the lower risk with this alternative option and, therefore, more favourable outcomes for this treatment strategy vs. LMWH/VKA.

The results of this evaluation demonstrate that apixaban is a highly efficient option for the treatment of VTE, and represents a dominant alternative option (better health outcomes with a lower cost) vs. treatment with LMWH/VKA; therefore, it should be the treatment option of choice for patients with VTE.

Conflict of interests

This study was funded by Bristol-Myers Squibb and Pfizer.

Isabel Elías, Itziar Oyagüez and Fernando de Andrés are conducting their professional activity in PORIB, a consultancy company specialized in the economic evaluation of health technologies, which has received financial support by Bristol-Myers Squibb S.A.U. for preparing this project. Luis Antonio Álvarez-Sala and Fernando García-Bragado have received honoraries from PORIB, for their consultancy services associated with the development of the present project. AN declares not having any conflict of interests. Paloma González is currently employed by Bristol-Myers Squibb S.A.U. Javier Soto is currently employed by Pfizer S.L.U. The authors hereby declare that this economic support has not interfered with the development of this project.

Bibliography

- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379:1835-46.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
- Laporte S, Mismetti P, Décosus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al.; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
- Liu X, Phatak H, Dillon R, Mitchell S. Epidemiology and mortality of venous thromboembolism across patient populations: a systematic literature review. *Value in Health*. 2013;16:A1-A298.
- Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Suppl 2:2-9.
- Páramo JA, Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa: una llamada urgente a la acción. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:547-51.
- Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:457-63.
- Grupo Multidisciplinario para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Sociedad Española de Medicina Interna: Madrid; 2006. Disponible en: <http://www.fesemi.org/documentos/1335540355/grupos/tromboembolica/publicaciones/estudio-etv.pdf> (Acceso 20/03/2014).
- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galis N, et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:64.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Elixquis®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf (Acceso 30/7/2014).
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM, Force I-SMGRPT. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. 2012;15:796-803.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al.; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*. 2012;15:812-20.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 287. Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism. Junio 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta287>.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 261. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Julio 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta261>.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 327. Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. Diciembre 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta327>.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70.
- Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:294-9.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92:199-205.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
- Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:253-62.
- Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997;82:423-8.
- Linkins L, O'Donnell M, Julian JA, Kearon C. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long-term oral anticoagulant therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. *JTH*. 2010;8:2201-7.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-5.
- Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ*. 1998;316:736-41.
- Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, Sprangers MA, van Dongen CJ, Middeldorp S, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb Haemost*. 2004;92:1336-41.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al.; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
- National Institute of Health and Care Excellence (NICE); Venous thromboembolism: reducing the risk; January 2010; NICE CG92. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg92/resources/guidance-venous-thromboembolism-reducing-the-risk-pdf>
- Hogg K, Kimpton M, Carrier M, Coyle D, Forgie M, Wells P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1067-72.
- Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31:800-80.
- Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. *J Am Med Inform Assoc*. 1997;4:49-56.

32. Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med.* 1996;156:1829-36.
33. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx> (Acceso 31/07/2014).
34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010- Julio 2014. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/deduccionesJul2014.pdf>. (Acceso 31/07/2014).
35. Oblikue Consulting. Base de datos de costes sanitarios. eSalud - Información económica del sector sanitario. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso 01/08/2014).
36. Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:680-90.
37. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria. (2013). Registro de altas. CIE9 MC – CMBD 2011. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> (Acceso 20/03/2015).
38. Monreal M, González-Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatrán etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. *Pharmacoecon Span Res Art.* 2009;6:105-162.
39. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002;16:334-43.
40. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles.* 2007;4:97-107.
41. Lanitis T, Hamilton M, Rublee DA, Leipold R, Quon P, Browne C, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants for lifetime treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism. *Value Health.* 2014;17:A488.
42. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ.* 2003;4(3):222-31.

Aportación a la literatura científica

¿Qué se sabe sobre el tema?

El tromboembolismo venoso se puede considerar como una patología relevante desde el punto de vista de salud pública puesto que se considera la tercera causa de muerte cardiovascular a nivel mundial. Actualmente en el mercado hay varias alternativas de tratamiento, siendo el grupo de los nuevos anticoagulantes orales aquellos que ofrecen un mayor número de ventajas frente al resto puesto que implican una menor monitorización de la anticoagulación en los pacientes y, además, ofrecen un perfil de seguridad más favorable.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Este análisis coste-efectividad es el primero realizado en nuestro país que evalúa los costes y resultados en salud asociados al tratamiento con apixaban frente a heparinas de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K en el tratamiento de un primer evento de tromboembolismo venoso y prevención de sus recurrencias. La información y los resultados derivados del estudio pueden servir de ayuda en la toma de decisiones de los distintos agentes implicados.

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV), que comprende tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como la embolia pulmonar (EP), constituye la tercera causa de muerte cardiovascular a nivel mundial¹. Con aproximadamente un 60% de TVP y un 40% de EP^{2,3}, se estima una prevalencia total de TEV en España del 0,11%⁴, con un aumento progresivo de los casos alcanzando una tasa de diagnóstico de 154/100.000 habitantes, incluyendo diagnósticos no hospitalarios⁵.

Los pacientes con TEV tienen elevado riesgo de recurrencias, siendo éste mayor durante los dos primeros años⁶, así como de complicaciones a largo plazo como el síndrome postrombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar crónica (HPTEC)⁷. El TEV genera un importante consumo de recursos por estas complicaciones y por las recurrencias que requieren hospitalización. Los estudios disponibles estiman en más de 75,5 millones de euros el coste total asociado al TEV en España, con un incremento del 8-9% anual, de los cuales el 79,3% corresponde a la asistencia sanitaria hospitalaria⁸.

El tratamiento del TEV consiste en la anticoagulación, reservando otros tratamientos como la trombólisis o filtros de vena cava inferior para situaciones especiales⁷. Las actuales guías recomiendan anticoagulación parenteral durante la fase aguda con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante los primeros 5-10 días, seguida de anticoagulación oral durante un periodo mínimo de 3 meses con antagonistas de la vitamina K (AVK), dabigatrán o edoxaban, o bien el inicio de tratamiento oral con apixaban o rivaroxaban, sin necesidad de tratamiento parenteral previo⁹.

Apixaban es un inhibidor oral directo, altamente selectivo del factor Xa, que a diferencia de los AVK no precisa monitorización continua del valor de INR para encontrarse en el rango considerado como terapéutico, y no requiere, por tanto de la necesidad de ajustes de dosis¹⁰.

La eficacia de apixaban en el tratamiento y prevención de recurrencias de TEV está avalada por los resultados de un ensayo clínico en fase III¹¹, que demostró la no-inferioridad frente a HBPM/AVK.

Adicionalmente a la evaluación de su eficacia, es interesante que se desarrollen otro tipo de estudios, con información complementaria que demuestre que las nuevas terapias resultan coste-efectivas versus otras opciones disponibles.

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar un análisis coste-efectividad de apixaban versus HBPM/AVK en el tratamiento del primer evento de TEV y la prevención de sus recurrencias.

Todos

Se estimaron mediante un modelo analítico los costes y resultados en salud de las opciones terapéuticas en una cohorte de pacientes que requerían tratamiento anticoagulante para el tratamiento de un primer evento de TEV y de sus recurrencias en España.

Estructura del modelo

El análisis coste-efectividad se realizó mediante un modelo de Markov que simula la evolución de pacientes

con un episodio agudo de TEV. Esta técnica ampliamente utilizada en evaluaciones económicas de medicamentos^{12,13}, representa la historia natural de la enfermedad, mediante la definición de estados de salud excluyentes que reflejan los posibles eventos y situaciones que puede experimentar un paciente. La estructura del mismo se ha basado en modelos aceptados por el National Institute for Health and Care Excellence para esta patología^{14,15,16}, la cual fue validada por un panel de expertos nacionales (2 especialistas en medicina interna y un farmacéutico hospitalario). La Figura 1 muestra el diagrama del modelo con 13 estados de salud, representativos de los eventos clínicos derivados de la evolución de la patología o su tratamiento, y las posibles transiciones entre ellos. Los pacientes se sitúan inicialmente en los estados de salud "primer evento de EP o TVP", realizándose transiciones en ciclos de 3 meses.

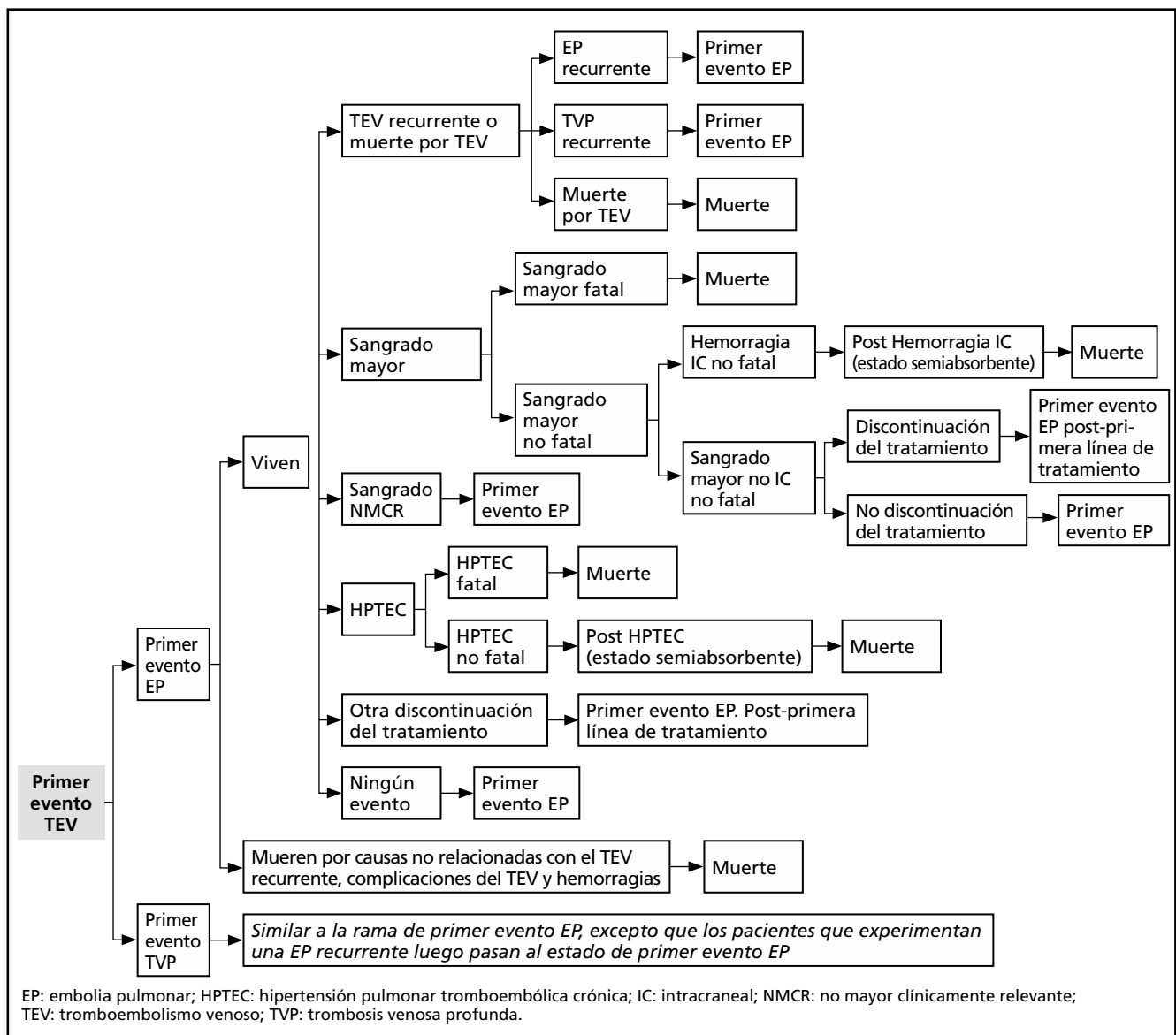


Figura 1. Modelo de Markov.

Tabla 1. Resultados en salud de las alternativas consideradas

RIESGO DE OCURRENCIA DE EVENTOS CLÍNICOS						
TEV recurrente y muerte relacionada con el TEV (RA y distribución de eventos)						
PERIODO		RA				
		Apixaban		HBPM/AVK		
0-3 meses		0,0171		0,0214		
3-6 meses		0,0048		0,0048		
Muerte relacionada con TEV		EP no fatal recurrente		TVP no fatal recurrente		
N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje	
28	21,54	49	37,69	53	40,77	
RA de sangrado mayor						
PERIODO		Apixaban		HBPM/AVK		
0-3 meses		0,0041		0,0141		
3-6 meses		0,0015		0,0041		
RA de sangrado NMCR						
PERIODO		Apixaban		HBPM/AVK		
0-3 meses		0,0265		0,0636		
3-6 meses		0,0120		0,0164		
RA tras la discontinuación del tratamiento*						
PERIODO		Apixaban	HBPM/AVK	RR		
0-3 meses		0,0487	0,0521	1,0672		
3-6 meses						
Complicaciones						
SPT			HPTEC			
Porcentaje			Porcentaje			
8,1			1,25			
DECREMENTOS DE UTILIDAD POR EVENTO CLÍNICO, SANGRADOS Y TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE						
Valor decremento de utilidad			Duración			
Eventos clínicos						
EP			-0,32 ²⁶		30 días ^{28,29}	
TVP			-0,11 ²⁶		30 días ^{28,29}	
Sangrados						
Sangrado no IC			-0,30 ²⁶		30 días ^{28,29}	
Sangrado NMCR			-0,0054 ³⁰		2 días**	
SPT severo			-0,0700 ³¹		Durante el SPT ³¹	
Tratamiento anticoagulante						
Apixaban			-0,002 ³²		Durante el tratamiento ³²	
HBPM/AVK			-0,013 ³²		Durante el tratamiento ³²	

*Discontinuación independiente de los eventos clínicos incluidos en el modelo.

**Determinado por panel de expertos.

AVK: antagonistas de la vitamina K; EP: embolia pulmonar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IC: intracraneal; NMCR: no mayor clínicamente relevante; RA: riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; SPT: síndrome posttrombótico; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

Alternativas terapéuticas

Las alternativas analizadas fueron el tratamiento combinado con HBPM/AVK, representado por enoxaparina y acenocumarol, frente a apixaban. Las posologías consideradas fueron 1 mg/kg dos veces al día (b.i.d.) de enoxapa-

rina y 6 mg/día de AVK los 6 primeros días y 3 mg/día de AVK hasta completar la duración del tratamiento. El tratamiento con apixaban comprendía 10 mg b.i.d los 7 primeros días y 5 mg b.i.d hasta completar los 6 meses, que fue la duración total del tratamiento prevista en ambas ramas.

Las posologías y la duración de los tratamientos fueron las empleadas en los ensayos clínicos de referencia. Para los eventos recurrentes, se repitió el tratamiento administrado inicialmente, excepto en caso de discontinuaciones del tratamiento inicial antes de finalizar los 6 meses, que se trató siempre con HBPM/AVK.

Perspectiva, tasa de descuento y horizonte temporal

Este análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), aplicándose una tasa de descuento del 3% anual a costes y resultados en salud¹⁷. El horizonte temporal del análisis fue toda la vida del paciente.

Resultados en salud

El modelo contempla el riesgo de desarrollar los siguientes eventos clínicos: TEV recurrente y muerte relacionada con el TEV, sangrado mayor, sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR), SPT y HPTEC (Tabla 1). En cada ciclo cada paciente sólo podía presentar un evento.

El riesgo de desarrollar algún evento se desglosa en 2 periodos; una fase aguda inicial de 6 meses (subdividida en 0-3 y 3-6 meses), que refleja los resultados observados en el ensayo de comparación directa entre las alternativas (estudio AMPLIFY)¹¹ y un periodo posterior hasta alcanzar el horizonte temporal del análisis, toda la vida del paciente. El riesgo de padecer un evento tras discontinuar el tratamiento permanentemente (por discontinuación o tras completar el tratamiento) se obtuvo de la literatura^{18,19} y de la rama del estudio de extensión (AMPLIFY-EXT) en la que se utilizó placebo como comparador²⁰. La frecuencia de HPTEC (1,25%)²¹ y la prevalencia del SPT (8,1%)²², que se consideró constante, se obtuvieron de la literatura.

