



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 40. Número 4. Julio-Agosto 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

Editorial

- 233 "Centros de Excelencia Internacionales en Farmacia Hospitalaria"; una nueva iniciativa de la SEFH; el papel del farmacéutico clínico en la optimización de los antimicrobianos en Irlanda del Norte
Elena Alba Álvaro-Alonso, Mamoon Aldeyab, Linden Ashfield, Fiona Gilmore y Montserrat Pérez-Encinas

Originales

- 237 Adecuación de la teriparatida y grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas en un área de gestión sanitaria
María Rosa Cantudo Cuenca, María Isabel Guzmán Ramos, María Dolores Cantudo Cuenca, Mercedes Manzano García, María del Carmen Saborido Cansino y Ana Sánchez Pedrosa
- 246 Análisis de la actividad de conciliación de la medicación establecida al ingreso hospitalario
María Beatriz Contreras Rey, Yolanda Arco Prados y Ernesto Sánchez Gómez
- 260 Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles
Ángela Usaralde-Pérez, Piedad Toro-Chico y Montserrat Pérez-Encinas
- 272 Persistencia entre las estrategias terapéuticas *single-tablet* y *less drug* en pacientes VIH+ previamente tratados
Rocío Jiménez-Galán, María-Rosa Cantudo Cuenca, María Aguas Robustillo-Cortés, Y. Borrego Izquierdo, Carmen Victoria Almeida-Gonzalez y Ramón Morillo-Verdugo
- 279 Comparación entre la efectividad y la seguridad renal del tenofovir y el entecavir en pacientes con hepatitis B crónica
Beatriz López Centeno, Roberto Collado Borrell, Montserrat Pérez Encinas, María Luisa Gutiérrez García y Patricia Sanmartín Fenollera
- 287 Percepción de los profesionales sanitarios sobre la profilaxis preexposición al VIH en España (Estudio PERPPRES)
Javier Sánchez-Rubio Ferrández, José Manuel Martínez Sesmero, Herminia Navarro Aznárez, Sergio Fernández Espínola, Ismael Escobar Rodríguez y José Manuel Ventura Cerdá

Artículos de opinión

- 302 Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades
Juan F. Peris-Martí, Elia Fernández-Villalba, Patricia Bravo-José, Carmen Sáez-Lleó y María García-Mina Freire
- 316 Nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH
María Espinosa Bosch, Rocío Asensi Díez, Sara García Agudo y Ana Clopés Estela

Cartas al director

- 328 Tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en el fracaso reproductivo de repetición sin causas conocidas de infertilidad
Lucía Velasco Rocés
- 330 Rotura esplénica asociada a ramucirumab en paciente con cáncer gástrico avanzado
Esther Legaria Gaztambide, Amparo Lucena Campillo, Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz





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*

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

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

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

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

William Thornhill
*Evelina London Children's Hospital
Londres*

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

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

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

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

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

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

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

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

Tipos y extensión de los artículos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Extensión orientativa de los artículos

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

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

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

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

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

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

Guías para la publicación de diseños específicos

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

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

Adherencia a recomendaciones éticas

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

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

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

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

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

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

Primer documento

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

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

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Segundo documento (cuerpo del artículo)

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

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

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

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

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

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

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

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

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

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

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

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

Figuras

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

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

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

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

5. Capítulo de libro:

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

6. *Informe científico o técnico:*

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

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

7. *Tesis doctoral:*

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

- Provenza Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Barcelona: Departamento de Farmacia i Tecnologia Farmacèutica, 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 4.
Julio-Agosto 2016

Editorial

- 233 "Centros de Excelencia Internacionales en Farmacia Hospitalaria"; una nueva iniciativa de la SEFH; el papel del farmacéutico clínico en la optimización de los antimicrobianos en Irlanda del Norte
Elena Alba Álvaro-Alonso, Mamoon Aldeyab, Linden Ashfield, Fiona Gilmore y Montserrat Pérez-Encinas

Originales

- 237 Adecuación de la teriparatida y grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas en un área de gestión sanitaria
María Rosa Cantudo Cuenca, María Isabel Guzmán Ramos, María Dolores Cantudo Cuenca, Mercedes Manzano García, María del Carmen Saborido Cansino y Ana Sánchez Pedrosa
- 246 Análisis de la actividad de conciliación de la medicación establecida al ingreso hospitalario
María Beatriz Contreras Rey, Yolanda Arco Prados y Ernesto Sánchez Gómez
- 260 Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles
Ángela Usarralde-Pérez, Piedad Toro-Chico y Montserrat Pérez-Encinas
- 272 Persistencia entre las estrategias terapéuticas *single-tablet* y *less drug* en pacientes VIH+ previamente tratados
Rocío Jiménez-Galán, María-Rosa Cantudo Cuenca, María Aguas Robustillo-Cortés, Y. Borrego Izquierdo, Carmen Victoria Almeida-Gonzalez y Ramón Morillo-Verdugo
- 279 Comparación entre la efectividad y la seguridad renal del tenofovir y el entecavir en pacientes con hepatitis B crónica
Beatriz López Centeno, Roberto Collado Borrell, Montserrat Pérez Encinas, María Luisa Gutiérrez García y Patricia Sanmartín Fenollera
- 287 Percepción de los profesionales sanitarios sobre la profilaxis preexposición al VIH en España (Estudio PERPPRES)
Javier Sánchez-Rubio Ferrández, José Manuel Martínez Sesmero, Herminia Navarro Aznárez, Sergio Fernández Espínola, Ismael Escobar Rodríguez y José Manuel Ventura Cerdá

Artículos de opinión

- 302 Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades
Juan F. Peris-Martí, Elia Fernández-Villalba, Patricia Bravo-José, Carmen Sáez-Lleó y María García-Mina Freire

Sumario *(cont.)*

Volumen 40. Número 4.
Julio-Agosto 2016

- 316 Nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH
María Espinosa Bosch, Rocío Asensi Díez, Sara García Agüido y Ana Clopés Estela

Cartas al director

- 328 Tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en el fracaso reproductivo de repetición sin causas conocidas de infertilidad
Lucía Velasco Roces
- 330 Rotura esplénica asociada a ramucirumab en paciente con cáncer gástrico avanzado
Esther Legaria Gaztambiñe, Amparo Lucena Campillo, Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 40. Number 4.
July-August 2016