El tratamiento anticoagulante recibido no afectó a la naturaleza de las hemorragias fatales considerando que el 13,46% de todos los sangrados mayores fueron fatales y, de las no fatales, un 13,97% fueron intracraneales²³. Además, desde los 18 meses tras el evento embólico, se aplicó un factor incremental de riesgo de sangrado de 0,197 por década vivida, dado que la edad es un factor adicional de riesgo de sangrado²⁴. En relación a la discontinuación por eventos hemorrágicos, según datos de un análisis secundario del estudio AMPLIFY validados por el panel de expertos, se consideró una discontinuación de 2 días en sangrado NMCR y permanente en el caso de hemorragias intracraneales. En sangrado mayor no intracraneal, el 47,27% de los pacientes discontinuó durante 14 días, mientras que el resto discontinuó permanentemente.

Medida de los resultados en salud

La eficacia de las alternativas condicionó la aparición de eventos clínicos y, consecuentemente, la expectativa de vida de los pacientes. La eficiencia se estimó considerando costes totales y resultados en salud en términos de años de vida ganados (AVG), que posteriormente se ajustaron con

los valores de utilidad correspondientes para expresarse como años de vida ajustados por calidad (AVAC), acumulados al final de la simulación. La relación coste-efectividad incremental (RCEI) y coste-utilidad incremental (RCUI) entre las alternativas (apixaban vs HBPM/AVK) se estimó con las siguientes fórmulas:

$$RCEI = \frac{\text{Coste apixaban} - \text{Coste HBPM/AVK}}{\text{AVG apixaban} - \text{AVG HBPM/AVK}} \quad RCUI = \frac{\text{Coste apixaban} - \text{Coste HBPM/AVK}}{\text{AVAC apixaban} - \text{AVAC HBPM/AVK}}$$

Calidad de vida

En las evaluaciones económicas, la calidad de vida relacionada con la salud se integra mediante la estimación de los AVAC, los cuales derivan de la corrección de la supervivencia en AVG, con un valor de utilidad que representa la preferencia subjetiva de los pacientes por los determinados estados de salud.

El modelo consideró diferentes utilidades según los estados de salud. Se asumió una utilidad basal de 0,825²⁵ en pacientes con TEV sin antecedentes de complicaciones. La aparición de hemorragia intracraneal o HPTEC se asoció con utilidades de 0,330²⁶ y 0,650²⁷, respectivamente.

Se consideraron decrementos de utilidad asociados a eventos clínicos y sangrados, así como a la vía de administración del tratamiento anticoagulante, con un mayor impacto de la vía parenteral en el valor final de utilidad (Tabla 1)^{26,28,29,30,31,32}.

Recursos y costes

En línea con la perspectiva del análisis, únicamente se incluyeron costes directos sanitarios (coste farmacológico, de administración, de monitorización de INR y de manejo del TEV y sus complicaciones). No se incluyeron costes no sanitarios, ni costes indirectos. El coste de los tratamientos farmacológicos se calculó con el precio de venta al público³³, aplicando las deducciones vigentes correspondientes³⁴. La identificación y estimación de los recursos necesarios (medicación, número de consultas necesarias, pruebas diagnósticas, etc.) para la monitorización del tratamiento y el manejo de la enfermedad y sus complicaciones, fue proporcionada por el panel de expertos. Los costes unitarios (Tabla 2), se obtuvieron de la literatura y de una base de datos nacional de costes sanitarios, aplicándose en los casos necesarios la variación del índice de precios de consumo hasta el año del presente análisis^{35,36,37,38}. Los costes incluidos en el modelo se expresaron en euros de 2014.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos univariantes (ASD) y probabilístico (ASP) para evaluar el impacto de determinados parámetros sobre los resultados. En el ASD se modificaron individualmente: la duración del tratamiento (3, 12 meses y toda la vida del paciente), el horizonte temporal (1, 5 y 10 años) y la tasa de descuento (0-5%).

Tabla 2. Consumo de recursos y costes unitarios del manejo de los pacientes con TEV (€, 2014)

COSTE FARMACOLÓGICO		
Medicamento y posología	Coste diario de tratamiento (PVP-IVA) durante el periodo de inducción (€)	Coste diario de tratamiento (PVP-IVA) hasta completar 6 meses (€)
Apixaban (Eliquis®) 10 mg b.i.d (7 primeros días) y 5 mg b.i.d (hasta 6 meses)	5,60	2,80
HBPM (enoxaparina) (Clexane®) 1 mg/kg b.i.d. (6 primeros días)	15,66 + coste AVK	-
AVK (acenocumarol) (Sintrom®) 6 mg/día (6 primeros días) y 3 mg/día (hasta 6 meses)	0,11 + coste HBPM	0,11
COSTE DE ADMINISTRACIÓN		
Concepto	Proporción de pacientes	Coste unitario (€)
Educación de un paciente	100%	17,94
Administración de HBPM en el centro de salud	25%	14,53
COSTE DE MONITORIZACIÓN INR		
En atención primaria (70% de los pacientes)	Número pruebas/visitas (primer ciclo)*	Coste unitario (€)
Prueba de protrombina INR	10	4,71
Consulta médico de atención primaria	5	42,88
Consulta enfermería	5	17,94
A nivel hospitalario (30% de los pacientes)	Número pruebas/visitas (primer ciclo)*	Coste unitario (€)
Prueba de protrombina INR	10	4,71
Primera consulta hematólogo	1	109,49
Consultas sucesivas hematólogo	9	65,69
Coste promedio monitorización INR	Primer ciclo (€)	Ciclos sucesivos (€)
	470,11	137,09
COSTE DEL MANEJO DEL TEV		
A nivel de Atención Primaria (50% de los pacientes con TVP y 2,5% de los pacientes con EP)	Número pruebas/visitas	Coste unitario (€)
Ultrasonidos Doppler	1 (TVP)	60,91
Angiotomografía computerizada	1 (EP)	212,67
Ecocardiograma	1 (EP)	97,13
Radiografía tórax	1/1 (TVP/EP)	22,57
Test-dímero D	1/1 (TVP/EP)	15,99
Visita a urgencias	1/1 (TVP/EP)	133,40
Primera visita medicina interna	1/1 (TVP/EP)	207,55
Visita sucesiva medicina interna	2/2 (TVP/EP)	124,53
A nivel hospitalario (50% de los pacientes con TVP y 97,5% de los pacientes con EP y el 100% de los casos recurrentes)	Coste unitario/día estancia (€)	
Estancia en la planta de medicina interna (100% de los pacientes con TVP durante 5 días)	502,30	
Estancia en la planta de neumología (100% de los pacientes con EP durante 7 días)	501,59	
Coste TVP	Evento inicial (€)	Evento recurrente (€)
	1.646,36	2.561,73
Coste EP	Evento inicial (€)	Evento recurrente (€)
	3.353,57	3.414,43

Tabla 2 (cont). Consumo de recursos y costes unitarios del manejo de los pacientes con TEV (€, 2014)

COSTE DEL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES	
Costes agudos	Coste del episodio (€)
Estados de salud semiabsorbentes	
Hemorragia IC	7.748,42
HPTEC	5.836,07
Estados de salud transitorios	
Sangrado EC	3.538,30
Sangrado NMCR	2.376,10
Eventos fatales	
Sangrado mayor fatal	3.584,79
HPTEC	5.836,07
Muerte relacionada con TEV	3.414,43
Costes mantenimiento primer ciclo	
Hemorragia IC	1.937,10
HPTEC	5.836,07
Costes mantenimiento ciclos sucesivos	
Hemorragia IC	1.937,10
HPTEC	5.836,07
SPT	4.534

*El número de determinaciones de INR y visitas se vio reducido en un 70% a partir del segundo trimestre, tanto en atención primaria como a nivel hospitalario.

AVK: antagonistas de la vitamina K; EC: extracraneal; EP: embolia pulmonar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; IC: intracraneal; INR: Cociente Internacional Normalizado (International Normalized Ratio); NMCR: no mayor clínicamente relevante; PVP-IVA: precio de venta al público+IVA; SPT: síndrome posttrombótico; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

El ASP consistió en la variación simultánea (2.000 simulaciones de Montecarlo) de todos los parámetros considerados relevantes según una distribución asignada y ajustada al tipo de variabilidad que presentan. Las funciones aplicadas fueron beta (tasas de eventos y utilidades), log-normal (costes y riesgos relativos), gamma (tasas de eventos y costes) y Dirichlet (distribución de TEV recurrente según porcentaje de muerte relacionada con TEV, porcentaje de EP no fatal y TVP). Los parámetros de las distribuciones se calcularon con el error estándar e intervalos de confianza de cada parámetro.

Resultados

Los resultados obtenidos para una cohorte de 1.000 pacientes y un horizonte temporal de toda la vida del paciente, ponen de manifiesto que los pacientes con TEV tratados con apixaban experimentaron menor número de eventos embólicos recurrentes, de sangrados mayores y de sangrados NMCR que los tratados con HBPM/AVK. El número de eventos, los AVG y AVAC y los costes asociados a la terapia anticoagulante y al manejo de los eventos clínicos se desglosan en la Tabla 3.

En términos de supervivencia, apixaban aportó 7,182 AVG versus 7,160 AVG conseguidos con HBPM/AVK.

Considerando los valores de utilidad, el promedio de AVAC ganados con apixaban fue 5,865 versus 5,838 en los pacientes con HBPM/AVK. El coste total fue de 13.374,70 €/paciente con apixaban y de 13.738,30 € con HBPM/AVK. Las partidas de costes con mayor diferencia entre las alternativas fueron las relacionadas con el tratamiento anticoagulante (coste farmacológico, administración y monitorización), hemorragias graves y sangrados NMCR. El tratamiento con apixaban respecto a HBPM/AVK produjo una reducción de 363,6 €/paciente, con una ganancia de 0,022 AVG y de 0,027 AVAC.

Considerando el número de eventos ocurridos, los AVG y AVAC y los costes, se observa que el tratamiento con apixaban presenta mayor eficacia en reducir eventos recurrentes de TEV, sangrados y hemorragias con un incremento de la supervivencia y, así como un ahorro en los costes de manejo de los pacientes.

El análisis demuestra que el tratamiento con apixaban resultó ser una alternativa dominante (menor coste y mayores resultados en salud) respecto al uso de HBPM/AVK.

Apixaban resultó un tratamiento dominante frente a HBPM/AVK en todos los ASD (Tabla 4) excepto en el escenario con duración del tratamiento toda la vida del paciente, en el que el coste total del tratamiento con

Tabla 3. Resultados del caso base: eventos clínicos y costes asociados

NÚMERO DE EVENTOS CLÍNICOS		
	Apixaban	HBPM/AVK
TEV recurrente y muerte relacionada con el TEV		
Muerte relacionada con el TEV	52	53
EP no fatal recurrente	107	108
TVP no fatal recurrente	261	262
Total	420	423
Sangrado mayor		
Fatal	9	10
IC no fatales	8	9
No IC no fatales	48	57
Total	65	77
Sangrado NMCR		
Sangrado NMCR	291	331
HPTEC		
HPTEC	21	21
Discontinuación del tratamiento		
Relacionada con el evento (sangrado mayor no IC no fatal)	2	5
Otra discontinuación del tratamiento	46	50
Total	48	56
Muerte		
Relacionada con el evento (agudo)	61	63
Relacionada con el evento a largo plazo (muerte debida a los estados de salud absorbentes)	29	29
No relacionadas con TEV recurrente, con sus complicaciones y con las hemorragias	910	906
Total	1.000	1.000
AVG y AVAC		
Total AVAC	5,865	5,838
Total AVG	7,182	7,160
COSTES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y CON LOS EVENTOS CLÍNICOS		
	Apixaban	HBPM/AVK
Primer evento embólico	2.329,20 € (17,41%)	2.329,20 € (16,95%)
Costes relacionados con el tratamiento anticoagulante		
Farmacológico	543,20 € (4,06%)	133,80 € (0,97%)
Administración	0,00 € (0,00%)	13,00 € (0,09%)
Monitorización	188,00 € (1,41%)	776,30 € (5,65%)
Coste total	731,20 € (5,47%)	923,10 € (6,72%)
TEV recurrente y muerte relacionada con el TEV		
Muerte relacionada con el TEV	157,60 € (1,18%)	160,10 € (1,17%)
EP no fatal recurrente	322,90 € (2,41%)	327,20 € (2,38%)
TVP no fatal recurrente	589,00 € (4,40%)	591,10 € (4,30%)
Coste total	1.069,50 € (7,80%)	1.078,40 € (7,85%)

Tabla 3 (cont). Resultados del caso base: eventos clínicos y costes asociados

Sangrado mayor			
Sangrado mayor fatal	25,70 €	(0,19%)	31,70 € (0,23%)
Hemorragia IC no fatal			
Costes relacionados con el evento agudo	49,90 €	(0,37%)	61,60 € (0,45%)
Costes relacionados con el cuidado prolongado	149,40 €	(1,12%)	201,50 € (1,47%)
Sangrado mayor no IC no fatal	140,50 €	(1,10%)	173,20 € (1,26%)
Coste total	365,50 €	(2,73%)	468,00 € (3,41%)
Sangrado NMCR			
Sangrado NMCR	560,70 €	(4,19%)	651,20 € (4,74%)
HPTEC			
Costes relacionados con el evento agudo	105,60 €	(0,79%)	105,30 € (0,77%)
Costes relacionados con el cuidado prolongado	2.034,40 €	(15,21%)	2.030,10 € (14,78%)
SPT grave			
SPT grave	6.178,50 €	(46,20%)	6.153,10 € (44,79%)
Coste total	13.374,70 €		13.738,30 €

AVAC: años de vida ajustados por calidad, AVG: años de vida ganados; AVK: antagonistas de la vitamina K; EC: extracraneal; EP: embolia pulmonar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; IC: intracraneal; INR: Cociente Internacional Normalizado (International Normalized Ratio); NMCR: no mayor clínicamente relevante; SPT: síndrome posttrombótico; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

apixaban fue superior al de HBPM/AVK y el número de AVG y AVAC también fue mayor, pudiendo considerarse una opción coste-efectiva, dado que el RCUI (4.751 €/AVAC) es inferior al umbral de disponibilidad a pagar más frecuentemente usado como referencia en España (30.000 €/AVAC adicional)³⁹. Apixaban fue una estrategia dominante respecto a HBPM/AVK, en el 89% de las simulaciones del ASP (Figura 2).

Discusión

El TEV supone un importante problema de salud pública, que afecta a varios millones de personas en el mundo

anualmente. El coste aproximado para prevenir o tratar el TEV es de 1.300 millones de dólares en los países occidentales y en España, en concreto, la hospitalización por EP puede alcanzar los 20 millones de euros anuales⁶. Además los pacientes que sobreviven pueden presentar episodios crónicos que requieren hospitalización y tratamientos adicionales, y muchos de los individuos ven reducida su capacidad laboral (menos horas de trabajo, bajas periódicas, descenso de productividad, etc.), lo que incrementa el impacto clínico y económico del TEV.

No hay duda de que las terapias estándares con AVK resultan eficaces, aunque conllevan ciertos inconvenientes inherentes al mecanismo de acción que pueden afec-

Tabla 4. Resultados del caso base y de los análisis de sensibilidad

ESCENARIO	Resultados de coste-efectividad según los escenarios considerados							
	APIXABAN			HBPM/AVK			Coste por AVG adicional	Coste por AVAC adicional
	Coste total	AVG	AVAC	Coste total	AVG	AVAC		
Caso Base	13.374,70 €	7,160	5,865	13.738,30 €	7,182	5,838	Dominante	Dominante
3 meses de tratamiento	13.174,53 €	7,177	5,861	13.642,89 €	7,155	5,837	Dominante	Dominante
12 meses de tratamiento	13.664,57 €	7,235	5,909	13.940,81 €	7,208	5,871	Dominante	Dominante
Tratamiento durante toda la vida del paciente	17.592,75 €	7,366	6,014	16.879,29 €	7,266	5,864	7.179 €	4.751 €/AVAC
Horizonte temporal de 1 año	4.095,90 €	0,957	0,783	4.453,66 €	0,955	0,776	Dominante	Dominante
Horizonte temporal de 5 años	8.306,19 €	3,952	3,233	8.676,83 €	3,941	3,216	Dominante	Dominante
Horizonte temporal de 10 años	11.532,74 €	6,115	4,997	11.902,23 €	6,097	4,973	Dominante	Dominante

AVAC: años de vida ajustados por calidad, AVG: años de vida ganados; AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

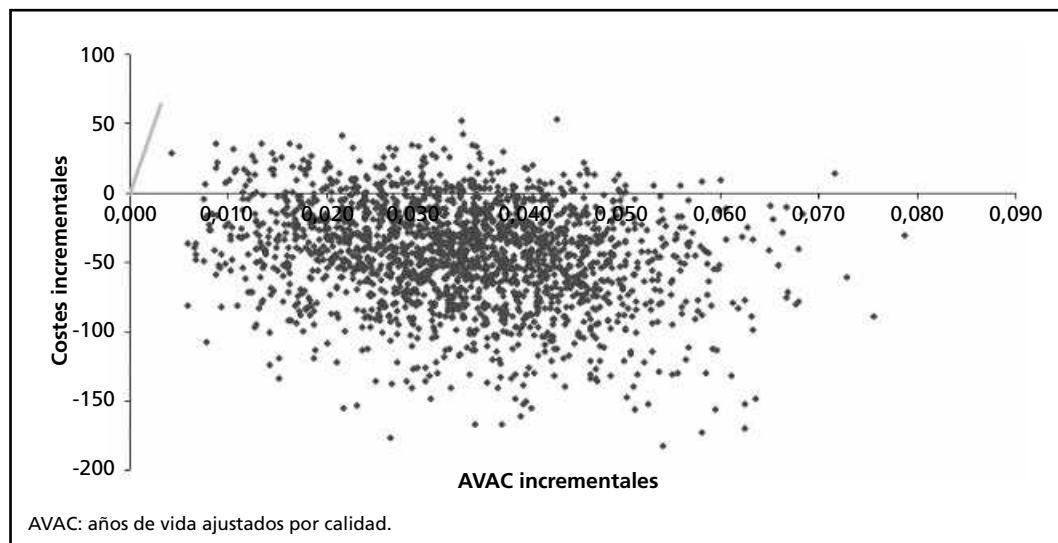


Figura 2. Plano coste-efectividad de apixaban vs HBPM/AVK.

tar la calidad de vida de los pacientes, como las posibles interacciones alimentarias y farmacológicas, y la necesidad de monitorización continua del INR para realizar ajustes de dosis que aseguren un buen control del paciente. La existencia de pacientes mal controlados, se asocia con un incremento del riesgo de complicaciones y del coste que el SNS debe destinar a su manejo, lo que evidencia la necesidad real de desarrollo de terapias, no solo más eficaces, sino que aporten beneficios en términos de seguridad, y calidad de vida.

La inclusión de nuevas alternativas supone frecuentemente un aumento de los costes farmacológicos que pueden compensarse, o incluso generar ahorros en el coste total, debido a un menor consumo de recursos para el manejo de los pacientes. Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa, como apixaban, evitan por ejemplo, los costes asociados a la monitorización del INR que requieren los AVK.

Los resultados de este análisis establecen una mayor efectividad del tratamiento con apixaban debido a una disminución en el número de eventos, que conlleva mejoras en la supervivencia (aumento de AVG y AVAC) y además supone un ahorro de costes en 363,60 €/paciente, siendo apixaban una alternativa dominante frente a HBPM/AVK. Se denominan alternativas dominantes aquellas que aportan mayor efectividad y consiguen una reducción en los costes totales.

Apixaban resultó dominante en el caso base, y en casi la totalidad de los escenarios alternativos. Cuando se consideró tratamiento durante toda la vida del paciente se obtuvo un coste incremental/AVG y AVAC adicional de 7.179 € y 4.751 €, resultando apixaban, una opción coste-efectiva frente a HBPM/AVK en base a los umbrales de eficiencia reflejados en la literatura (30.000 € a 45.000 €/AVAC)^{39,40}.

Actualmente, no existe en nuestro país ninguna evaluación económica publicada que compare apixa-

ban versus HBPM/AVK en esta indicación. Este mismo modelo se ha empleado para la evaluación de la eficiencia de apixaban en otros entornos como Reino Unido⁴¹, que estableció un análisis de coste-efectividad del tratamiento del TEV y la prevención de recurrencias con apixaban durante toda la vida del paciente frente HBPM/AVK estimando una relación coste-efectividad incremental de 10.820 libras esterlinas/AVAC adicional, resultando también coste-efectivo.

El presente análisis no está exento de posibles limitaciones. El carácter teórico de cualquier modelización, puede no representar con exactitud la práctica clínica habitual. La validez de los modelos analíticos viene condicionada por la calidad de los datos en los que se basa. En este caso, la fuente utilizada para incluir la eficacia en el modelo fueron los ensayos pivotaes de apixaban (AMPLIFY y AMPLIFY EXT)^{11,20}. La utilización de datos de ensayos clínicos, enmascarados, y aleatorizados es discutible, por los estrictos criterios de inclusión, siendo recomendable la utilización de estudios prospectivos realizados en situación de práctica clínica habitual cuando están disponibles (*real world data*). Los valores de utilidad empleados se obtuvieron de la literatura, dado que los ensayos realizados con apixaban en esta indicación no incluyeron la evaluación de la calidad de vida con cuestionarios que aportaran valores de utilidad susceptibles de emplearse en esta evaluación económica. Los datos empleados, correspondieron a pacientes de Reino Unido, dado que no se localizaron valores específicamente referidos a población española. Estas utilidades fueron validadas por el panel de expertos como representativas de los pacientes en España, corroborando que las utilidades obtenidas con el cuestionario EuroQol-5D, no difieren en la población general entre distintos países europeos⁴².

Otra posible limitación fue la exclusión en la modelización del riesgo de TEV recurrente después de una

hemorragia intracranial y después de una primera recidiva. Sin embargo, la inclusión de estos supuestos se traduciría en una mayor reducción de los eventos para los pacientes con apixaban debido al menor riesgo con esta alternativa y, por tanto, resultados más favorables para esta estrategia de tratamiento respecto a HBPM/AVK.

Los resultados de la evaluación demuestran que apixaban es una opción altamente eficiente en el tratamiento del TEV, siendo una alternativa dominante (mejores resultados en salud con menor coste) frente al tratamiento con HBPM/AVK, por lo que debería ser la opción de tratamiento de elección en los pacientes con TEV.

Conflicto de intereses

Este estudio ha sido financiado por Bristol-Myers Squibb y Pfizer.

Isabel Elías, Itziar Oyagüez y Fernando de Andrés desarrollan su actividad profesional en PORIB, una consultora especializada en la evaluación económica de tecnologías sanitarias que ha recibido remuneración de Bristol-Myers Squibb S.A.U. para la realización de este proyecto. Luis Antonio Álvarez-Sala y Fernando García-Bragado han recibido honorarios de PORIB, por labores de asesoría en relación al desarrollo del presente proyecto. AN declara no tener conflicto de intereses. Paloma González desarrollan su actividad profesional en Bristol-Myers Squibb S.A.U. Javier Soto desarrolla su actividad profesional en Pfizer S.L.U. Los autores declaran que el soporte económico no ha interferido en el desarrollo del trabajo.

Bibliografía

- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379:1835-46.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JL, Bergqvist D, Brecht JG, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al.; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
- Liu X, Phatak H, Dillon R, Mitchell S. Epidemiology and mortality of venous thromboembolism across patient populations: a systematic literature review. *Value in Health*. 2013;16:A1-A298.
- Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Suppl 2:2-9.
- Páramo JA, Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa: una llamada urgente a la acción. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:547-51.
- Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:457-63.
- Grupo Multidisciplinario para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Sociedad Española de Medicina Interna: Madrid; 2006. Disponible en: <http://www.fesemi.org/documentos/1335540355/grupos/tromboembolica/publicaciones/estudio-etv.pdf> (Acceso 20/03/2014).
- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:64.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Eliquis®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf (Acceso 30/7/2014).
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM, Force I-SMGRPT. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. 2012;15:796-803.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al.; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*. 2012;15:812-20.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 287. Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism. Junio 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta287>.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 261. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Julio 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta261>.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 327. Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. Diciembre 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta327>.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70.
- Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:294-9.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92:199-205.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
- Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:253-62.
- Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997;82:423-8.
- Linkins L, O'Donnell M, Julian JA, Kearon C. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long-term oral anticoagulant therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH. 2010;8:2201-7.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-5.

25. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ*. 1998;316:736-41.
26. Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, Sprangers MA, van Dongen CJ, Middeldorp S, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb Haemost*. 2004;92:1336-41.
27. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al.; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
28. National Institute of Health and Care Excellence (NICE); Venous thromboembolism: reducing the risk; January 2010; NICE CG92. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg92/resources/guidance-venous-thromboembolism-reducing-the-risk-pdf>
29. Hogg K, Kimpton M, Carrier M, Coyle D, Forgie M, Wells P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1067-72.
30. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31:800-80.
31. Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. *J Am Med Inform Assoc*. 1997;4:49-56.
32. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med*. 1996;156:1829-36.
33. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx> (Acceso 31/07/2014).
34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010- Julio 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/deduccionesJul2014.pdf>. (Acceso 31/07/2014).
35. Oblikue Consulting. Base de datos de costes sanitarios. eSalud - Información económica del sector sanitario. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso 01/08/2014).
36. Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:680-90.
37. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria. (2013). Registro de altas. CIE9 MC – CMBD 2011. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> (Acceso 20/03/2015).
38. Monreal M, González-Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatrán etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. *Pharmacoecon Span Res Art*. 2009;6:105-162.
39. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
40. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007;4:97-107.
41. Lanitis T, Hamilton M, Rublee DA, Leipold R, Quon P, Browne C, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants for lifetime treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism. *Value Health*. 2014;17:A488.
42. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ*. 2003;4(3):222-31.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Villamañán E, Ruano M, Fernández-de Uzquiano E, Lavilla P, González D, Freire M, et al.
• Informed consent in clinical research; Do patients understand what they have signed?
• Farm Hosp. 2016;40(3):209-218.

• Villamañán E, Ruano M, Fernández-de Uzquiano E, Lavilla P, González D, Freire M, et al. El
• consentimiento informado en investigación clínica; ¿Entienden los pacientes lo que firman?
• Farm Hosp. 2016;40(3):209-218.



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Informed consent in clinical research; Do patients understand what they have signed?

El consentimiento informado en investigación clínica; ¿Entienden los pacientes lo que firman?

Elena Villamañán¹, Margarita Ruano¹, Enma Fernández-de Uzquiano², Paz Lavilla², Diana González³, Mercedes Freire¹, Carmen Sobrino¹ and Alicia Herrero¹

¹Hospital Pharmacy Unit. Hospital Universitario La Paz. IdiPaz, Madrid. ²Technical Secretary of Clinical Research Ethic Committee. Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. Ministry of Health, Social Services and Equality. Spain.

Abstract

Informed consent is an essential element of research, and signing this document is required to conduct most clinical trials. Its aim is to inform patients what their participation in the study will involve. However, increasingly, their complexity and length are making them difficult to understand, which might lead patients to give their authorization without having read them previously or without having understood what is stated. In this sense, the Ethics Committees for Clinical Research, and Pharmacists specialized in Hospital Pharmacy and Primary Care in their capacity as members of said committees, play an important and difficult role in defending the rights of patients. These Committees will review thoroughly these documents to guarantee that all legal requirements have been met and, at the same time, that they are easy to understand by the potential participants in a clinical trial.

KEYWORDS

Informed consent; Clinical research; Readability

Farm Hosp. 2016;40(3):209-218

Resumen

El consentimiento informado es una parte esencial de la investigación y su firma es imprescindible para llevar a cabo la mayor parte de los estudios clínicos. Su fin es poner en conocimiento del paciente lo que implica su participación en el estudio que se le propone. Sin embargo, cada vez más, su complejidad y extensión los hacen difícilmente comprensibles, por lo que se corre el riesgo de que el paciente dé su autorización sin haberlo leído previamente o sin haber entendido lo que en él se le expone.

En este sentido, los comités éticos de investigación clínica y los farmacéuticos, especialistas en farmacia hospitalaria y atención primaria como parte integrante de los mismos, cumplen un importante y difícil papel en la defensa de los derechos de los pacientes. En ellos se revisan exhaustivamente estos documentos para garantizar que todos los requisitos que exige la normativa estén contemplados y, al mismo tiempo, que sean de fácil comprensión para los potenciales participantes en un estudio.

PALABRAS CLAVE

Consentimiento informado; Investigación clínica; Legibilidad

Farm Hosp. 2016;40(3):209-218

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evillabueno@telefonica.net (Elena Villamañán).

Recibido el 24 de noviembre de 2015; aceptado el 5 de marzo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10411



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.

Introduction

The signed Informed Consent (IC) is a key element in clinical research; and as well as a legal requirement, it is also the starting point for the application of the autonomy principle and the right of patient privacy. This means that the person chooses freely to take part in a research, and gives authorization for processing and analyzing all data collected in his/her clinical record. However, frequently the process is not easy, and represents a burden for researchers and patients. To obtain the signed Informed Consent implies that information has been provided previously, adapted to their level of understanding, about aspects which are often complex, such as the study objectives, expected benefits, rights and duties as a participant, risks, potential alternatives, or voluntary nature. These documents, moreover, have been thoroughly reviewed by an Ethics Committee for Clinical Research (ECCR), which will check that they include all requirements established by current legislation, before receiving the authorization to initiate the study¹.

The objective of the Informed Consent is to protect patients and ensure that the research is conducted according to ethical criteria; but frequently ECCRs will confirm that their contents are based on the assumption that the most information provided will be better for decision making by patients, though it is known that this is not always the case². Falagas *et al.*³, for example, on an IC review from 1961 to 2006, proved that only 54% of patients understood the objective of the study adequately, 50% understood what randomization meant, 47% understood the meaning of voluntary nature, 44% understood their right to withdraw from the study, 50% understood the risks accepted, and 57% of patients understood the benefits expected.

The objective of this article is to review the aspects associated with understanding the Informed Consent by patients in the setting of clinical research, its basics, legislation, and the role of Ethics Committees of Clinical Research in the preparation of said document.

Background of informed consent

In the research setting, written Informed Consent dates back to 1900, when Walter Reed requested it from patients who participated in his studies about yellow fever in Cuba⁴. Subsequently, the Nuremberg Code⁵ established in 1947 the lines for ethical conduct in clinical research, and laid the foundation for future rules in this setting. According to this document, research will be considered ethically adequate when it is based on previous experimental outcomes in animals, it must be justified by the outcomes expected, and in order to be developed, patients must have granted previously their authorization.

Informed Consent is defined as that "process through which a person confirms willingly their decision to partici-

pate in a specific clinical trial, after having been adequately informed about all the aspects of the study which are relevant for the decision to participate by the subject"¹. This term was first used in U.S.A. in 1957, in the State of California⁶; and this represented leaving for the first time the traditional medical paternalism to start giving relevance to patient's autonomy. Californian Law developed the first IC model for clinical research, which collected the following key elements: purpose of the research, its potential consequences, potential harm, expected benefits, risks, and alternatives to the research. Knowledge of these aspects by the patient, before granting consent to participate in a clinical trial, is currently considered essential.

Later on, the Declaration of Helsinki⁷ divided research into two large groups: that conducted in patients (clinical research) and the research conducted with non-therapeutic objectives (non-clinical biological research). This declaration added new elements, such as the fact that IC must be informed as well as voluntary, and can be withdrawn at any time of the research; or that in the case of incompetent persons, their legal tutor can grant the IC. The American Congress created a National Committee with the objective of preparing a report on the protection of human beings involved in a clinical research: the Belmont Report published in 1978⁸, which collected the basic ethical principles for application in clinical research, and considered in the first place the respect for persons or autonomy principle, the practical application of which is represented by obtaining the IC. One year earlier, and also in the U.S.A., the *Food and Drug Administration* (FDA) published the rules for Good Clinical Practice (GCP)⁹, as an answer to the need to ensure the quality and protection of patients' rights in clinical research. These rules were subsequently adopted in Europe, where they have been enforced since 1991¹⁰.

In our setting, the so-called *Convenio de Oviedo*¹¹ (Oviedo Convention) by the European Council, which was included in the Spanish legislation in the year 2000, specified the conditions necessary for conducting research in human beings. According to these, besides the lack of any alternative method with proven efficacy, it is required that risks are not out of proportion with the benefits expected, that there has been approval by a ECCR or relevant authorities, and that the candidate has been adequately informed through a Patient Information Sheet, and has granted written consent.

Basic principles of Informed Consent

Informed Consent has two essential objectives: on one hand, to respect and promote patient's autonomy, and on the other hand, to protect patients against any potential harm derived from their participation in a clinical trial. In order to achieve these objectives, it is necessary to take into account some aspects which are the basis for research in humans, such as the fact that patients generally

won't have any medical knowledge, they have the right to decide what they do with their body and about their treatment, they must give consent after being adequately informed, and that their final decision will depend on receiving truthful and reliable information by the physician^{12,13}.