Editorial

- 233 "International Centres of Excellence in Hospital Pharmacy"; a SEFH new initiative; the role of the clinical pharmacist in the hospital antibiotic stewardship in Northern Ireland
Elena Alba Álvaro-Alonso, Mamoon Aldeyab, Linden Ashfield, Fiona Gilmore and Montserrat Pérez-Encinas

Originals

- 237 Suitability of teriparatide and level of acceptance of pharmacotherapeutic recommendations in a healthcare management area
María Rosa Cantudo Cuenca, María Isabel Guzmán Ramos, María Dolores Cantudo Cuenca, Mercedes Manzano García, María del Carmen Saborido Cansino and Ana Sánchez Pedrosa
- 246 Analysis of the medication reconciliation process conducted at hospital admission
María Beatriz Contreras Rey, Yolanda Arco Prados and Ernesto Sánchez Gómez
- 260 Update of the stability of drugs cytostatic drugs by applying the methodology of the matrix of risk for the manufacture of sterile drugs
Ángela Usarralde-Pérez, Piedad Toro-Chico and Montserrat Pérez-Encinas
- 272 Persistence to single-tablet regimen versus less-drug regimen in treatment experienced HIV-infected patients on antiretroviral therapy
Rocío Jiménez-Galán, María-Rosa Cantudo Cuenca, María Aguas Robustillo-Cortés, Y. Borrego Izquierdo, Carmen Victoria Almeida-Gonzalez and Ramón Morillo-Verdugo
- 279 Comparison of the effectiveness and renal safety of tenofovir versus entecavir in patients with chronic hepatitis B
Beatriz López Centeno, Roberto Collado Borrell, Montserrat Pérez Encinas, María Luisa Gutiérrez García and Patricia Sanmartín Fenollera
- 287 Perceptions about HIV pre-exposure prophylaxis among healthcare professionals in Spain (PERPPRES Study)
Javier Sánchez-Rubio Ferrández, José Manuel Martínez Sesmero, Herminia Navarro Aznárez, Sergio Fernández Espínola, Ismael Escobar Rodríguez and José Manuel Ventura Cerdá

Opinion articles

- 302 Reflection on the pharmaceutical service in nursing homes; understanding reality to cover needs
Juan F. Peris-Martí, Elia Fernández-Villalba, Patricia Bravo-José, Carmen Sáez-Lleó and María García-Mina Freire

Contents *(cont.)*

Volume 40. Number 4.
July-August 2016

- 316 Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report

*María Espinosa Bosch, Rocío Asensi Díez, Sara García Agüedo
and Ana Clopés Estela*

Letters to the editor

- 328 Intravenous immunoglobulins treatment for repeated reproductive failure and unexplained infertility

Lucía Velasco Roces

- 330 Splenic rupture in a patient with advanced gastric cancer receiving ramucirumab

*Esther Legaria Gaztambide, Amparo Lucena Campillo,
Francisco José Hidalgo Correas and Benito García Díaz*



EDITORIAL

“International Centres of Excellence in Hospital Pharmacy”; a SEFH new initiative; the role of the clinical pharmacist in the hospital antibiotic stewardship in Northern Ireland

“Centros de Excelencia Internacionales en Farmacia Hospitalaria”; una nueva iniciativa de la SEFH; el papel del farmacéutico clínico en la optimización de los antimicrobianos en Irlanda del Norte

Elena Alba Álvaro-Alonso¹, Mamoon Aldeyab², Linden Ashfield³, Fiona Gilmore³ and Montserrat Pérez-Encinas¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. España. ²Clinical and Practice Research Group, School of Pharmacy; Queen's University Belfast, Northern Ireland. United Kingdom. ³Pharmacy Department, Antrim Area Hospital, Northern Ireland. United Kingdom.

Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) includes among its purposes and functions the promotion, fostering and furthering of the performance of all kinds of training programmes and scientific projects, together with research and innovation activities in the area of Hospital Pharmacy. These actions are directed both to their development as well as to their appropriate applications, with the ultimate objective of enabling pharmacists specialised in Hospital Pharmacy to acquire a high level of knowledge, which will impact directly on the improvement of the care of patients' health. For this reason, SEFH has created a new initiative consist of a scientific training exchange programme called “*International Centres of Excellence in Hospital Pharmacy*”. This programme consists of generating an international network which will connect leading-edge hospitals worldwide in the various areas of Hospital Pharmacy.

The collaboration shall be focussed, essentially, on enabling a number of selected pharmacists, currently undergoing specialised training in Hospital Pharmacy in Spain, to have access to a period of training in an inter-

national benchmark hospital in order to complete their training on the highest level.

Within this SEFH initiative and thanks to contact of Hospital Universitario Fundación Alcorcón, the first international centre interested in cooperating and joining forces in the scope of the specialised training of post-graduates and in the furthering of research has been the Hospital Pharmacy Service of Antrim Area Hospital in Northern Ireland.

By this agreement, the commitments undertaken by Antrim Area Hospital under the *International Centres of Excellence in Hospital Pharmacy* programme are the following:

- Accept each year up to three residents or pharmacists, selected by SEFH, in a short period of specialised training in the Hospital Pharmacy Service of the Hospital. Each resident shall be able to participate in a different period of the year, establishing the duration of each training period for between 4 and 6 weeks.
- Establish a training programme for the residents or pharmacists beneficiaries.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lenialon@gmail.com (Elena Alba Álvaro Alonso).

Recibido el 6 de abril de 2016; aceptado el 23 de abril de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10535



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.

- Appoint a mentor to advise residents or staff pharmacists, help them with their integration in the host environment and monitor their training progress.
- Facilitate access by the resident or pharmacist to the centre's resources required for successfully completing their programme.
- Collaborate with the resident or pharmacist in the publication of a project at the end of the training period at the Hospital, if appropriate in the context of the characteristics of the programme.

Likewise the commitments undertaken by SEFH are:

- Include the International Centre in the *International Centres of Excellence in Hospital Pharmacy* network and mention it in the public and scientific communications referring to this programme.
- Select the best candidates as beneficiaries of a training period.
- Guarantee that the Spanish residents or staff pharmacists are responsible for all expenses to make the rotation a success.
- Ensure that the pharmacist candidate has appropriate logistical support concerning travel arrangements, visa and accommodation.
- Facilitate the access of the pharmacists of the International Centre to training periods or rotation in Hospital Pharmacy Services of Hospitals in Spain.

In this context, as a result of the agreement I present the first observership experience carried out in the Hospital Pharmacy Service in Antrim Area Hospital in Northern Ireland within *International Centres of Excellence in Hospital Pharmacy* Programme.

Observership experience

In England, Scotland and Wales, the National Health Service (NHS) provides health care services while local councils provide social care services. In Northern Ireland these services are combined under what is known as Health and Social Care (HSC). The Northern Trust is one of five health and social care Trusts in Northern Ireland which became operational on 1 April 2007. The other trusts are: Belfast Health and Social Care Trust, South Eastern Health and Social Care Trust, Southern Health and Social Care Trust and Western Health and Social Care Trust. The observership took place in the Antrim Area Hospital (AAH) for 4 weeks (6th February to 5th March 2016). Antrim Area Hospital is the main hospital within the Northern Health and Social Care Trust (NHSCT) in Northern Ireland. AAH is a 426 bed district general teaching hospital serving a population of approximately 420 000. The hospital provides all acute, general medical and surgical services, supports a range of outpatient facilities and acts as a centre for the coordination of health service provision throughout a defined geographical area in Northern Ireland.

Antibiotic resistance (AMR) is increasing worldwide and has provided significant challenges to the management of infection in hospitals. Importantly, few truly novel antimicrobials have been developed. This has led to increased pressure on existing antibiotics and greater challenges in treating patients. Inappropriate use of antimicrobials increases the risk to patients of colonization and infection with resistant organisms and subsequent transmission to other patients. Consequently, antibiotic stewardship was developed to tackle the problem of healthcare acquired infections and to improve patient healthcare outcomes, and to reduce additional incurred healthcare costs. The Pharmacy and Medicine Management Department of Antrim Area Hospital has significant experience with integrated medicine management and has worked on several projects to improve the role of clinical pharmacist in the healthcare system aimed at improving patient healthcare outcomes^{1,2}. The optimization of the medicines process has led to benefits to patients in terms of morbidity and mortality in addition to a reduction in healthcare resource utilization. The complementary role of pharmacy in the multidisciplinary team in Antrim Hospital has been identified and evidenced^{1,2}. In order to assist in this work a novel surveillance system was devised, namely Live Automated Microbiology Pharmacy Surveillance System. The key benefits of this system are to give access to the full archived history of microbiology laboratory data, which can be analysed in real time, and retrospectively to detail changing trends in microorganisms and sensitivities. This system enables much greater optimization of antimicrobial use by the pharmacist and microbiologist¹.

My observership experience is presented considering the aforementioned context, i.e. the importance of hospital antibiotic stewardship alongside Antrim hospital significant experience in this area.

Antimicrobial stewardship (AMS) is an important element of both the 2011 Chief Medical Officer report³ and the UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy⁴. Antimicrobial stewardship can be described as a package of measures designed to ensure the optimal selection of therapy for patients for the best clinical outcome while minimising toxicity⁵. This involves choosing the right antibiotic for the right patient, at the right time, with the right dose, and the right route, causing the least harm to the patient and future patients. The aims of such stewardship initiatives are to improve the safety and quality of patient care and to contribute significantly to reductions in the emergence and spread of AMR. For this reason, national antimicrobial stewardship toolkits for primary and secondary care have been published to assist organizations in the UK in fulfilling their obligations with regards to antimicrobial resistance⁶. These aims are ultimately achieved by improving antimicrobial prescribing through establishing a formal antimicrobial management program in which pharmacist have an important role.

The role of the specialist pharmacist will vary from one country to another and indeed from one organization to another. Over several years, the role of clinical antimicrobial pharmacist in Antrim hospital was developed to significantly contribute to the establishment and implementation of hospital antibiotic stewardship. The value of the latter was demonstrated through several leading research projects that aimed at improving antibiotic prescribing practice and decreasing the use of both high risk antibiotics and subsequently healthcare acquired infections⁷⁻¹⁰. These have shown the positive impact of having pharmacists as part of antimicrobial stewardship teams. Table 1 provides an outline of the roles and duties of the clinical antimicrobial pharmacist in Antrim Area Hospital.

In conclusion, the clinical antimicrobial pharmacists in Antrim hospital have been shown to have a key role in the Antimicrobial Management Team, providing education to different healthcare staff, creating antimicrobial policies, measuring local resistant patterns, providing alternative treatment options, auditing antimicrobial use and researching different approaches to try and decrease healthcare acquired infections. The present observership experience is

of great value as it would allow pharmacists in Spain to improve patient healthcare outcomes through following the role of the pharmacist in antimicrobial stewardship, that was developed in AAH. The translation of the latter experience into Spanish hospitals can also contribute to establishing and improving the role of the clinical pharmacists within the Optimization Antimicrobial Use Program (PROA), emphasising the importance of the pharmacist contribution to better clinical practices. Furthermore, working in a country with an experience of integrating the pharmacist as part of the multidisciplinary team has been a very positive and enriching experience that provided me with insights to develop my professional career aiming at delivering better healthcare service to our population. It was also a great opportunity for networking and establishing links with the Antrim Area Hospital that would allow for several potential activities to take place, with the support and facilitation of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) under the *International Centres of Excellence in Hospital Pharmacy* Programme, for example, residents exchanges and observership, and research collaborations, which have been initiated thanks to the Hospital Universitario Funda-

Table 1. Roles and duties of the antimicrobial pharmacist in Antrim Area Hospital

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Developing and implementing an antibiotic policy and standard treatment guidelines (“Empirical Antibiotic Therapy in Hospitalised Adults”) |
| Identification of gaps and research priorities |
| Monitoring, auditing and review of policy |
| Determining compliance, adherence and appropriateness with the policy |
| Performing a point prevalence survey of antibiotic use utilizing the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) |
| Developing and monitoring Live Automated Microbiology Pharmacy Surveillance System |
| Developing educational programmes for both healthcare workers and the public |
| Implementing a hospital infection control programme |
| Establishing collaboration with international organizations |
| Performing multidisciplinary antibiotic review rounds |
| Attending ward rounds on specialties with high antibiotic use |
| Attending Trust infection prevention and control committee meetings |
| Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired infections through time-series analysis |
| Developing new methods for measuring antibiotic use in healthcare settings |
| Improving and maintaining adherence with hospital antibiotic policy |
| Suggesting for ordering additional laboratory testing and formal educational events |
| Monitoring and providing feedback regarding antibiotic resistance |
| Being available for referrals/advice asked by other healthcare staff |
| Monitoring and surveillance of antimicrobial usage (providing quarterly reports) |
| Consultation and patient review |
| Maintaining antibiotic management programme (i.e. Dashboard program) up-to-date |
| Managing the implementation/introduction of new agents across the Trust |
| Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) services |
| Contributing to achieve quality targets as set by the antimicrobial management team |
| Providing advice on antimicrobials to be included within the hospital formulary |

ción Alcorcón. This has been reflected and strengthened in the signed collaboration agreement between the Spanish Society of Hospital Pharmacy and the Antrim Area Hospital that was achieved during my observership.