All this means that the IC should not be considered just a document to be signed, but a process with the ultimate end of achieving the adequate inclusion of patients in clinical research. In this process, the contents of the documents provided to patients are essential, and the basic sections that must be included are¹⁴:

- Objectives of the study.
- Methodology.
- Description of treatment.
- Benefits.
- Risks.
- Adverse events.
- Alternative treatments.
- Voluntary nature and possible withdrawal.
- Confidentiality.
- Economic compensation.
- Responsible researcher.

Controversies regarding the Informed Consent

As already stated, the written IC is an essential part of the requirements necessary to conduct the majority of clinical trials, and its objective is to advise patients about the study where they have been asked to participate. However, the increasing complexity and length of Patient Information Sheets have often made them difficult to understand by patients¹⁵. In many cases, these are presented like a document seen as a legal protection instrument by the institutions promoting the study, rather than the provision of understandable information for patients to decide on their voluntary participation¹⁶.

Signing the IC confirms participation in the clinical trial, and the acceptance of everything included, such as the risks involved. However, this is not always the case, and this does not ensure that the consequences of participation in the study have been understood^{17,18,19,20}. There are numerous articles which have analyzed the readability of Patient Information Sheets, by applying validated measure scales for reading comprehension²¹ such as the Flesch-Kincaid Index²², which is the most widely used, or the SMOG formula (*Simplified Measure Of Gobbledygook*)²³. Thus, in a survey conducted with participants in Oncology studies, Joffe *et al.*¹⁵ found that 90% of respondents were satisfied with the information received, but many of them declared they had no knowledge about the characteristics of the study they were taking part in, and the possibility of not obtaining any benefits¹⁹. Sharp *et al.*¹⁶, analyzed 107 Patient Information Sheets for Oncology Clinical Trials, and found

that none of them was written in an understandable way for persons with education below the 2nd year of Secondary Education (12-13-year-old), and only 1.5% was understandable by a 4th level of Secondary Education (13-14-year-old). Taking into account that in countries like Spain, 46% of the adult population in the 25-to-64-year-old range has not completed a level of education above the second stage of Secondary Education²⁴, or that in U.S.A. almost 50% of the adult population has a reading comprehension below a level equivalent to 1st year of Secondary Education (11-13-year-old)^{25,26}, around half of the population would have important problems to understand what these documents intend to convey. It is overall accepted that the Patient Information Sheet should be written for a level of education at least three courses below the educational mean level of the target population for the study²⁷.

Many studies have been conducted in recent years to assess how to improve the comprehension of Patient Information Sheets. Some of them have detected that these are more easily understood when written in a simple manner²⁸⁻³¹. Others suggest that these can be better understood if read slowly and allowing enough time^{32,33} or if their length is shortened³⁴. However, unlike what should be expected, different studies have demonstrated that a text simplification to facilitate its reading won't always entail its better comprehension^{35,36}. On 2003, the *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) conducted a study on this subject³² which confirmed that when information easy to understand was provided to oncology patients who were candidate to inclusion in a clinical trial, their anxiety was reduced and there was an improvement in their satisfaction, and this could be achieved without omitting any relevant information. However, it was not possible to demonstrate that text simplification led to its better comprehension. Davis *et al.*³⁶ consulted healthy people about their hypothetical participation in a clinical trial and confirmed the same that the previous study: when faced with two versions of the Patient Information Sheet (simplified and standard), even though patients preferred the simplified version, their level of understanding about what was conveyed was similar for both formats. Other authors have researched about complementary strategies that would allow to improve the comprehension of the IC. Flory *et al.*³⁷ found that personal interaction and feedback are the most effective way to achieve an adequate understanding of the information conveyed to the patient. Besides, it has been proved that the modification of the Patient Information Sheet in terms of more simplified and reduced contents and wording is not better for their understanding than the use of multimedia supports or the participation of a neutral educator who can spend more time with the patient.

On the other hand, a drawback also underlying the process of obtaining Informed Consent is that, generally,

the patient's physician is usually the same person who suggests their participation in the study; therefore, said physician could prompt the patient's participation, and there could be a conflict of interests.

However, all these drawbacks should not lead to a discontinuation in the efforts to simplify Patient Information Sheets in order to improve their comprehension, for various reasons: as already mentioned, this will alleviate the anxiety generated in patients, and they will appear more satisfied with the information received, and at the same time, a simplified language will allow other persons (relatives, other healthcare professionals not involved in the study) to understand the information. As a general rule, these documents must be brief, simple and clear, so that the explanation of risks won't generate anxiety, avoiding an alarming or threatening tone; it is also advisable to allow patient involvement, by asking multiple choice questions³⁸.

It is recommended, in order to achieve a better comprehension of the Informed Consent³⁹:

- To use a language and ideas familiar to patients and known by them.
- To use short words (preferably with 2 syllables), and short sentences too, if possible.
- To avoid confusing or misleading ideas.
- To apply measurement formulas for estimating the level of comprehension, according to the cultural and educational level of the patient.
- To explain clearly what the experimental treatment involves, and the standard treatment or alternatives to the Clinical Trial.
- To encourage patients to discuss it with other persons.
- To provide written information that the patient can read with time and carefully.
- To check to what extent the information provided has been understood.

The role of Ethics Committees for Clinical Research in the preparation of Informed Consents

In recent years, ECCRs, in their role as guarantors of patient rights, have made important efforts to improve both the quantity and quality of information provided in the Patient Information Sheets. This improvement has contributed to the fact that obtaining the IC won't only be based on handing a written document, but that it will be considered as a process where the methodology and purpose of the study are explained adequately to the level of understanding of each patient. But ECCRs must also ensure that Patient Information Sheets collect all aspects required by the current legislation, and that patients might not be aware of, or consider irrelevant.

Frequently, when reviewing and approving clinical trials from an ethical point of view, ECCRs will find that Patient Information Sheets are faulty and need to be

modified before their approval. According to a study conducted in Spain on 2007, Fernández de Uzquiano *et al.*⁴⁰, in a retrospective analysis of 1219 clinical trials evaluated by an ECCR, observed that these were only approved without any need for modifications or clarifications in 20% of cases, and that out of the rest, some change in contents was requested to the promoters in 59.3% of cases. In agreement with these authors, other studies conducted about ECCR activities in other countries have found similar results. In the United Kingdom, according to data from the *National Research Ethics Service*⁴¹, only 17% of the applications for review and approval of clinical trials will receive a favourable decision at first evaluation by the ECCRs, without any need for clarifications or modifications. The majority of these decisions are approvals depending on modifications (66%), while 8% are denied. According to this institution, the majority of non-approvals granted by the ECCRs in a first evaluation for oncological clinical trials will be due to faults in Patient Information Sheets (96%), either by poor wording or by the use of terminology not easy to understand by patients. In 18% of cases, they understood that false expectations were offered to patients. Another reason for concern in these committees regarding Patient Information Sheets is associated with the tissue samples taken from patients and their storage, particularly in Oncological Clinical Trials⁴². At the same time, the adequate transmission of information about the potential risks accepted by patients is a frequent reason for concern by the ECCRs, including adverse effects, additional procedures, or aspects such as confidentiality.

In spite of the national and international guidelines and recommendations already mentioned, about which aspects must be included in a document for patient information, and of the actions taken by ECCRs for their enforcement, these will often differ from the information demanded by patients. In this sense, Kirby *et al.*⁴³, in a study about patient preferences regarding the information they want to receive when they are asked to participate in a clinical trial, observed that in first place they preferred to receive information about the study outcomes (91%), secondly about its objective (76%) or its duration (61%) and, however, assigned lower importance to aspects thoroughly reviewed by ECCRs, such as voluntary nature (39%) or confidentiality (44%).

Therefore, when evaluating the Patient Information Sheets for clinical trials, ECCRs will often find themselves in a complicated position. On one hand, they must try to achieve that all information is easily understandable by the patient; and on the other hand, that all aspects required by the legislation are included, so that patients who have given their consent won't be legally unprotected should any contingency occur.

As a conclusion, we will say that Informed Consent is an essential part of clinical research, and that by signing it, patients will grant freely their authorization to par-

ticipate in a clinical trial. However, Patient Information Sheets are increasingly too long and difficult to understand by patients, and they seem to be more aimed to exempting the study sponsor from responsibilities than to inform. This way, there is some risk that patients will grant authorization and sign the IC without having read or understood what the physician is proposing.

In this sense, ECCRs will play an important and difficult role in the protection of patient rights, by reviewing these informative documents and ensuring that they include all requirements demanded by the legislation and, at the same time, that they are as easy to understand as possible.

The opinions expressed in this work are a responsibility of the authors for what they do not reflect necessarily the point of view of the organisms at which they are employed.

Bibliography

- International Conference on Harmonization. Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Ginebra: IFPMA, 1996. [Consultado 11/02/2016]. Disponible en : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
- Manson NC, O'Neill O: Rethinking Informed Consent in Bioethics. United Kingdom: Cambridge University Press; 2007.
- Falagas M, Korbila I, Giannopoulou K, Kondilis B, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg* 2009;198:420-35.
- Pierce JR. "In the interest of humanity and the cause of science": the yellow fever volunteers. *Mil Med* 2003; 168:857-63.
- Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg trial. A reappraisal. *JAMA* 1996;276:1662-6.
- Salgo v Leland Stanford Jr University Board of Trustees [1957]. 317 P 2d 170. (California District Court of Appeal).
- World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964, and amended in Tokyo in 1975, in Venice in 1993, in Hong Kong in 1989, in South Africa in 1996, and in Edinburgh, Scotland in October, 2000. [Consultado 11/09/2015]. Disponible en: www.wits.ac.za/bioethics/helsinki.htm.
- Informe Belmont. [Consultado 14/09/2015] Disponible en: <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Informe%20Belmont.pdf>
- Food and Drug Administration. Clinical investigations: Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors. *Fed Reg* 1977;42:49612-30.
- CPMP Working Party of Efficacy of Medicinal Products. EEC Note for guidance: Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol Toxicol* 1990;67:361-72.
- Consejo de Europa. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), Oviedo 4 de abril de 1997. BOE n.º 251, (20 de octubre de 1999).
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283: 2701-11.
- Canterbury v Spence [1972]. 464 F 2d. (US Court of Appeals: District of Columbia).
- Galende I. Evaluación de ensayos clínicos. [Consultado 10/06/2015] Disponible en: http://www.ancei.es/documentos/Gu%EDas%20Operativas/_2.%20Evaluaci%F3n%20de%20en-sayos%20cl%EDnicos_Gu%EDas%20operativas%20para%20CEIC-I.pdf
- Jefford M, Mileshekin L, Raunow H, Raunow H, O'Kane C, Cavicchiolo T, et al. Satisfaction with the decision to participate in cancer clinical trials (CCT) is high, but understanding is a problem. *J Clin Oncol* 2005;23:6067.
- Sharp SM. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol* 2004;27:570-75.
- Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Informed consent—why are its goals imperfectly realized? *N Engl J Med* 1980;302:896-900.
- Schaeffer MH, Krantz DS, Wichman A, Masur H, Reed E, Vinicky JK. The impact of disease severity on the informed consent process in clinical research. *Am J Med* 1996;100:261-68.
- Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1772-77.
- Edwards SJ, Lilford RJ, Hewison J. The ethics of randomized controlled trials from the perspectives of patients, the public, and healthcare professionals. *BMJ* 1998;317:1209-12.
- Ordovás JP, López E, Urbieto E, Torregrosa R, Jiménez NV. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1999;112:90-4.
- Kincaid JP, Fishburne RP, Rogers RL, Chissom BS. Derivation of new readability formulas (Automated Readability Index, Fog Count, and Flesch Reading Ease Formula) for Navy enlisted personnel. Research Branch report 8-75. Memphis: Naval Air Station, 1975.
- Doak CC, Doak LG, Root JH. Teaching patients with low literacy skills. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1996.
- Panorama de la Educación. Indicadores de la OCDE 2013. Ministerio de Educación Cultura y Deporte. [Consultado 30/01/2016]. Disponible en: <http://www.mecd.gob.es/dctm/inee/boletines/boletín12c.pdf?documentId=0901e72b8169cc30>.
- Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med* 2003;348:721-26.
- Davis TC, Williams MV, Marin E. Health literacy and cancer communication. *CA Cancer J Clin* 2002;52:134-49.
- Jubelirer SJ, Linton JC, Magnetti SM. Reading versus comprehension: implications for patient education and consent in an outpatient oncology clinic. *J Cancer Educ* 1994;9:26-29.
- Young DR, Hooker DT, Freeberg FE. Informed consent documents: increasing comprehension by reducing reading level. *IRB* 1990;12:1-5.
- Paris A, Nogueira da Gama Chaves D, Cornu C, Maison P, Salvat-Melis M, Ribuoit C, et al. Improvement of the comprehension of written information given to healthy volunteers in biomedical research: a single-blind randomized controlled study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:207-14.
- Beardsley E, Jefford M, Mileshekin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol* 2007;25:13-14.
- Bjorn E, Rossel P, Holm S. Can the written information to research subjects be improved? An empirical study. *J Med Ethics* 1999;25:263-67.
- Verheggen FW, Jonkers R, Kok G. Patients' perceptions on informed consent and the quality of information disclosure in clinical trials. *Patient Educ Couns* 1996;29:137-53.
- Morrow GR. How readable are subject consent forms? *JAMA* 1980;244:56-58.
- Silverman HJ, Luce JM, Lanken PN, Morris AH, Harabin AL, Oldmixon CF, et al. Recommendations for informed consent forms for critical care clinical trials. *Crit Care Med* 2005;33:867-82.
- Coyne CA, Xu R, Raich P, Plomer K, Dignan M, Wenzel LB, et al. Randomized, controlled trial of an easy-to-read informed consent

- statement for clinical trial participation: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:836-42.
36. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Diver SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:668-74.
 37. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 2004;292:1593-601.
 38. Silva MC, Sorrell JM. Enhancing comprehension of information for informed consent: a review of empirical research. *IRB* 1988;10:1-5.
 39. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *The Lancet Oncology* 2008;9:485-93.
 40. Fernández de Uzquiano. Actividad y funcionamiento de un comité ético de investigación clínica en un hospital universitario de tercer nivel de la Comunidad de Madrid. Análisis de 1219 estudios. La Neumología en la investigación clínica. Tesis Doctoral. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 2007. [Consultado 10/06/2015]. Disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/irGestionarConsulta.do;jsessionid=E7698B43F9036D6962EE5F68A400A90C>
 41. UK NHS. Management information. UK NHS: London, 2007. [Consultado 06/07/ 2015]. Disponible en: <http://www.nres.npsa.nhs.uk/news-and-publications/publications/corporatepublications/management-information/>
 42. Dixon-Woods M. What do research ethics committees say about applications to do cancer trials? www.thelancet.com/oncology Vol 9 August 2008.
 43. Kirkby, Calvert M, Draper H, Keeley T, Wilson S. What potential research participants want to know about research: a systematic review. *BMJ Open* 2012;2: e000509.doi:10.1136/bmjopen-2011-000509.

Introducción

La firma del consentimiento informado (CI) constituye un punto clave en la investigación clínica y es, además de un requisito legal, el punto de partida de la aplicación del principio de autonomía y del derecho a la privacidad de los pacientes. Este hecho supone que la persona elige libremente participar en una investigación y da su autorización para el procesamiento y análisis de los datos recogidos en su historia clínica. Sin embargo, con frecuencia el proceso no es fácil y supone una carga para investigadores y pacientes. Obtener el consentimiento informado implica que previamente se ha proporcionado información, adaptada a su nivel de comprensión, sobre aspectos a menudo complejos como objetivos del estudio, beneficios esperados, derechos y deberes como participante, riesgos, alternativas posibles o voluntariedad. Estos documentos, además, han sido meticulosamente revisados por un comité ético de investigación clínica (CEIC) que comprueba que en ellos se recogen los requisitos establecidos por la normativa vigente antes de recibir el visto bueno para el inicio del estudio¹.

El CI tiene como finalidad proteger a los pacientes y promover que la investigación se ajuste a criterios éticos, pero con frecuencia los CEIC comprueban que su contenido se basa en la presunción de que cuanto más información se proporcione mejor será para la toma de decisiones por parte del paciente, aunque se sabe que esto no siempre es así². Falagas *et al.*³, por ejemplo, en una revisión de CI desde 1961 a 2006 comprobaron que solo el 54% de los pacientes entendían adecuadamente el propósito de estudio, el 50% entendía lo que significa una aleatorización, el 47% lo que significa voluntariedad, el 44% comprendían su derecho a retirarse del estudio, el 50% los riesgos asumidos, el 57% entendían los beneficios esperados.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar los aspectos relacionados con la comprensión del consentimiento informado por parte de los pacientes en el ámbito de la investigación clínica, sus fundamentos, normativa, y el

papel de los comités éticos de investigación clínica en la elaboración de dicho documento.