Funding

This observership has been carried out thanks to the scholarship for advanced studies 2015 awarded by the Spanish Foundation of Hospital Pharmacy (FEFH).

Acknowledgements

I would like to dedicate these words of thanks, first, to the Pharmacy Service of Hospital Universitario Fundación Alcorcón, for giving me the opportunity to contact and rotate in the Pharmacy Service of Antrim Area Hospital, for their trust and their dedication in each of the steps that have been necessary. Also to the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) for relaying on the scholarship project to carry out in such clinical observership and of course, to all the team of pharmacists and technicians of the Pharmacy Service of Antrim Area Hospital, for their hospitality, love and dedication, for all that I have taught and for making my stay in Northern Ireland an unforgettable experience

Bibliography

1. Scott MG, Scullin C, Hogg A, Fleming GF, McElnay JC. Integrated medicines management to medicines optimisation in Northern Ireland (2000–2014): a review. *Eur J Hosp Pharm* 2015;0:1–7.
2. Scullin C, Scott M, Hogg A, McElnay J. An innovative approach to integrated medicines management. *J Eval Clin Pract* 2007; 13: 781-788.
3. Davies S. Annual Report of the Chief Medical Officer 2011: Volume Two. Infections and the Rise of Antimicrobial Resistance. (Last accessed: 21 February 2016). Disponible en: <http://www.dh.gov.uk/health/2013/03/cmo-vol2>
4. UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018. (Last accessed: 21 February 2016). Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/244058/20130902_UK_5_year_AMR_strategy.pdf
5. Doron S and David LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(11):1113-23.
6. Public Health England. Antimicrobial Stewardship: Start Smart the Focus. 2015. (Last accessed: 22 February 2016). Disponible en: www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-the-focus
7. Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Lattyak WJ, Darwish El-hajji et al. A modified method for measuring antibiotic use in healthcare settings: implications for antibiotic stewardship and benchmarking. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(4):1132-41.
8. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(12):2988-96.
9. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Funston C, Savage K, Kelly D, Aldiab MA, McElnay JC. Quasiexperimental study of the effects of antibiotic use, gastric acid-suppressive agents, and infection control practices on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(5):2082-8.
10. Aldeyab MA, Monnet DL, López-Lozano JM, Hughes CM, Scott MG et al. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(3):593-600.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Suitability of teriparatide and level of acceptance of pharmacotherapeutic recommendations in a healthcare management area

Adecuación de la teriparatida y grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas en un área de gestión sanitaria

María Rosa Cantudo Cuenca¹, María Isabel Guzmán Ramos¹, María Dolores Cantudo Cuenca², Mercedes Manzano García¹, María del Carmen Saborido Cansino¹ and Ana Sánchez Pedrosa¹

¹Clinical Management Unit (CMU) of Pharmacy; Healthcare Management Area: South Seville. ²Clinical Management Unit (CMU) of Pharmacy, Hospital San Juan de Dios. Spain.

Abstract

Objective: To analyse the suitability of teriparatide prescriptions for osteoporosis treatment in a health management area, as well as the level of acceptance of pharmacotherapeutic recommendations made to physicians.

Design: A prospective interventional study conducted from February 2015 to June 2015.

Setting: South Seville Health Management Area.

Participants: Patients receiving teriparatide.

Main measurements: Suitability of teriparatide prescriptions according to Clinical Practice Guidelines and level of acceptance of pharmacotherapeutic recommendations.

Results: Teriparatide prescriptions were unsuitable in 45 patients (68.2%); 11 due to no indication, 17 patients did not have previous treatments with first-line drugs, 6 due to contraindications and 9 patients were treated for more than 24 months with the drug. Besides, 4 prescriptions were unsuitable because of combination with other therapies. The acceptance of pharmacotherapeutic recommendations was 64.4%, leading to teriparatide discontinuation in 21 patients (72.4%), and a switch to alendronate or ibandronate in another 8 patients.

Resumen

Objetivo: Analizar la adecuación de la prescripción de teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis en un área de gestión sanitaria, así como el grado de aceptación por el médico de las recomendaciones de intervención realizadas.

Diseño: Estudio prospectivo de intervención desde febrero de 2015 a junio de 2015.

Emplazamiento: Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

Participantes: Pacientes con prescripción activa de teriparatida.

Mediciones principales: Adecuación de la prescripción de teriparatida y grado de aceptación por el médico de las recomendaciones farmacoterapéuticas.

Resultados: La prescripción de teriparatida fue inadecuada en 45 pacientes (68,2%). Once pacientes no cumplían los criterios de tratamiento, mientras que 17 no habían tenido prescrito previamente otro medicamento para la prevención de fracturas. Seis pacientes presentaban alguna contraindicación. En 9 pacientes la duración de la terapia fue superior a los 24 meses recomendados. Cuatro de ellas (dos ya inadecuadas) por combinación inadecuada con otros medicamentos. El grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas por farmacia fue del 64,4%, produciéndose en 21 pacientes (72,4%) la suspensión de teriparatida y en 8, el cambio a otro medicamento de primera línea: ibandronato, en tres de ellos, y alendronato, en el resto.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosa_cantudo@hotmail.com (María Rosa Cantudo Cuenca).

Recibido el 23 de septiembre de 2015; aceptado el 21 de marzo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.9953



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: A high percentage of teriparatide prescriptions is unsuitable in our health care management area, but it has decreased after pharmacist intervention.

KEYWORDS

Suitability; Teriparatide; Recommendation

Farm Hosp. 2016;40(4):237-245

Key points

What is known about this matter:

- Sometimes, drugs for fracture prevention are prescribed to patients without established criteria for osteoporosis.
- Teriparatide is an effective and safe drug, but indications, contraindications and treatment duration must be taken into account for its prescription.

What this study offers:

- There is a low suitability for treatment with teriparatide.
- Interventions with recommendations for suitability of teriparatide treatment have been effective, with a moderate level of acceptance by physicians.