Antecedentes del consentimiento informado

En el ámbito de la investigación el consentimiento informado por escrito data de 1900 cuando Walter Reed lo solicitaba a pacientes que participaban en sus estudios sobre la fiebre amarilla en Cuba⁴. Posteriormente, el Código de Nüremberg⁵ en 1947 estableció las líneas de conducta ética en investigación clínica y sentó las bases para las normas futuras en este ámbito. Según este documento, para que una investigación sea éticamente correcta debe estar basada en resultados experimentales previos en animales, estar justificada por los resultados esperados y para su desarrollo el paciente debe haber concedido previamente su autorización.

Se entiende por consentimiento informado aquel "proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su decisión de participar en un ensayo determinado después de haber sido informado debidamente de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión de participar del sujeto"¹. Este término se utilizó por primera vez en EEUU en 1957 en el estado de California⁶, este hecho significó el punto de partida del abandono del paternalismo médico tradicional para pasar a dar relevancia a la autonomía del paciente. La ley de californiana desarrolló el primer modelo de CI para la investigación clínica donde se recogían como puntos clave: el propósito de la investigación, sus posibles consecuencias, posibles daños, beneficios esperados, riesgos, y alternativas a la investigación. El conocimiento de estos aspectos por parte del paciente antes de dar su consentimiento para participar en un estudio hoy día se considera imprescindible.

Más adelante, la Declaración de Helsinki⁷ distinguió la investigación en dos grandes grupos, la realizada en enfermos (*clinical research*) y la que se hace con fines no

terapéuticos (*non-clinical biological research*). Esta declaración incorporó nuevos elementos como que el CI además de voluntario debe ser informado y puede retirarse en cualquier momento de la investigación o que en el caso de personas incapaces el CI lo dará su tutor legal. El Congreso Americano por su parte, creó una comisión de ámbito nacional para la elaboración de un informe sobre la protección de los seres humanos que participan en una investigación clínica, el Informe Belmont editado en 1978⁸, en el que se recogían los principios éticos básicos de aplicación en la investigación clínica donde se contemplaba en primer lugar el respeto a las persona o principio de autonomía y cuya aplicación práctica es la obtención del CI. También en EEUU, un año antes, la *Food and Drug Administration* (FDA) publicó las normas de buena práctica clínica (BPC)⁹ en respuesta a la necesidad de garantizar la calidad y la protección de los derechos de los pacientes en la investigación clínica. Estas normas fueron posteriormente adoptadas en Europa donde son de obligado cumplimiento desde 1991¹⁰.

En nuestro entorno, el denominado Convenio de Oviedo¹¹ del Consejo de Europa que fue incluido en el ordenamiento jurídico español en el año 2000, especificó las condiciones para poder realizar investigación en seres humanos. Según éstas se requiere además que no exista un método alternativo de eficacia probada, que los riesgos no sean desproporcionados con relación a los beneficios esperados, que se haya recibido el visto bueno de un CEIC o autoridad competente y que la persona candidata haya sido informada adecuadamente mediante la entrega de una hoja de información al paciente (HIP) y dé su consentimiento por escrito.

Principios básicos del consentimiento informado

El CI tiene dos objetivos fundamentales: respetar y promover la autonomía del paciente por un lado y proteger a los pacientes de daños potenciales derivados de su participación en una investigación por otro. Para lograr estos objetivos es preciso tener en cuenta aspectos sobre los que se fundamenta la investigación en humanos como es que los pacientes generalmente no tienen conocimientos de medicina, tienen derecho a decidir sobre lo que hace con su cuerpo y sobre su tratamiento, deben dar su consentimiento habiendo sido informados de forma adecuada y que su decisión final depende de que la información dada por el médico sea veraz y de confianza^{12,13}.

Todo ello hace que el CI sea considerado no es solo un documento para ser firmado, sino un proceso cuyo fin último es lograr una adecuada inclusión de los pacientes en investigaciones clínicas. En este proceso, son fundamentales los contenidos de los documentos que se entregan a los pacientes y en ellos los apartados básicos que se deben contemplar son¹⁴:

- Objetivos del estudio.
- Metodología.
- Descripción del tratamiento.
- Beneficios.
- Riesgos.
- Acontecimientos adversos.
- Tratamientos alternativos.
- Voluntariedad y posibilidad de retirada.
- Confidencialidad.
- Compensación económica.
- Investigador responsable.

Controversias en relación con el consentimiento informado

El CI por escrito, como ya se ha dicho, es una parte esencial de los requisitos necesarios para llevar a cabo la mayor parte de las investigaciones en clínica y su fin es asesorar al paciente sobre el estudio en el que se le propone participar. Sin embargo, cada vez más la complejidad y extensión de las HIP las hacen a menudo difícilmente entendibles para los pacientes¹⁵. En muchas ocasiones, se presentan más como un documento en que las instituciones promotoras de los estudios a menudo ven más un instrumento de protección legal que las exima de responsabilidades, que la aportación de información entendible para que el paciente decida su participación voluntaria¹⁶.

Con la firma del CI se confirma la participación en el estudio y se acepta lo que en él se recoge, asumiendo los riesgos del mismo. Sin embargo, esto no siempre es así y ello no garantiza que se hayan entendido las implicaciones de la participación en el estudio^{17,18,19,20}. Existen numerosos trabajos que han analizado la legibilidad de las HIP, para ello se aplican escalas de medida validadas de comprensión de textos²¹ como son el índice de Flesch-Kincaid²², que es el más comúnmente usado, o la fórmula SMOG (*Simplified Measure Of Gobbledygook*)²³. Así, en una encuesta realizada a participantes en estudios de oncología, Joffe *et al.*¹⁵ encontraron que el 90% de los respondedores estaban satisfechos con la información recibida pero muchos de ellos declaraban desconocer las características del estudio del que formaban parte y la posibilidad de no obtener beneficios¹⁹. Sharp *et al.*¹⁶, por su parte, comprobaron cómo de 107 HIP de EC en oncología analizados, ninguna de ellas estaba escrita de manera entendible para personas con estudios inferiores a 2º de Educación Secundaria (ES) (12-13 años) y sólo el 1,5% lo era para un nivel de 4º de ES (13-14 años). Teniendo en cuenta que en países como España el 46% de la población adulta de 25-64 años no posee estudios superiores a la segunda etapa de ES²⁴, o EEUU donde cerca del 50% de la población adulta tiene comprensión lectora por debajo de un nivel equivalente a 1º ES (11-12 años)^{25,26}, en torno a la mitad de la población tendría problemas importantes para entender lo

que se le quiere transmitir a través de estos documentos. En general se acepta que la HIP debería estar escrita para un nivel de educación al menos tres cursos por debajo de la media educacional de la población diana del estudio²⁷.

En los últimos años se han realizado numerosos trabajos para valorar cómo se mejora la comprensión de las HIP. Algunos han detectado que éstos son más fácilmente entendibles cuando se redactan de manera sencilla de leer²⁸⁻³¹. Otros sugieren que se pueden entender mejor si se hace una lectura pausada y se dedica el tiempo suficiente^{32,33} o si se acorta la longitud de los mismos³⁴. Sin embargo, contrariamente a lo que cabía esperar, diferentes trabajos han demostrado que la simplificación del texto para facilitar su lectura no siempre conlleva una mejor comprensión del mismo^{35,36}. El *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en 2003 llevó a cabo un estudio sobre este tema³² en el cual se comprobó que en pacientes oncológicos candidatos a su inclusión en un ensayo clínico, cuando se les proporcionaba información fácilmente entendible se lograba paliar la ansiedad y mejorar su satisfacción y es posible hacerlo sin omitir información relevante. Sin embargo, tampoco se logró demostrar que la simplificación del texto mejorara la comprensión del mismo. Davis *et al.*³⁶ en una consulta a personas sanas sobre su hipotética participación en un estudio clínico, comprobaron que, al igual que en el estudio anterior, ante dos versiones de la HIP (simplificada y estándar), aunque los pacientes prefirieron la versión simplificada, su grado de comprensión sobre lo que se les transmitía fue similar para ambos formatos. Otros autores han investigado sobre estrategias complementarias que ayuden a mejorar la comprensión del CI. Flory *et al.*³⁷ encontraron que la interacción y *feedback* persona-persona es la forma más eficaz de lograr un entendimiento adecuado de la información transmitida al paciente. Además, se ha comprobado que la modificación de la HIP en cuanto a su contenido y redacción más simplificados y reducidos no es mejor para su entendimiento que estrategias como el uso de soportes multimedia o de la participación de un educador neutral que emplee más tiempo con el paciente.

Por otro lado, un inconveniente que subyace también en el proceso de obtención del consentimiento informado es que generalmente el médico del paciente suele ser al mismo tiempo la persona que le propone la participación en el estudio lo cual puede ser inductor a la participación y puede existir conflicto de intereses.

No obstante, todos estos inconvenientes no deben hacer que los esfuerzos por simplificar las HIP para mejorar su comprensión se deban abandonar por varias razones, como ya se ha dicho alivia la ansiedad generada en los pacientes y éstos se muestran más satisfechos por la información recibida, pero además, un lenguaje simplificado permite a otras personas (familiares otros profesionales sanitarios no implicados en el estudio) comprender la información. Como norma general estos documentos deben ser breves, sencillos y claros de forma que la expli-

cación de los riesgos no genere ansiedad evitando el tono alarmista o amenazante, y es aconsejable que el paciente se implique planteándole cuestiones de múltiple respuesta³⁸.

Para lograr una mejor comprensión del CI, se recomienda³⁹:

- Utilizar un lenguaje e ideas con las que el paciente esté familiarizado y conozca
- Usar palabras cortas (preferiblemente de 2 sílabas) y frases también cortas si es posible
- Evitar ideas confusas o engañosas
- Aplicar fórmulas de medida de estimación del nivel de comprensión de acuerdo con el nivel cultural y educativo del paciente
- Explicar con claridad en qué consiste el tratamiento experimental y cuál es el tratamiento estándar o las alternativas al EC
- Animar al paciente a que consulte con otras personas
- Entregar información escrita que el paciente pueda leer sin prisa y con detenimiento
- Comprobar en qué medida se ha entendido la información proporcionada

Papel de los comités de ética de investigación clínica en la elaboración de los consentimientos informados

En los últimos años los CEIC, en su papel de garantes de los derechos de los pacientes, han dedicado muchos esfuerzos para mejorar tanto la cantidad como la calidad de la información proporcionada en las HIP. Esta mejora ha contribuido al hecho de que la obtención del CI no solo se base en la entrega de un documento escrito sino que sea considerado como un proceso en el que se explique, de manera adecuada al nivel de comprensión de cada paciente, la metodología y el propósito del estudio. Pero, además, los CEIC se han de preocupar de que en las HIP se recojan todos los aspectos requeridos por la normativa vigente y que los pacientes puedan que desconozcan o los consideren irrelevantes.

Con frecuencia, estos comités al revisar y dar el visto bueno desde el punto de vista ético a la realización de los estudios clínicos, encuentran que las HIP son defectuosas y necesitan ser modificados antes de su aprobación. Según un estudio realizado en España en 2007, Fernández de Uzquiano *et al.*⁴⁰ en un análisis retrospectivo de 1219 estudios clínicos evaluados por un CEIC, observaron que solo el 20% de ellos se aprobaron sin necesidad de modificaciones o aclaraciones y que de los restantes, en el 59,3% de ellos se solicitó algún cambio del contenido a los promotores. En concordancia con estos autores, otros trabajos realizados sobre la actividad de los CEIC en otros países han encontrado resultados similares. En UK, según datos del *National Research Ethics Service*⁴¹ solo el 17% de las solicitudes de revisión y aprobación de estudios reciben un dictamen favorable en la primera

evaluación por los CEIC sin necesidad de aclaraciones o modificaciones. La mayoría de las resoluciones son aprobaciones condicionadas a modificaciones (66%) mientras que el 8% son denegados. Según esta institución, la mayoría de las no conformidades concedidas por los CEIC en una primera evaluación en estudios oncológicos se debe a deficiencias en las HIP (96%) por una mala redacción o por el uso de terminología poco entendible por el paciente. En un 18% de los casos entendieron que se ofrecían falsas expectativas a los pacientes. Otro motivo de preocupación de estos comités respecto a las HIP tiene que ver con las muestras de tejidos que se toman del paciente y su almacenamiento especialmente en EC oncológicos⁴². Del mismo modo, la adecuada transmisión de información sobre posibles riesgos que asume el paciente, son motivo frecuente de inquietud para los CEIC, incluyendo efectos adversos, procedimientos adicionales o aspectos como la confidencialidad.

A pesar las directrices y recomendaciones nacionales e internacionales ya mencionadas sobre qué aspectos se deben incluir en un documento de información al paciente, y de las actuaciones de los CEIC para que se cumplan, éstas a menudo distan de la información que los propios pacientes demandan. En este sentido, Kirby *et al.*⁴³, en un estudio sobre las preferencias de los pacientes en cuanto a la información que desean recibir cuando se les propone participar en un estudio observaron que éstos preferían en primer lugar recibir información sobre los resultados del estudio (91%), en segundo sobre el objetivo del mismo (76%) o la duración (61%) y, sin embargo daban menos importancia a aspectos que los CEIC revisan exhaustivamente como la voluntariedad (39%) o la confidencialidad (44%).

De este modo, los CEIC al evaluar las HIP de los estudios se encuentran con frecuencia en una tesitura complicada. Por un lado, deben intentar que la información sea fácilmente comprensibles para el paciente y, por otro, que contemplen todos los aspectos requeridos por la normativa de forma que ante cualquier eventualidad el paciente que ha dado su consentimiento no quede desprotegido legalmente.

Como conclusión diremos que el consentimiento informado es una parte esencial de la investigación clínica y que con su firma el paciente da libremente su autorización para participar en un estudio. Sin embargo, cada vez con más frecuencia las HIP son demasiado extensos y de difícil comprensión para los pacientes, y su fin parece ser más eximir de responsabilidades al patrocinador del estudio que informar. De este modo se corre el riesgo de que el paciente dé su autorización y firme el CI sin haber leído o comprendido lo que el médico le propone.

En este sentido, los CEIC cumplen un importante y difícil papel en la defensa de los derechos de los pacientes revisando estos documentos informativos garantizando que en ellos se recogen todos los requisitos que exige

la normativa y que a la vez sean, en lo posible, de fácil comprensión.

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

Bibliografía

1. International Conference on Harmonization. Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Ginebra: IFPMA, 1996. [Consultado 11/02/2016]. Disponible en : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
2. Manson NC, O'Neill O: Rethinking Informed Consent in Bioethics. United Kingdom: Cambridge University Press; 2007.
3. Falagas M, Korbila I, Giannopoulou K, Kondilis B, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg* 2009;198:420-35.
4. Pierce JR. "In the interest of humanity and the cause of science": the yellow fever volunteers. *Mil Med* 2003; 168:857-63.
5. Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg trial. A reappraisal. *JAMA* 1996;276:1662-6.
6. Salgo v Leland Stanford Jr University Board of Trustees [1957]. 317 P 2d 170. (California District Court of Appeal).
7. World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964, and amended in Tokyo in 1975, in Venice in 1993, in Hong Kong in 1989, in South Africa in 1996, and in Edinburgh, Scotland in October, 2000. [Consultado 11/09/2015]. Disponible en: www.wits.ac.za/bioethics/helsinki.htm.
8. Informe Belmont. [Consultado 14/09/2015] Disponible en: <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Informe%20Belmont.pdf>
9. Food and Drug Administration. Clinical investigations: Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors. *Fed Reg* 1977;42:49612-30.
10. CPMP Working Party of Efficacy of Medicinal Products. EEC Note for guidance: Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol Toxicol* 1990;67:361-72.
11. Consejo de Europa. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), Oviedo 4 de abril de 1997. BOE n.º 251, (20 de octubre de 1999).
12. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283: 2701-11.
13. *Canterbury v Spence* [1972]. 464 F 2d. (US Court of Appeals: District of Columbia).
14. Galende I. Evaluación de ensayos clínicos. [Consultado 10/06/2015] Disponible en: http://www.ancei.es/documentos/Gu%EDas%20Operativas/_2.%20Evaluaci%F3n%20de%20ensayos%20cl%EDnicos_Gu%EDas%20operativas%20para%20CEIC-I.pdf
15. Jefford M, Mileshekin L, Raunow H, Raunow H, O'Kane C, Cavichio T, *et al.* Satisfaction with the decision to participate in cancer clinical trials (CCT) is high, but understanding is a problem. *J Clin Oncol* 2005;23:6067.
16. Sharp SM. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol* 2004;27:570-75.
17. Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Informed consent—why are its goals imperfectly realized? *N Engl J Med* 1980;302:896-900.
18. Schaeffer MH, Krantz DS, Wichman A, Masur H, Reed E, Vinicky JK. The impact of disease severity on the informed consent process in clinical research. *Am J Med* 1996;100:261-68.

19. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1772-77.
20. Edwards SJ, Lilford RJ, Hewison J. The ethics of randomized controlled trials from the perspectives of patients, the public, and healthcare professionals. *BMJ* 1998;317:1209-12.
21. Ordovás JP, López E, Urbieta E, Torregrosa R, Jiménez NV. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:90-4.
22. Kincaid JP, Fishburne RP, Rogers RL, Chissom BS. Derivation of new readability formulas (Automated Readability Index, Fog Count, and Flesch Reading Ease Formula) for Navy enlisted personnel. Research Branch report 8-75. Memphis: Naval Air Station, 1975.
23. Doak CC, Doak LG, Root JH. Teaching patients with low literacy skills. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1996.
24. Panorama de la Educación. Indicadores de la OCDE 2013. Ministerio de Educación Cultura y Deporte. [Consultado 30/01/2016]. Disponible en: <http://www.mecd.gob.es/dctm/inee/boletines/boletín12c.pdf?documentId=0901e72b8169cc30>.
25. Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med* 2003;348:721-26.
26. Davis TC, Williams MV, Marin E. Health literacy and cancer communication. *CA Cancer J Clin* 2002;52:134-49.
27. Jubelirer SJ, Linton JC, Magnetti SM. Reading versus comprehension: implications for patient education and consent in an outpatient oncology clinic. *J Cancer Educ* 1994;9:26-29.
28. Young DR, Hooker DT, Freeberg FE. Informed consent documents: increasing comprehension by reducing reading level. *IRB* 1990;12:1-5.
29. Paris A, Nogueira da Gama Chaves D, Cornu C, Maison P, Salvat-Melis M, Ribout C, *et al.* Improvement of the comprehension of written information given to healthy volunteers in biomedical research: a single-blind randomized controlled study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:207-14.
30. Beardsley E, Jefford M, Mileskin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol* 2007;25:13-14.
31. Bjorn E, Rossel P, Holm S. Can the written information to research subjects be improved? An empirical study. *J Med Ethics* 1999;25:263-67.
32. Verheggen FW, Jonkers R, Kok G. Patients' perceptions on informed consent and the quality of information disclosure in clinical trials. *Patient Educ Couns* 1996;29:137-53.
33. Morrow GR. How readable are subject consent forms? *JAMA* 1980;244:56-58.
34. Silverman HJ, Luce JM, Lancken PN, Morris AH, Harabin AL, Oldmixon CF, *et al.* Recommendations for informed consent forms for critical care clinical trials. *Crit Care Med* 2005;33:867-82.
35. Coyne CA, Xu R, Raich P, Plomer K, Dignan M, Wenzel LB, *et al.* Randomized, controlled trial of an easy-to-read informed consent statement for clinical trial participation: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:836-42.
36. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Diver SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:668-74.
37. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 2004;292:1593-601.
38. Silva MC, Sorrell JM. Enhancing comprehension of information for informed consent: a review of empirical research. *IRB* 1988;10:1-5.
39. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *The Lancet Oncology* 2008;9:485-93.
40. Fernández de Uzquiano. Actividad y funcionamiento de un comité ético de investigación clínica en un hospital universitario de tercer nivel de la Comunidad de Madrid. Análisis de 1219 estudios. La Neumología en la investigación clínica. Tesis Doctoral. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 2007. [Consultado 10/06/2015]. Disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/irGestionarConsulta.do;jsessionid=E7698B43F9036D6962EE5F68A400A90C>
41. UK NHS. Management information. UK NHS: London, 2007. [Consultado 06/07/ 2015]. Disponible en: <http://www.nres.npsa.nhs.uk/news-and-publications/publications/corporatepublications/management-information/>
42. Dixon-Woods M. What do research ethics committees say about applications to do cancer trials? *www.thelancet.com/oncology* Vol 9 August 2008.
43. Kirkby, Calvert M, Draper H, Keeley T, Wilson S. What potential research participants want to know about research: a systematic review. *BMJ Open* 2012;2: e000509.doi:10.1136/bmjopen-2011-000509.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Sánchez-Rubio Ferrández J, Martínez Sesmero JM. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: a new prevention paradigm? Farm Hosp. 2016;40(3):219-224.
- Sánchez-Rubio Ferrández J, Martínez Sesmero JM. Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención? Farm Hosp. 2016;40(3):219-224.



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: a new prevention paradigm?

Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención?

Javier Sánchez-Rubio Ferrández¹ and José Manuel Martínez Sesmero²

¹Hospital Universitario de Getafe, Madrid. ²Hospital Virgen de La Salud, Toledo. Spain.

Abstract

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) has been recently developed as a prevention strategy which involves the administration of drugs to non-infected individuals who present high exposure or susceptibility to HIV. Although this use is not approved in our country, several guidelines recommend PrEP as a prevention option in adult MSM, heterosexual men and women, and users of parenteral drugs at risk of acquiring the infection. This article presents the characteristics that an ideal agent to be used as PrEP should meet, recent efficacy published data and barriers for the implementation of this new strategy. On the other hand, the role of hospital pharmacists will be discussed.

Resumen

La "profilaxis pre-exposición (PrEP)" ha sido recientemente desarrollada como una estrategia de prevención que consiste en la administración de medicamentos a los individuos no infectados que presentan una alta exposición y susceptibilidad al VIH. Aunque este uso no está aprobado en nuestro país, varias guías recomiendan la PrEP como una opción de prevención en HSH adultos, hombres y mujeres heterosexuales, y los usuarios de drogas parenterales en riesgo de adquirir la infección. Este artículo presenta las características que un agente ideal para ser utilizado como profilaxis pre-exposición debe cumplir, los datos de eficacia recientemente publicados y las barreras para la implementación de esta nueva estrategia. Por otra parte, se discute el papel de los farmacéuticos del hospital en la posible implantación de esta estrategia en el futuro.

KEYWORDS

HIV; Pre-exposure prophylaxis; Prevention

Farm Hosp. 2016;40(3):219-224

PALABRAS CLAVE

VIH; Profilaxis pre-exposición; Prevención

Farm Hosp. 2016;40(3):219-224

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.sanchez@salud.madrid.org (Javier Sánchez-Rubio Ferrández).

Recibido el 24 de diciembre de 2015; aceptado el 4 de febrero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10439



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

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

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

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection still represents a major health problem in our country, from the healthcare, social, economic and human points of view.

The development of high-activity antiretroviral treatment has contributed to a high extent to the control and chronification of the disease, and better clinical outcomes are increasingly achieved. However, these treatments are not free of problems such as the adverse effects caused, difficulties in treatment compliance, interactions, development of resistance, the difficulty to reconcile them with the comorbidities that patients might suffer along their lives, and their associated cost.

According to data available in 2013, it is estimated that in Spain there are 10.3 new diagnoses of infection per 100,000 inhabitants every year. This rate has remained stable during the 5 years previous to the analysis mentioned, though a change in trend is observed depending on type of transmission: it has reduced or become stable in parenteral drug users and heterosexual patients, and it is increasing among men who have sex with men (MSM), particularly in the 25-to-34-year-old group¹. For this reason, it has become necessary to strengthen the multidisciplinary prevention policies which will allow to reduce the propagation of this disease.

The so-called "pre-exposure prophylaxis" (PrEP) has been recently developed as a prevention strategy in the HIV setting. This involves the administration of drugs to non-infected individuals who present high exposure or susceptibility to this pathogen.

Although this indication has not been approved for antiretroviral therapy in our country, the studies conducted so far led to the authorization by the FDA in 2012 of this use in the case of the tenofovir-emtricitabine combination. The American *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) recommends PrEP as a prevention option in adult MSM, heterosexual men and women, and users of parenteral drugs at risk of acquiring the infection. On the other hand, it is considered as a possible option to be discussed with serodiscordant couples². Moreover, the World Health Organization (WHO) has also included the use of PrEP in its recommendations for prevention in MSM and serodiscordant couples³.

Some of the characteristics that an ideal agent to be used as PrEP should meet are: safety in chronic and intermittent use in different populations, good penetration in target tissues, activity against HIV, prolonged effect which allows an acceptable dosing regimen, high genetic barrier against the development of resistance, low interaction potential, if possible not being part of any existing treatment regimen, ease of use, and low economic impact⁴.

During the last decade, different methods of this strategy have been tried in different populations at risk. Firstly, the efficacy of the use of topical tenofovir with vaginal gel formulation at 1% has been tested for PrEP. This way of administration presents the theoretical ad-

vantages of higher drug concentration in the target tissue with lower systemic exposure, and therefore lower toxicity. However, despite the positive outcomes of the CAPRISA004⁵ clinical trial, two subsequent studies have failed to demonstrate the efficacy of this gel in the reduction of the transmission rate^{6,7}.

For this reason, the efforts for PrEP development have been turned towards the use of new formulations such as vaginal rings and anal gels, as well as systemic agents. In this sense, various studies have assessed the efficacy of the oral administration of tenofovir, alone or typically in combination with emtricitabine, as a continuous or intermittent therapy, and their outcomes have been inconsistent. Thus, the iPREX, TDF2, Partners PrEP, Bangkok, PROUD and Ipergay studies obtained a reduction in transmission rates that could not be confirmed in the FEM-PrEP and VOICE⁸ trials, as shown in table 1.

A detailed analysis of the studies points at lack of compliance as the main cause for the differences in outcomes found. Thus, PrEP becomes a highly effective strategy when patients reach high compliance rates, particularly among MSM; therefore, compliance of the prescribed dosing is the weak link of PrEP as a prevention strategy. The development of prolonged-release injectable agents can help to improve this aspect in future studies⁹.

Other aspects which still generate doubts about the wide implementation of this strategy is its potential impact on the profiles of risky sexual behaviours (risk compensation), as well as on the contagion of sexually transmitted infections other than HIV. In this sense, and even though there are still limited data, studies have not shown that the application of PrEP will worsen any of these aspects in a statistically significant manner⁸. However, it must be taken into account that the study conditions might not reflect usual practice and that in all studies the pharmacological therapy was reinforced with educational and behaviour strategies for patients, as well as free supply of condoms. This aspect strengthens the importance of approaching prevention from different points of view, so that the application of a certain strategy should not imply a relaxation in the others, but become a complementary weapon in the fight against transmission.

On the other hand, the individuals receiving these medications can be exposed to their adverse effects, still not well evaluated at long term, in the same way as patients who are taking them for disease treatment. And given that this is an antiretroviral treatment, resistance can be developed by using sub-optimal therapies in those patients who might have an unnoticed infection and initiate a PrEP regimen. Therefore, the selection of those patients who must receive this treatment, and their follow-up over time, will be another aspect required in this type of strategy.

Finally, we must not forget that the drugs used for PrEP are expensive, and that extending this strategy to all the population at risk might represent a major invest-

Table 1. Outcomes of the main clinical trials on PrEP with oral agents

Study	Population	Intervention	Overall Risk Reduction	Risk Reduction in Compliant Patients
PROUD	MSM	Daily oral TDF/FTC	86% (CI95%: 58-96%)	N/A
IPERGAY	MSM	Pericoital oral TDF/FTC	86% (CI95%: 40-99%)	N/A
iPrEX	MSM and transsexual	Daily oral TDF/FTC	44% (CI95%: 15-63%)	92% (CI95%: 40-99%)
Partners PrEP	Heterosexual serodiscordant couples	Daily oral TDF/FTC	75% (CI95%: 55-87%)	90% (CI95%: 58-98%)
		Daily oral TDF	67% (CI95%: 44-81%)	86% (CI95%: 67-94%)
TDF2	Heterosexual men and women	Daily oral TDF/FTC	62% (CI95%: 22-83%)	85% N/S
Bangkok Tenofovir Study	Parenteral drug users	Daily oral TDF	49% (CI95%: 10-72%)	74% (CI95%: 2-91%)
FEM-PrEP	Heterosexual women	Daily oral TDF/FTC	6% (CI95%: -52; 41%)	N/A
VOICE	Heterosexual women	Daily oral TDF/FTC	6.7% (CI95%: 4.7; 8.30%)	N/A

N/A: Not available; N/S: Not significant.

ment of resources, at a time in which these have become very limited. However, as with any other healthcare technology, the cost-efficacy of PrEP should be closely analyzed, because the cost of each prevented infection should not be disregarded, and even more if we take into account the chronic nature of the treatment that any new infected individual would currently receive. On the other hand, and from a social perspective, an exponential increase in new infections could be prevented, leading to a reduction of other type of associated costs. All this opens the discussion about reimbursement, which will undoubtedly require an adequate critical assessment of the evidence available, and the therapeutic positioning of this strategy from the perspective of the National Health Systems.

In order to clarify these controversies, we believe that the Hospital Pharmacy must undoubtedly play a major role in the discussion of PrEP implementation, which will surely be conducted within the next years; and, as in other occasions, they will need to face the challenge of a new therapeutic paradigm. On one hand, they will be involved in the preparation of protocols and guidelines which allow to determine the criteria for selecting patients who may benefit from this new method, guaranteeing its efficacy. On the other hand, as already occurs in HIV treatment, the role of the Pharmacist in terms of follow-up will be key to maintain the efficacy of these drugs by monitoring compliance, detecting and managing any potential adverse effects, providing specialized advice, and implementing educational programs in order to ensure an adequate knowledge of treatments and to prevent a shift towards other risky behaviours.

Bibliography

1. Vigilancia epidemiológica del VIH/sida en España actualización 30 de junio de 2014. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH registro nacional de casos de sida dirección general de salud pública, calidad e innovación sistemas autonómicos de vigilancia epidemiológica centro nacional de epidemiología. Noviembre, 2014
2. US Public Health Service. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. [citado Octubre 2015] Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>.
3. WHO: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [Internet]. [citado Octubre 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>.
4. Department of Health and Human Services. Next Generation PrEP II (R01). 2011 [Monografía Internet]. [citado Octubre 2015]. Disponible en: <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-AI-11-023.html>.
5. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. CAPRISA 004 trial Group. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010 Sep 3;329(5996):1168-74.
6. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. VOICE Study Team. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015 Feb 5;372(6):509-18.
7. Rees H, Delany-Moretlwe, Lombard C, Baron D, Panchia R, Myer L et al. FACTS 001: a multi-centred phase III randomised, double-blind, placebo controlled trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women. *CROI* 2015.
8. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink HJ, Rockstroh JK, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2015 Oct 15. [Epub ahead of print].
9. Markowitz M, Meyers K. Extending access with long-acting antiretroviral therapy: the next advance in HIV-1 therapeutics and prevention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Jul;10(4):216-8.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un problema de salud de primera magnitud en nuestro país desde el prisma sanitario, social, económico y humano.

El desarrollo del tratamiento antirretroviral de gran actividad ha contribuido enormemente al control y la cronificación de la enfermedad, obteniéndose cada vez mejores resultados clínicos. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de problemas como son los efectos adversos que se producen, las dificultades de adherencia, las interacciones, el desarrollo de resistencias, la dificultad de compatibilizarlos con las comorbilidades que pueden afectar al paciente a lo largo de su vida y el coste asociado.

Según los datos disponibles del año 2013, en España se estima que se producen 10,3 nuevos diagnósticos de infección por cada 100000 habitantes al año. Esta tasa se ha mantenido estable en los 5 años previos de análisis citado, aunque se observa un cambio de tendencia según la categoría de transmisión, disminuyendo o estabilizándose en usuarios de drogas por vía parenteral y heterosexuales y aumentando entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), especialmente en el grupo de 25 a 34 años¹. Por este motivo, se hace necesaria la potenciación de las políticas de prevención multidisciplinarias que permitan disminuir la propagación de esta enfermedad.

Recientemente se ha desarrollado como estrategia de prevención la denominada "profilaxis preexposición" (PrEP) en el ámbito del VIH que consiste en la administración de fármacos a individuos no infectados que tienen una elevada exposición o vulnerabilidad a este patógeno.

Aunque esta indicación no está reconocida para la terapia antirretroviral en nuestro país, los estudios realizados hasta el momento conllevaron la autorización en 2012 de este uso en el caso de la combinación tenofovir-emtricitabina por la FDA. El *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) americano recomienda la PrEP como una opción de prevención en HSH adultos, hombres y mujeres heterosexuales y usuarios de drogas por vía parenteral en riesgo de adquisición de la infección. Por otro lado se considera una posible opción a discutir con parejas serodiscordantes². Por su parte la Organización Mundial de la Salud (OMS) también incluye el uso de PrEP en sus recomendaciones de prevención para HSH y parejas serodiscordantes³.