Introduction

Osteoporosis is a progressive and systemic condition, characterized by a reduction in mass and the deterioration of bone tissue microarchitecture, leading to an increase in the risk of fracture¹. We have two main types of drugs for prevention and treatment of osteoporosis: antiresorptive and anabolic drugs. The effect of these drugs on the reduction of fractures has been demonstrated, clinically and by bone mineral density, in patients with diagnosed osteoporosis. However, there are no studies with a prospective comparison of the efficacy of these therapies². Antiresorptive agents include a wide drug armamentarium that act by inhibiting bone resorption (biphosphonates, raloxifene, bazedoxifene, calcitonin, denosumab, and strontium ranelate, hormonal replacement therapy). On the other hand, anabolic agents will increment bone formation by causing an increase of bone remodelling through action on osteoblasts, thus increasing bone mass and resistance^{3,4}. This group includes two osteoanabolic drugs: parathyroid hormones and teriparatide.

In post-menopausal women with osteoporosis and previous fracture, teriparatide significantly increased vertebral bone (8.6%) and femoral neck density (3.5%) when compared with placebo. On the other hand, it reduced the incidence of new vertebral (RR=0.35; CI 95%: 0.22 to 0.55) and non-vertebral fractures (RR=0.47; CI

Conclusiones: El número de pacientes con prescripciones inadecuadas de teriparatida es elevado en nuestra área, pero ha disminuido tras realizar intervenciones con recomendaciones farmacoterapéuticas de adecuación del tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Adecuación; Teriparatida; Recomendación

Farm Hosp. 2016;40(4):237-245

95%: 0.25 to 0.88). However, there is no evidence on its effect for prevention of hip fracture⁵. Even though teriparatide is effective against fractures and it is a therapy option for osteoporosis treatment, it will cause adverse effects (nausea, headache, hypercalcaemia, etc.) and presents contraindications. Besides, studies on rats point out at an increase in the incidence of osteosarcoma with long-term administration of teriparatide; therefore, the therapy should not have a duration over the 24 months recommended⁶. The conclusion in clinical practice guidelines is that teriparatide should not be considered as a first line treatment^{3,7}.

The widespread use of these drugs is not recommended in clinical practice; instead, an adequate diagnosis should be determined according to the outcomes of bone densitometry and the presence of risk factors^{3,8,9}. Different studies have demonstrated that drugs for prevention and treatment of osteoporosis are sometimes prescribed without any established criteria for osteoporosis, not according to recommendations^{10,11}.

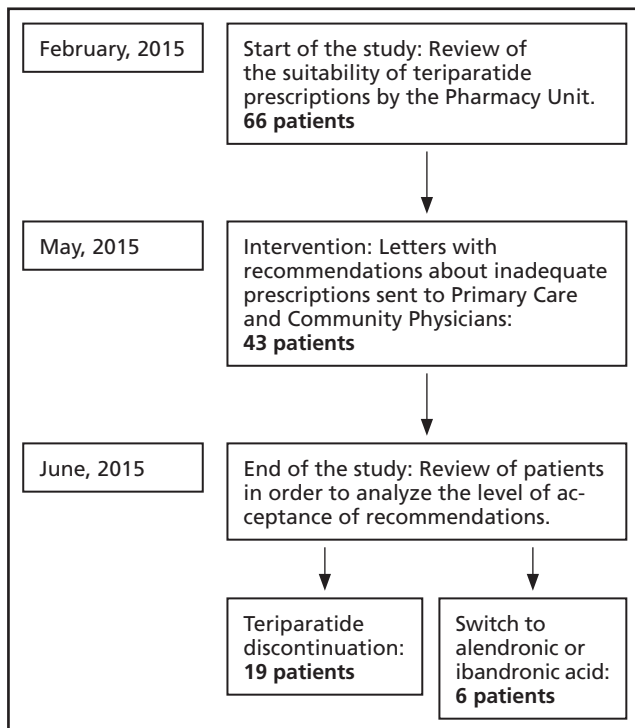
The objective of this study is to analyze the suitability of teriparatide prescription for osteoporosis treatment in a healthcare management area, as well as the level of acceptance by the physician of the interventions conducted for pharmacotherapeutical recommendations.

Material and Methods

A prospective interventional study conducted from February, 2015 to June, 2015 in the Healthcare Management Area of South Seville, including a Primary Care district formed by 20 healthcare centres and a specialty hospital. Patients with an active prescription for teriparatide from January, 1st to February, 28th, 2015, were included for review by the Pharmacy Unit of this area, with the objective of analyzing the suitability of their prescriptions. Those patients who did not continue under treatment at the time of the review were excluded.

The variables collected were: age, gender, date of treatment initiation with teriparatide, and treatment duration, dosing regimen, previous osteoporotic fracture, previous treatment with other medications for fracture prevention, T and/or Z score in the most recent bone densitometry, and suitability of prescription.

Teriparatide prescription was considered adequate if any of the criteria for osteoporosis treatment was met



(Table 1)^{3,12}. According to clinical practice guidelines^{3,6}, prescription was also considered inadequate if, even though treatment criteria were met, patients had not been previously treated with another medication considered first line for prevention of fractures. Moreover, prescription was also unsuitable if the maximum dose (20 micrograms administered once a day) and/or duration of treatment (24 months) were exceeded; or there was concomitant treatment with some drug for prevention of fractures, or some contraindication.

Table 1. Algorithm for treatment decision in osteoporosis. Adapted from the Guidelines for Clinical Practice for Osteoporosis and Prevention of Fractures caused by Bone Brittleness. 2010³

| Age < 65 years | |
|---------------------------|-------------------------------------------------|
| Vertebral fracture | T-score < -1 SD |
| Non-vertebral fracture | T-score < -1 SD |
| | T-score < -2.5 SD |
| No fracture | T-score between -2.5 and -1 SD and risk factors |
| Age > 65 years | |
| Vertebral or hip fracture | Regardless of Z-score value |
| Other type of fracture | Z-score < -1 SD |
| No fracture | Z-score < -1 SD |

SD: standard deviation

T-score: value comparing BMD vs. the mean value among the young adult population of the same gender.

Z-score: value comparing BMD vs. the mean value among the population with the same age and gender.