Las características que un agente ideal para su utilización como PrEP debería cumplir, incluyen la seguridad en el uso crónico y episódico en distintas poblaciones, buena penetración en los tejidos diana, actividad frente al VIH, efecto prolongado que permita un régimen de dosificación asumible, alta barrera genética frente al desarrollo de resistencias, escaso potencial de interacción, a ser posible no formar parte de los regímenes de tratamiento existentes, ser fácil de usar y de bajo impacto económico⁴.

Durante la última década se han ensayado varias modalidades de esta estrategia en diferentes poblaciones de riesgo. En primer lugar se ha analizado la eficacia del uso de tenofovir tópico formulado como gel vaginal al 1% en la PrEP. Esta vía presenta las ventajas teóricas de una mayor concentración del fármaco en el tejido diana con una menor exposición sistémica y por tanto menor toxicidad. Sin embargo a pesar de los resultados positivos del ensayo CAPRISA004⁵, dos estudios posteriores han fallado en demostrar la eficacia del gel en la disminución de la tasa de transmisión^{6,7}.

Por este motivo los esfuerzos en el desarrollo de la PrEP se han desplazado al uso nuevas formulaciones como los anillos vaginales y los geles anales, así como los de agentes sistémicos. En este sentido varios estudios han evaluado la eficacia de la administración oral de tenofovir, sólo o generalmente combinado con emtricitabina, de manera continua o intermitente, con resultados dispares. Así los estudios iPREX, TDF2, Partners PrEP, Bangkok, PROUD e lpergay obtuvieron una disminución de las tasas de transmisión que no pudieron constatarse en los estudios FEM-PrEP y VOICE⁸ tal y como se refleja en la tabla 1)

El análisis detallado de los estudios señala a la falta de adherencia como la principal causa de las diferencias de resultado encontradas. Así, la PrEP se torna en una estrategia de eficacia muy elevada cuando los pacientes alcanzan tasas de adherencia elevadas, especialmente en HSH, siendo por tanto el cumplimiento de la pauta prescrita el talón de Aquiles de la PrEP como estrategia para la prevención. El desarrollo de agentes inyectables de larga duración puede contribuir a mejorar este aspecto en futuros estudios⁹.

Otros aspectos que generan aún dudas sobre la generalización de la aplicación de esta estrategia es su posible impacto sobre los perfiles de comportamiento sexual de riesgo (compensación de riesgo), así como sobre la transmisión de otras infecciones de transmisión sexual diferentes al VIH. En este sentido y aunque los datos aún son escasos, los estudios no han revelado que la aplicación de PrEP empeore cualquiera de estos dos aspectos de manera estadísticamente significativa⁸. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las condiciones de los estudios pueden no reflejar la práctica habitual, y que en todos ellos la terapia farmacológica se acompañaba de estrategias educativas y de refuerzo conductual al paciente así como suministro gratuito de preservativos. Este aspecto refuerza la importancia del abordaje de la prevención desde diferentes puntos de vista de manera que la aplicación de una determinada estrategia no debe implicar una relajación en las demás si no ser un arma complementaria en la lucha contra la transmisión.

Por otro lado, los individuos que reciban estos medicamentos pueden estar expuestos a efectos adversos de los mismos, aún poco evaluados a largo plazo, de la misma manera que los pacientes que los toman para el tra-

Tabla 1. Resultados de los principales estudios sobre PrEP con agentes orales

Estudio	Población	Intervención	Reducción global del riesgo	Reducción del riesgo en pacientes adherentes
PROUD	HSH	TDF/FTC oral diario	86% (IC95%: 58-96%)	ND
IPERGAY	HSH	TDF/FTC oral pericoital	86% (IC95%: 40-99%)	ND
iPrEX	HSH y transexual	TDF/FTC oral diario	44% (IC95%: 15-63%)	92% (IC95%: 40-99%)
Partners PrEP	Parejas heterosexuales serodiscordantes	TDF/FTC oral diario	75% (IC95%: 55-87%)	90% (IC95%: 58-98%)
		TDF oral diario	67% (IC95%: 44-81%)	86% (IC95%: 67-94%)
TDF2	Hombres y mujeres heterosexuales	TDF/FTC oral diario	62% (IC95%: 22-83%)	85% ns
Bangkok Tenofovir Study	Usuarios a drogas parenterales	TDF oral diario	49% (IC95%: 10-72%)	74% (IC95%: 2-91%)
FEM-PrEP	Mujeres heterosexuales	TDF/FTC oral diario	6% (IC95%: -52; 41%)	ND
VOICE	Mujeres heterosexuales	TDF/FTC oral diario	6,7% (IC95%: 4,7; 8,30%)	ND

ND: No disponible; ns: no significativo

tamiento de la enfermedad, y al tratarse de tratamiento antirretroviral podrían desarrollarse resistencias al aplicar terapias subóptimas en aquellos pacientes que teniendo una infección inadvertida iniciaran un régimen PrEP. Por lo tanto la selección de los pacientes que deben recibir este tratamiento y el seguimiento de los mismos a lo largo del tiempo será otro de los aspectos necesarios en este tipo de estrategia.

Finalmente, no debe olvidarse que los fármacos empleados en la PrEP presentan un coste elevado y que la extensión de esta estrategia a toda la población de riesgo puede suponer una importante inversión de recursos en una época en la que existe verdadera escasez de los mismos. Sin embargo, como cualquier otra tecnología sanitaria, se debería analizar el coste-efectividad de la PrEP de manera rigurosa pues el coste de cada infección evitada no es nada desdeñable máxime si se tiene en cuenta el carácter crónico del tratamiento que en el momento actual recibiría cualquier nuevo individuo infectado. Por otro lado, y desde un punto de vista social, podrían evitarse nuevas infecciones que podrían producirse de manera exponencial, aumentando otro tipo de costes asociados. Todo esto abre el debate de la financiación, que sin duda necesitará de una adecuada evaluación crítica de la evidencia disponible y el posicionamiento terapéutico de esta estrategia desde el punto de vista de los Sistemas Nacionales de Salud.

Para dilucidar estas controversias creemos que el farmacéutico de hospital ha de jugar sin duda un papel muy importante en el debate de la implantación de la PrEP que a buen seguro se producirá en los próximos años y como en otras ocasiones deberá afrontar el reto

de un nuevo paradigma terapéutico. Por un lado deberá participar en la elaboración de protocolos y guías que permitan determinar los criterios de selección de los pacientes que puedan beneficiarse de esta nueva modalidad garantizando la eficiencia. Por otro, como lo es ya en el tratamiento del VIH, el papel del farmacéutico en el seguimiento será clave para mantener la efectividad de estos fármacos mediante el control de la adherencia, detección y manejo de los posibles efectos adversos, consejo especializado e implementación de programas educativos que garanticen el correcto conocimiento de los tratamientos y que impidan el desplazamiento hacia otros comportamientos de riesgo.

Bibliografía

1. Vigilancia epidemiológica del VIH/sida en España actualización 30 de junio de 2014. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH registro nacional de casos de sida dirección general de salud pública, calidad e innovación sistemas autonómicos de vigilancia epidemiológica centro nacional de epidemiología. Noviembre, 2014
2. US Public Health Service. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. [citado Octubre 2015] Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>.
3. WHO: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [Internet]. [citado Octubre 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>.
4. Department of Health and Human Services. Next Generation PrEP II (R01). 2011 [Monografía Internet]. [citado Octubre 2015]. Disponible en: <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-AI-11-023.html>.
5. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. CAPRISA 004 trial Group. Effect-

- veness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010 Sep 3;329(5996):1168-74.
6. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodí N, Nair G, *et al.* VOICE Study Team. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015 Feb 5;372(6):509-18.
 7. Rees H, Delany-Moretlwe, Lombard C, Baron D, Panchia R, Myer L *et al.* FACTS 001: a multi-centred phase III randomised, double-blind, placebo controlled trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women. CROI 2015.
 8. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink HJ, Rockstroh JK, *et al.* HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2015 Oct 15. [Epub ahead of print].
 9. Markowitz M, Meyers K. Extending access with long-acting antiretroviral therapy: the next advance in HIV-1 therapeutics and prevention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Jul;10(4):216-8.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Fernández Fernández R, Fernández Alonso E, Castro Rebollo P, Soy Muner D. Síndrome serotoninérgico asociado a la administración de duloxetina; a propósito de un caso. Farm Hosp. 2016;40(3):225-226.



Síndrome serotoninérgico asociado a la administración de duloxetina; a propósito de un caso

Serotonin syndrome associated with the administration of duloxetine; report of a case

Sr. Director:

El síndrome serotoninérgico (SS) es una condición clínica caracterizada por alteraciones mentales, autonómicas y neuromusculares como resultado de una sobreestimulación de los receptores de serotonina centrales y periféricos.

Está asociado al uso de medicamentos que promueven la neurotransmisión serotoninérgica¹ y, usualmente, el cuadro se resuelve dentro de las primeras 24 horas después de retirar el fármaco responsable. Sin embargo, algunos de los pacientes progresan a fallo multiorgánico y fallecen².

El tratamiento se basa en medidas de soporte, interrupción del agente causante y, en función de la gravedad del caso, en la administración de agentes antisero-toninérgicos como la ciproheptadina³.

Presentamos un caso de una mujer de 77 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos y antecedentes de trastorno bipolar y depresión grave de más de 25 años de evolución. En tratamiento con olanzapina y reciente inicio de fenelzina (último mes), un inhibidor selectivo e irreversible de la monoaminoxidasa que finalizó en algún momento cercano al episodio.

La paciente fue trasladada desde la residencia en la cual había ingresado hacía tres días, con bajo nivel de consciencia y movimientos sugestivos de descerebración. En las últimas 48 horas se había instaurado tratamiento antibiótico desconocido por una presunta infección del tracto urinario, del mismo modo que se había iniciado tratamiento con duloxetina. Llegó a Urgencias con Glasgow de 5, sedada, intubada orotraquealmente y bajo ventilación mecánica.

Al día siguiente del ingreso presentaba rigidez muscular generalizada, orientándose como un síndrome serotoninérgico incompleto, y fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos para observación. Se retiró la sedación y se inició tratamiento con ciproheptadina

oral 12 mg, dosis única, seguidos de 2 mg cada 2 h durante el primer día. Al segundo día, tras evolución favorable, se administraron 8 mg cada 6 horas y, desde entonces, se redujo diariamente la dosis al 50% durante 3 días hasta su suspensión⁴. Los comprimidos de 4 mg se pulverizaron, se disolvieron en agua y se administraron por sonda nasogástrica.

La paciente presentó una recuperación completa del nivel de consciencia a los dos días del inicio del tratamiento.

El principal interrogante que plantea nuestro caso es el motivo que causó el síndrome. El SS puede producirse tras el inicio de un solo fármaco o tras el aumento de la dosis, sobre todo en individuos que son particularmente sensibles a la serotonina⁵. Cabe también la posibilidad de interacción con el antibiótico desconocido o que, tal y como se describe en la literatura científica, pueda ser uno de los casos de pacientes en tratamiento con duloxetina y olanzapina que tras la discontinuación de esta última presentaron un SS^{6,7}. Otra posible causa sería el tratamiento previo con fenelzina. Desconocemos en qué momento la paciente discontinuó con dicho fármaco previo al inicio de la duloxetina. Se recomienda espaciar un mínimo de 14 días tras la discontinuación de fenelzina para introducir un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y noradrenalina, como la duloxetina, con la finalidad de evitar dicho efecto⁸.

Podemos concluir que nuestra paciente presentó un SS incompleto en el contexto de introducción de duloxetina que respondió favorablemente al tratamiento con ciproheptadina, pero que no sabemos si es por la duloxetina en sí o por posibles interacciones entre fenelzina, duloxetina y/o olanzapina.

Creemos que resulta particularmente importante ser conscientes del aumento del riesgo de aparición del SS en pacientes polimedcados y en tratamiento con fármacos serotoninérgicos. La polifarmacia incrementa las posibilidades de reacciones adversas e interacciones medicamentosas, y la inespecificidad de ciertas sintomatologías puede dificultar el diagnóstico.



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.

A este respecto, cabe recordar que uno de los problemas de seguridad relacionados con la medicación es la falta de información en las transiciones asistenciales. Exponen al paciente al riesgo de errores de medicación, pudiendo derivar en efectos adversos e ingresos hospitalarios evitables⁹. Sería conveniente avanzar hacia una lista única de prescripción disponible para todos los profesionales que intervienen en la atención sanitaria.

Bibliografía

1. Young P, Finn BC, Álvarez F, Verdaguer MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An Med Interna*. 2008 Mar; 25(3): 125-30.
2. Albiñana Pérez MP, Cea Pereira L, Bilbao Salcedo J, Rodríguez Penín I. Posible síndrome serotoninérgico relacionado con la administración de venlafaxina y tramadol. *Farm Hosp*. 2012 Nov-Dec; 36(6): 548.
3. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med*. 1998 Jul-Aug; 16(4): 615-9.
4. Boyer E, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11): 1112-20.
5. Gelener P, Gorgulu U, Kutlu G, Ucler S, Inan LE. Serotonin syndrome due to Duloxetine. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Mar; 44(2): 75-6.
6. Himmighoffen H, Seifritz E, Boeker H. Serotonin Syndrome after discontinuation of Olanzapine in a Combined Treatment with Duloxetine-Case Report. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Mar; 44(2): 75-6.
7. Haslett CD, Kumar S. Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Oct; 56(5): 533-5.
8. Xeristar® (duloxetina) cápsulas duras resistentes [Ficha técnica]. Houten (Países Bajos): Eli Lilly Nederland BV; Junio 2009 [citado 30-11-2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000573/WC500058157.pdf
9. Fernandes OA, Shojania KG. Medication Reconciliation in the hospital. What, Why, Where, When, Who and How? *Healthc Q*. 2012; 15 Spec No: 42-9.

Ramón Fernández Fernández¹, Edgar Fernández Alonso², Pedro Castro Rebollo^{3,4} y Dolores Soy Muner¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ²Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ³Área de Vigilancia Intensiva. Hospital Clínic de Barcelona. ⁴IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fernandez@clinic.ub.es
(Ramón Fernández Fernández).

Recibido el 15 de diciembre de 2015; aceptado el 5 de marzo de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10438

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Suárez del Olmo D, Corregidor Luna L, Hidalgo Correas FJ,
- García Benayas E, García Díaz B. Diarrea grave por idelalisib.
- Farm Hosp. 2016;40(3):227-229.



Diarrea grave por idelalisib

Grave diarrhea associated with idelalisib administration

Introducción

El idelalisib es el primer fármaco que inhibe la fosfatidilinositol 3 quinasa p110 delta (PI3Kdelta), la cual es hiperactiva en los tumores de células B, y es fundamental para multiplicar las vías de señalización que impulsan la proliferación, localización, retención y supervivencia de las células malignas en los tejidos linfoides y en la médula ósea^{1,2}.

Está indicado, en combinación con rituximab, en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que hayan recibido al menos un tratamiento previo o como primera línea en pacientes con la delección 17p o la mutación TP53, no candidatos a quimioinmunoterapia. También está indicado en el tratamiento como monoterapia en pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractarios a dos líneas previas¹.

Se administra por vía oral a dosis de 150 mg/12 horas. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia en los ensayos clínicos son: exantema, pirexia, aumento de los triglicéridos, neumonitis, infecciones, neutropenia, diarrea/colitis y aumento de las transaminasas, siendo estos últimos los de mayor gravedad (grado 3 o más)^{1,3}.

Describimos el caso de un paciente en tratamiento con idelalisib que desarrolló episodios graves de diarrea/colitis en exposiciones sucesivas al fármaco.

Descripción del caso

Varón de 58 años diagnosticado de LLC tipo B y sin evidencia de progresión de la enfermedad que cinco años después presenta crecimiento y progresión de adenopatías inguinales, axiales y cervicales. Recibe 6 ciclos con el esquema rituximab (375 mg/m² IV de inicio, 500 mg/m² IV dosis sucesivas), fludarabina (25 mg/m² IV) y ciclofosfamida (250 mg/m² i.v.), alcanzando remisión parcial con persistencia de la enfermedad, presencia de cariotipo complejo y aparición de delección del gen p53. Por estas características inicia tratamiento con idelalisib (150 mg/12 horas v.o.) combinado con rituximab (dosis inicial de 375 mg/m² IV, dosis posteriores de 500 mg/m² IV).

A los tres meses de inicio del tratamiento ingresa por diarrea líquida de 4 días evolución, con 7-8 deposiciones al día, sin productos patológicos, acompañada de dolor abdominal mesogástrico continuo que cede parcialmente con la deposición, con febrícula pero sin náuseas ni vómitos. Los resultados de los coprocultivos y hemocultivos realizados son negativos. En la TAC abdominal se observan asas de colon ascendente de calibre aumentado, engrosamiento mural y realce de la pared compatible con el diagnóstico de colitis inflamatoria. Se suspende el tratamiento con idelalisib y se inicia sueroterapia y analgesia. Evoluciona con pico febril y deterioro general, por lo que se añade ciprofloxacino (400 mg/12 h IV), sustituyéndose posteriormente por piperacilina/tazobactam (4 g/6 h IV).

Como complicaciones derivadas del ingreso, el paciente desarrolla un neumotórax durante la canalización de una vía central y, durante dos días en UCI, presenta diarrea cuantiosa con alteraciones hidroelectrolíticas que requieren reposición volémica y electrolítica y aporte de nutrición parenteral.

A la semana de tratamiento antibiótico se origina alteración de la función renal y, debido al deterioro clínico a nivel digestivo, recibe corticoides (budesónida 9 mg/24 h VO que es sustituida por metilprednisolona 60 mg/24 h IV por persistencia de la diarrea) y rifaximina (200 mg/6 h VO). Tras siete días con corticoides sistémicos se observa una mejoría del dolor abdominal (llegando a desaparecer), con disminución del número y la cantidad de deposiciones y recuperación del estado general. En el momento del alta hospitalaria se mantiene prednisona (50 mg/24 h VO) hasta resolución completa de los síntomas.

A los dos meses del alta hospitalaria reanuda el tratamiento con idelalisib (100 mg/12 h VO) y dos meses después el paciente reingresa por un nuevo episodio de colitis, aunque más leve que el primero. Se suspende idelalisib definitivamente y se inicia sueroterapia de soporte. A las 24 h continúa con diarrea profusa (10 deposiciones líquidas diarias) y pico febril, por lo que se inicia



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.

antibioterapia con levofloxacin (500 mg/24 h IV), que es sustituido por meropenem (1 g/8h IV). Los coprocultivos y hemocultivos fueron negativos. Después de una semana con tratamiento antibiótico se inicia terapia con corticoides sistémicos a 1 mg/kg/día, presentando mejoría del estado general, con disminución del número de deposiciones al cabo de una semana de tratamiento, por lo que es dado de alta hospitalaria con prednisona oral hasta resolución completa de los síntomas.

Discusión

EL idelalisib es un nuevo citostático oral que ha demostrado eficacia significativa en el tratamiento de la LLC y el LF refractario, así como un tolerable perfil de seguridad durante los ensayos clínicos.

Los efectos adversos más frecuentes documentados en los estudios pivotaes tras la administración de idelalisib son: pirexia (34,5%), neutropenia (27,3%), fatiga (25,5%) y náuseas (25,5%)⁵. En un 19,1% de los pacientes se dieron casos de diarrea, pero únicamente el 3,64% del total de sujetos analizados presentaron al menos un episodio de diarrea de grado III/IV⁵. Sin embargo, en la práctica clínica se han notificado un mayor número de casos de diarrea o colitis grave y/o fatal de tipo III/IV, hepatotoxicidad, neumonitis y perforación intestinal, lo que ha originado que la FDA haya advertido de su gravedad a través de un "black box warning" en la información del medicamento⁴.

Se han observado dos tipos de diarrea en los ensayos clínicos con idelalisib. Un primer tipo de diarrea que tiende a ser autolimitada se produce en las primeras ocho semanas y es de intensidad leve a moderada (grado I a II) y responde a los fármacos antidiarreicos. El segundo tipo de diarrea tiende a producirse más tarde (incluso meses después), a veces con agravación rápida, y no responde o lo hace muy pobremente a la terapia empírica antibiótica y antidiarreica (fármacos antimotilidad), siendo la más característica del fármaco. La diarrea relacionada con el idelalisib puede ser súbita o gradual y suele ser una diarrea acuosa, sin calambres, sin restos de sangre ni moco y con cultivo negativo. Las colonoscopias realizadas a estos pacientes revelan una apariencia histológica del colon consistente con una colitis linfocítica⁴.

Los casos respondieron al tratamiento con budesónida y/o corticoides sistémicos (prednisona o en algunos casos prednisolona, 1 mg/kg). La resolución de la diarrea se acorta con el inicio del tratamiento con corticoides (1-2 semanas) comparado con solo la interrupción del idelalisib (aproximadamente 1 mes)^{3,4}.

En base a las recomendaciones de un panel de expertos sobre los efectos adversos relacionados con el idelalisib (Fig. 1), en casos graves (siete o más deposiciones al día) o que requieran una hospitalización por razón de la reacción adversa, se recomienda interrumpir la administración de idelalisib, monitorizar al paciente durante una

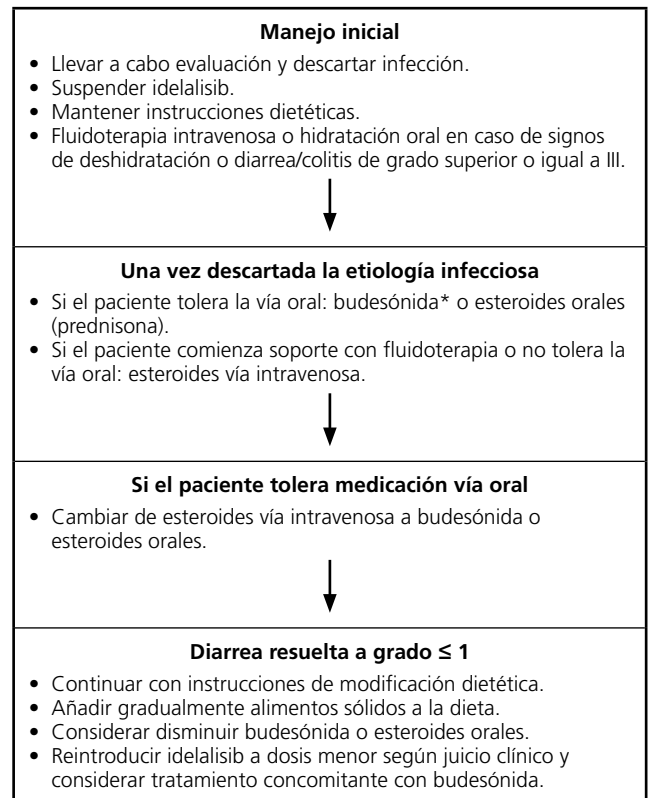


Figura 1. Algoritmo de manejo de diarrea grado II no resuelta y diarrea grado III/IV Traducido de Coutré et al.⁴ *Dosis recomendada: 3 cápsulas de 3 mg por vía oral una vez al día (total 9 mg).

semana hasta resolución del cuadro diarreico y reiniciar el tratamiento a una dosis inferior (100 mg/12 horas)⁴. En los casos más graves, o cuando este efecto adverso vuelva a aparecer al reintroducir el fármaco, se recomienda la suspensión definitiva del mismo. Se aconseja la realización de una colonoscopia en casos atípicos de diarrea sanguinolenta o en aquellos en los que el tratamiento de intervención no resuelva la diarrea⁴.

Aplicando el algoritmo de imputabilidad de Karch-Lasagna modificado⁶, la reacción adversa queda clasificada como definida, basándonos en la secuencia temporal, la mejoría tras la retirada del fármaco, la reaparición tras la reexposición al mismo y la no existencia de posibles causas alternativas. Esta reacción adversa fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia correspondiente.

En conclusión, describimos el caso de un paciente que sufrió una reacción adversa grave (diarrea grado III/IV) al idelalisib con reexposición que supuso la retirada final del tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses ni de relación económica.

Referencias

1. Agemed: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica idelalisib [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 27/12/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf
2. Burger JA, Okkenhaug K. Haematological cancer: idelalisib-targeting PI3K δ in patients with B-cell malignancies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Apr; 11(4): 184-6. PubMed PMID: 24642682.
3. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13; 370(11): 997-1007. PubMed PMID: 24450857.
4. Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015 May 19:1-8. PubMed PMID: 25726955.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use. Zydelig. European Public Assessment Report (EPAR) [Internet]. Procedure No. EMEA/H/C/003843/0000 [consultado 27/12/2015]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
6. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.

David Suárez del Olmo, Laura Corregidor Luna, Francisco José Hidalgo Correas, Elena García Benayas y Benito García Díaz

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: suarezdelolmo@gmail.com
(David Suárez del Olmo).

Recibido el 8 de enero de 2016; aceptado el 7 de marzo de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10450

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- : Izquierdo Navarro MC, Hernando Verdugo M, Cárdena García E,
- : Sánchez Sánchez MT. Therapeutic failure with thalidomide in patients with
- : recurrent intestinal bleeding due to angiodysplasias.
- : Farm Hosp. 2016;40(3):230-232.



Therapeutic failure with thalidomide in patients with recurrent intestinal bleeding due to angiodysplasias

Fracaso terapéutico a talidomida en paciente con sangrado intestinal recurrente debido a angiodisplasias

Abstract

Angiodysplasias are one of the reasons of gastrointestinal bleeding, whose origin is usually due to vascular malformations. There are different types of therapies for angiodysplasia such as endoscopic, angiographic and pharmacological techniques. Among the last ones, there is little variety of effective drugs to treat the disease.

We describe the therapeutic failure with thalidomide in a male with recurrent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasias. A thorough diagnostic work-up, including gastroscopy, enteroscopy, angiography and capsule endoscopy were performed. Despite treatment with high-dose somatostatin analogues and oral iron, the patient continued bleeding. The patient was administered then thalidomide for three months with no clinical response. Thalidomide had to be withdrawn owing to adverse effects.

KEY WORDS

Angiodysplasia; Thalidomide; Digestive bleeding

Resumen

Una de las causas de sangrado a nivel gastrointestinal son las angiodisplasias, cuyo origen suele deberse a malformaciones a nivel vascular. Existen distintos tipos de terapias para las angiodisplasias, como son las técnicas endoscópicas, angiográficas y farmacológicas. Dentro de estas últimas existe poca variedad de fármacos efectivos para dicha patología.

Se describe el fracaso terapéutico con talidomida en un varón con sangrado gastrointestinal recurrente debido a angiodisplasias. Se le realiza un diagnóstico completo, incluyendo gastroscopia, enteroscopia, angiografía y cápsula endoscópica. A pesar del tratamiento con análogos de la somatostatina a altas dosis y hierro oral, el paciente continuó sangrando. El paciente recibió talidomida durante tres meses sin respuesta clínica. La talidomida tuvo que ser retirada debido a los efectos adversos y a la falta de eficacia.

PALABRAS CLAVE

Angiodisplasias; Thalidomide; Sangrado gastrointestinal



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.

There are numerous types of vascular malformations affecting the gastrointestinal tract. Usually, they are due to abnormal formations in the structure of the vascular wall. Some of them can be benign such as hemangioma, while others may be malignant, as angiosarcomas.

The mechanism of appearance is not well defined. The emergence of new vessels as a result of tissue hypoxia, angiogenesis, is the most accepted theory. Angiogenesis is caused by an imbalance between proangiogenic and antiangiogenic factors following hypoxia. In vitro studies have shown an increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in tissues undergoing hypoxia; all this explains the appearance of the intestinal mucosa lesions and the bleeding¹.

Available treatment options include: endoscopic (such as argon plasma coagulation or electrocoagulation), angiographic and surgical techniques¹. All of them are associated with an increased risk of complications and may be ineffective. As an alternative, drug therapy includes the hormone therapy with estrogen and progesterone, somatostatin analogues and thalidomide².

Thalidomide inhibits angiogenesis by suppressing VEGF expression. It is used in multiple myeloma, erythema nodosum secondary to leprosy, Behçet's disease, among others.

Case description

75 years-old man diagnosed of hypertension and dyslipidemia, colon adenocarcinoma with colostomy in 1995 and subsequent radiotherapy with multiple submissions in Gastroenterology Department because of gastrointestinal bleeding with obscure origin during 2012-2013.

He was first admitted in Hospital in January 2013 where he underwent a colonoscopy and gastroscopy in which acute erosive lesions and endoscopic capsule without significant findings were observed. Successful eradication treatment against *Helicobacter pylori* was also performed. A few days after discharge, he was readmitted because of melena, a new gastroscopy, enteroscopy, angiography and capsule endoscopy were performed. Active bleeding in proximal jejunum but without appreciated injury was observed.

The patient was discharged with an hemoglobin value of 10.9 g/dl, and treatment with 50 mcg Octreotide every 12 hours and orally Iron once daily.

In May 2013, the patient was admitted to bring about a new enteroscopy where angioectasias are objectified in jejunum and were treated with coagulation, with good initial response.

One month later, the patient was readmitted again for gastrointestinal bleeding receiving transfusion of 7 packed red blood cells. Octreotide dose was increased to 100 mcg every 12 hours, and he started treatment

with thalidomide 100 mg daily. The hemoglobin level at discharge was 11 g/dl.

Some days later, the patient was readmitted in the Gastroenterology Department with melena and anemia syndrome. The hemoglobin value has fallen to 8,8 g/dl. A new enteroscopy was made and fresh blood in the middle-proximal jejunum and a possible ulcerated lesion with a clot of 1,5 cm are seen.

Almost most time of the admission, the patient had hematochezic melena and required transfusion of more than 24 packed red blood cells. The patient also referred paresthesias in lower extremities. After Surgery Department consultation, resection of jejunal areas affected of angiodysplasias is decided.

In August 2013, the patient was readmitted because of severe anemia (hemoglobin 4 g/dl).

As bleeding persists, adverse events related to treatment with thalidomide (paresthesias) and the hemoglobin value does not recover, thalidomide treatment was decided to be stopped. Finally, the patient underwent surgery (segmental small bowel resection with manual LL jejunum-jejunal anastomosis). The treatment with Octreotide 100 mcg every 12 hours orally and Iron every 24 hours was kept.

Nowadays, he is being followed by the Home Care Unit receiving blood transfusions according to his necessities.

In view of the results of previously published cases of angiodysplasia treated with thalidomide, whose success is attributed to its antiangiogenic mechanism, this patient was decided to start the treatment. The use of thalidomide in patients with recurrent bleeding due to angiodysplasia is sporadic. Efficacy results are from isolated cases or case series. Thalidomide has been useful to stop bleeding in a short time, reduction/elimination of transfusions and hospitalizations. Beneficial doses have varied from 50-400 mg/day being achieved with 100 mg/day. The beneficial effect is not only achieved when the drug is administered, it may persist for months or years after its interruption, although bleeding may recur and force to reintroduce it. Side effects that have motivated to stop the treatment are mainly fatigue, peripheral neuropathy, constipation and skin rash^{4,5,6,7,8,9}.

This case shows that, unlike what happens in previously cases described in the literature, the use of thalidomide as a treatment of angiodysplasia has not always favorable results. The use of thalidomide is not supported by randomized control trials but could be an alternative to reduce the number of hospitalizations, the necessity of transfusions, as well as the delay of surgery and its associated complications.

Conflict of interest

There is not conflict of interest.

Bibliography

1. Molina Infante J, Pérez Gallardo B, Fernández Bermejo M. Avances en el tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva de origen oscuro. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99(8).
2. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia – pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jan; 39(1): 15-34.
3. Tan HH, Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ. Successful treatment with thalidomide for a patient with recurrent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia diagnosed by capsule endoscopy. *J Dig Dis.* 2013 Mar; 14(3): 153-5.
4. Garrido A, Sayago M, López J, León R, Bellido F, Márquez JL. Thalidomide in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012 Feb; 104(2): 69-71.
5. Vega J, Goecke H, Rodríguez Mde L, Vergara MT. Thalidomide for recurrent gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia: report of one case. *Rev Med Chil.* 2011 Jul; 139(7): 909-13.
6. Kamalporn P, Saravanan R, Cirocco M, May G, Kortan P, Kandel G, Marcon N. Thalidomide for the treatment of chronic gastrointestinal bleeding from angiodysplasias: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Dec; 21(12): 1347-50.
7. Fernández Salazar LI, Velayos Jiménez B, Fernández Galante I, Aller de la Fuente R, González Hernández JM. Efficacy of thalidomide in digestive bleeding caused by angiodysplasias. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009 May; 101(5): 371.

María del Carmen Izquierdo Navarro, Mercedes Hernando Verdugo, Elena Cárdbaga García y M. Teresa Sánchez Sánchez

Pharmacy Department. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mariaizquierdon@hotmail.com
(María del Carmen Izquierdo Navarro).

Recibido el 19 de enero de 2016; aceptado el 22 de febrero de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10456