With the aim to analyze if there was any contraindication, the values of creatinine, alkaline phosphatase and calcaemia previous to treatment were collected; moreover, patient clinical records were reviewed. Treatment contraindications were those described in the product specifications⁶: hypersensitivity to the molecule or any of the drug excipients; pregnancy and breastfeeding; pre-existing hypercalcaemia; severe renal impairment; bone metabolic conditions (including hyperparathyroidism and Paget disease of bone) other than osteoporosis; unexplained elevations of alkaline phosphatase; patients who had previously received external radiation or localized radiotherapy on their skeletal system; bone tumours or bone metastasis.

In case of unsuitability, letters individualized by patient were sent to GPs, indicating the cause of this lack of adequacy, as well as pharmacotherapeutical recommendations for teriparatide prescription. At the end of the study, the active prescriptions of patients were consulted, and there was a registry of the level of acceptance of the interventions of pharmacotherapeutical recommendations for treatment discontinuation or change, made by the Pharmacy Unit.

Patient selection was conducted with the FARMA[®] prescription invoicing database through the MicroStrategy[®] computer application, both from the Andalusian Healthcare System (SAS). These programs collect data from prescription and dispensation of medication and healthcare products by the different healthcare professionals.

Data collection was conducted by consulting the electronic clinical record and the computer system for electronic prescription "DIRAYA receta XXI". The statistical program IBM SPSS Statistics[®] 20.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY) was used for data analysis. A descriptive analysis was conducted through mean and standard deviation (SD), or median and interquartile range (IQR), in case of asymmetry, for quantitative variables, and through frequencies and proportions for qualitative variables.

Outcomes

Sixty-six (66) patients were identified with active prescription of teriparatide, with a mean age of 74.1 years (SD=7.9); 87.9% of them were female. The median treatment duration was 10 months (IQR: 7-13). For all patients, the dosing regimen was 20 micrograms once a day. For 53 patients (84.1%) there was a personal history of previous osteoporotic fracture stated in their clinical record; in the majority of cases this was vertebral (88.7%), and in the rest, it was a hip fracture (11.3%). The majority (86.8%) of patients with a previous fracture were >65-year-old. Forty-four (66.7%) patients had been previously treated with another medication for prevention of fractures (Table 2). Only seven patients had

undergone a bone densitometry, and diagnostic criteria of osteoporosis had been met in all cases.

Teriparatide prescription was inadequate in 45 patients (68.2%) (Table 3). Eleven patients did not meet treatment criteria, while seventeen had not been previously prescribed another medication for prevention of fractures. For nine patients, the duration of therapy exceeded the recommended 24 months; with a mean 28.2 months (SD=4.8). Six patients presented some contraindication, due to the presence of hypercalcaemia (11.3 mg/dl) in one patient, severe renal impairment in two patients, and elevation of alkaline phosphatase in four patients. However, there were no lab test results available for 25.8% of patients, either previous or during treatment, and therefore the proportion of contraindication might have been higher. The mean previous calcaemia was 9.5 mg/dl (SD=0.8); creatinine levels were 0.8 mg/dl (SD=0.2), and the level of alkaline phosphatase was 87.6 U/l (SD=35). During review, four patients with concomitant prescription of bisphosphonate and teriparatide were detected (two of them were already inadequate for other reasons); in two cases, ibandronic acid was prescribed, and alendronic acid in the other two.

The pharmacotherapeutic recommendations made about inadequate prescriptions were accepted in 29 patients (64.4%); teriparatide was discontinued for 21 patients (72.4%), and 8 patients (27.6%) were switched

to another first line medication: ibandronic acid in three patients, and alendronic acid in the rest.

In those patients without criteria for osteoporosis treatment, there was a 54.5% acceptance of pharmacotherapeutic recommendations, and teriparatide was interrupted in 6 out of 11 cases. The intervention was only accepted in 33.3% of those cases (2 out of 6) where there was a contraindication. When teriparatide had been prescribed as first line, and therefore was unsuitable, there was a 52.9% acceptance (9 out of 17); only two of the cases were switched to an oral bisphosphonate. However, acceptance was higher (88.9%) in those patients with treatment duration over 24 months (8 out of 9), only two patients were switched to bisphosphonates. In the case of those four patients with an unsuitable combination with another drug, teriparatide was discontinued in two cases, and bisphosphonates in the other two.

Discussion

Our study brings to light the existence of a high level of inadequate prescription of teriparatide for osteoporosis treatment. On the other hand, the interventions conducted through pharmacotherapeutic recommendations based on clinical practice guidelines have been effective, with a moderate level of acceptance.

There are various studies in our setting that have analyzed an adequate management of osteoporosis; however, no study has been focused on teriparatide. Díez et al.¹³ evaluated the suitability of osteoporosis diagnosis and treatment according to the 2001 clinical practice guidelines by the Spanish Society of Bone and Mineral Metabolism Research (SEIOMM); this was high both in the Primary Care setting (71%) as in the hospital setting (78%). Like the present study, Martínez et al.¹⁴ analyzed the adequacy of prescription for antiresorptive drugs according to the criteria by the Osteoporosis Guidelines by the Spanish Society of Primary Care and Community Medicine (SEMFYC), taking into account T and Z scores from densitometries and risk factors; this study demonstrated

Table 2. Previously prescribed drugs for prevention of fractures

| Drug | N (%) |
|--------------------|-----------|
| Alendronic acid | 30 (68.2) |
| Risedronic acid | 8 (18.2) |
| Ibandronic acid | 2 (4.5) |
| Strontium ranelate | 2 (4.5) |
| Raloxifene | 1 (2.3) |
| Zoledronic acid | 1 (2.3) |

Table 3. Causes for unsuitability of treatment with teriparatide, and acceptance of pharmacotherapeutic recommendations

| Causes for unsuitability (N) | Acceptance of recommendations (N) | | |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | Teriparatide discontinuation | Switch to bisphosphonate |
| Criteria for osteoporosis treatment not met | 11 | 6 | - |
| Criteria for osteoporosis treatment are met | No previous treatment with other medications for first line fracture prevention | 17 | 7 |
| | Duration over 24 months | 9 | 6 |
| | Contraindication | 6 | 2 |
| | Concomitant treatment with another drug for fracture prevention | 4* | 2* |

*Two patients were also unsuitable due to another cause.

that only 13.7% of prescriptions were inadequate. This disparity of data vs. what we have observed can be due to the fact that, in both studies, two thirds of prescriptions were for drugs considered first line treatment, such as bisphosphonates. Other study has shown outcomes similar to ours, though slightly lower; the conclusion was that the quality of prescription for antiresorptive drugs was below the desirable level, because a low proportion of treatments (23.9%) are initiated with a clinical history record of bone densitometry and/or previous history of osteoporotic fractures¹⁵. In a study conducted in a Primary Care region, 53% of treatments for osteoporosis with wrong indication were observed, according to the Guidelines for Osteoporosis Management in Primary Care of Osakidetza; these data affect both Primary Care and other specialties¹⁶. Zwart *et al.*¹⁰ used the same criteria for osteoporosis treatment as our study, though lower levels of suitability were shown (8%). We only have one study¹⁷ assessing the suitability for a single type of drug, strontium ranelate, for osteoporosis treatment; and it was low (27.2%). Similarly to our study, pharmacotherapeutic recommendations for suitability were made, and there was a high acceptance of these interventions (87.5%); these data are superior to those observed by us, and this can be due to the fact that the pharmacotherapeutic recommendations made by these authors were mostly based on pharmacovigilance notes issued by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

One of the limitations of this study is the bias caused by insufficient entries in clinical records, though we only found 16.7% of patients without data for osteoporosis diagnosis. This fact has also been reported by other authors, such as Felipe *et al.*¹⁸, who also reached the conclusion in his study that almost half of treatments for osteoporosis has not been adequately indicated, based on clinical record data. Another limitation is that no analysis was conducted on the causes for lack of acceptance of the interventions conducted by the Pharmacy Unit, because the end of the study coincided with the holiday season.

The future line of research must be directed towards encouraging training on osteoporosis management among professionals, because of the high level of unsuitability observed, as well as establishing periodical audits for prescriptions.

Based on the outcomes obtained, we can state the conclusion that there is a high number of patients with inadequate prescriptions for teriparatide in our area, but this has been reduced after conducting interventions with pharmacotherapeutic recommendations for treatment suitability.

Bibliography

1. NIH Consensus Development Panel of Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285:785-795.
2. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010;17(1):25-54.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
4. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res. 2005;20:177-184.
5. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344:1434-1441.
6. Ficha técnica de Forsteo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf (acceso 2 de febrero de 2015).
7. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
8. Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, et al. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 Jul. 87 p.
9. Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Díaz-Granados N, Dodin S. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ. 2004;170(11):1665-7.
10. Zwart M, Fradera M, Solanas P, González C, Adalid C. Abordaje de la osteoporosis en un centro de atención primaria. Aten Primaria. 2004;33:183-7.
11. Terol C, Quintana-Cerezal JV, Santos-Alvero MJ, Corell M, Marcos P, Crespo AP. Análisis de la prescripción de antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis en Atención Primaria. Rev Valenciana de Medicina de Familia. N 40-41.
12. WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series num 843, Geneve 1994.
13. Díez Pérez A, Guañabens Gay N, González Macías E, Jodar Gimeno E, Muñoz Torres M, Fuster Jensen E. Adecuación del manejo clínico de la osteoporosis a las guías de la SEIOMM. Estudio OPINHO-PC. Reemo. 2008;17(4):59-65.
14. Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morró i Pla J, Cos Claramunt FX. Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis. Rev Osteoporosis Metab Miner. 2011;2:77-83.
15. Amaya MC, Gómez MM, Martínez MJ, Lendínez JM. Adecuación del tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Semergen. 2010;36(3):121-127.
16. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Gutiérrez Ibarzabal ML, Ortueta Chamorro P, Jiménez Robredo AI, Sánchez Mata AM, et al. Análisis comparativo frente a la evidencia del manejo de la osteoporosis en una comarca de atención primaria. Aten Primaria. 2008;40(11):549-54.
17. Cantudo-Cuenca MR, Calvo-Cidoncha E, Robustillo-Cortés MA, Saborido-Cansino MC, Gómez-Estrella G, Pedrosa-Sánchez A. Adecuación de ranelato de estroncio tras alertas de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria. Aten Primaria. 2016;48:49-53.
18. de Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruiz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quien tratamos en nuestras consultas? Aten Primaria. 2010;42(11):559-563.

Puntos clave

Lo conocido sobre el tema

- En ocasiones, los fármacos para prevención de fracturas son prescritos en pacientes sin criterios establecidos de osteoporosis.
- Teriparatida es un fármaco efectivo y seguro, pero se debe tener en cuenta las indicaciones, contraindicaciones y duración del tratamiento a la hora de prescribirlo.

Qué aporta este estudio

- La adecuación del tratamiento con teriparatida es baja.
- Las intervenciones con recomendaciones de adecuación del tratamiento con teriparatida han sido efectivas, con un grado de aceptación por el médico moderado.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad progresiva y sistémica caracterizada por una disminución de la masa y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, incrementando el riesgo de fractura¹. Disponemos de dos tipos principales de fármacos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; fármacos antirresorptivos y anabólicos. El efecto de estos fármacos en la reducción de fracturas ha sido demostrado en pacientes con osteoporosis diagnosticada clínicamente y por densidad mineral ósea. Sin embargo, no hay estudios que hayan comparado prospectivamente la eficacia de estas terapias². Los agentes antirresorción engloban un amplio arsenal de fármacos que actúan inhibiendo la resorción ósea (bifosfonatos, raloxifeno, bazedoxifeno, calcitonina, denosumab y ranelato de estroncio, terapia hormonal sustitutiva). Por el contrario, los agentes anabólicos incrementan la formación de hueso al producir un aumento del remodelado óseo al actuar sobre los osteoblastos, lo que aumenta la masa y la resistencia del hueso^{3,4}. Este grupo incluye dos fármacos osteoformadores: parathormona y teriparatida.

En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y antecedente de fractura, teriparatida incrementó significativamente la densidad ósea vertebral (8,6%) y en cuello femoral (3,5%) cuando se comparó con placebo. Por otro lado, redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (RR=0,35; IC 95%: 0,22 a 0,55) y no vertebrales (RR=0,47; IC 95%: 0,25 a 0,88). Sin embargo, no se dispone de evidencia sobre su efecto en la prevención de fracturas de cadera⁵). A pesar de que teriparatida tiene eficacia antifractura y es una opción terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis, ésta no está exenta de efectos adversos (náuseas, cefalea, hipercalcemia, etc.) y contraindicaciones. Además, los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la

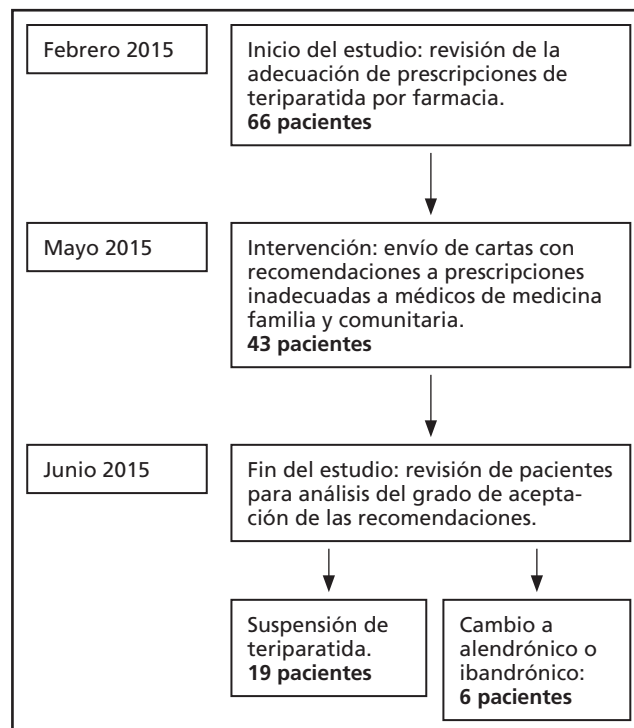
administración a largo plazo de teriparatida, por lo que la duración de la terapia no debe exceder los 24 meses recomendados⁶. Las guías de práctica clínica concluyen que teriparatida no se considera un tratamiento de primera línea^{3,7}.

En la práctica clínica no se recomienda el uso generalizado de estos fármacos, sino que debe establecerse un diagnóstico correcto según los resultados de la densitometría ósea y la presencia de factores de riesgo^{3,8,9}. Diversos estudios han puesto de manifiesto que los fármacos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis se prescriben en ocasiones sin criterios establecidos de osteoporosis sin adecuarse a las recomendaciones^{10,11}.

El objetivo del estudio es analizar la adecuación de la prescripción de teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis en un área de gestión sanitaria, así como el grado de aceptación por el médico de las intervenciones de recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas.

Material y métodos

Estudio prospectivo de intervención llevado a cabo de febrero de 2015 a junio de 2015 en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla formado por un distrito de atención primaria compuesto por 20 centros de salud y un hospital de especialidades. Se incluyeron los pacientes con prescripción activa de teriparatida entre el 1 de enero y el 28 de febrero de 2015 para su revisión por el servicio de farmacia del área con el fin de analizar la adecuación de las prescripciones. Aquellos pacientes que no continuaban en tratamiento en el momento de la revisión fueron excluidos.



Las variables recogidas fueron: edad, sexo, fecha de inicio de tratamiento con teriparatida y duración del mismo, pauta posológica, fractura osteoporótica previa, tratamiento previo con otros medicamentos para prevención de fracturas, valor de T y/o Z score en la última densitometría ósea y adecuación de la prescripción.

La prescripción de teriparatida fue considerada adecuada si se cumplía alguno de los criterios de tratamiento para osteoporosis (Tabla 1)^{3,12}. Según las guías de práctica clínica^{3,6}, se consideró inadecuación si, a pesar de cumplir criterios de tratamiento, los pacientes no habían sido tratados anteriormente con otro medicamento para prevención de fracturas considerado de primera línea. Además, la prescripción también era inadecuada si se superaba la dosis (20 microgramos administrados una vez al día) y/o duración máxima del tratamiento (24 meses), o bien, existía un tratamiento concomitante con algún fármaco para prevención de fracturas o alguna contraindicación.

Con el fin de analizar si había contraindicación, se recogieron los valores de creatinina, fosfatasa alcalina y calcemia previa al tratamiento; además de revisar la historia clínica. Las contraindicaciones al tratamiento fueron las descritas en ficha técnica⁶: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; embarazo y lactancia; hipercalcemia preexistente; insuficiencia renal severa; enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis; elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina; pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto; tumores óseos o metástasis óseas.

En caso de inadecuación, se procedió al envío de cartas individualizadas por paciente dirigidas al médico de

familia donde se indicaba la causa de la falta de adecuación, así como recomendaciones farmacoterapéuticas de la prescripción de teriparatida. Al final del estudio se consultaron las prescripciones activas de los pacientes y se registró el grado de aceptación de las intervenciones de recomendaciones farmacoterapéuticas, de retirada o cambio de tratamiento, realizada por el servicio de farmacia.

La selección de pacientes se realizó a través de la base de datos de facturación de recetas FARMA® mediante la aplicación informática MicroStrategy®, pertenecientes ambas al Servicio Andaluz de Salud (SAS). Estos programas recogen los datos derivados de la prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios por parte de los diferentes profesionales sanitarios.

La recogida de datos se hizo mediante consulta de la historia clínica electrónica y del sistema informatizado de prescripción electrónica DIRAYA receta XXI. Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics® 20.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizó un análisis descriptivo mediante media y desviación estándar (DE), o bien, mediana y rango intercuartílico (RIC), en caso de asimetría, para variables cuantitativas, y mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Resultados

Se identificaron 66 pacientes con prescripción activa de teriparatida, con una edad media de 74,1 años (DE=7,9); el 87,9% eran mujeres. La mediana de duración de tratamiento fue 10 meses (RIC: 7-13). En todos los pacientes la posología fue de 20 microgramos una vez al día. En 53 pacientes (84,1%) constaba el antecedente personal de fractura osteoporótica en la historia clínica, siendo en la mayoría de los casos (88,7%), vertebral, y en el resto, de cadera (11,3%). La mayoría (86,8%) de los pacientes que habían tenido una fractura previa tenían más de 65 años de edad. Cuarenta y cuatro (66,7%) pacientes habían sido tratados previamente con otro medicamento para prevención de fracturas (Tabla 2). Tan sólo en siete pacientes constaba realizada una densitometría ósea, cumpliéndose en todos los casos los criterios diagnósticos de osteoporosis.

Tabla 1. Algoritmo de decisión terapéutica en la osteoporosis. Adaptado de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. 2010³

| Edad < 65 años | |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| Fractura vertebral | T-score < -1 DE |
| Fractura no vertebral | T-score < -1 DE |
| | T-score < -2.5 DE |
| No fractura | T-score entre -2.5 y -1 DE y factores de riesgo |
| Edad > 65 años | |
| Fractura vertebral o cadera | Independientemente del valor de Z-score |
| Otro tipo de fractura | Z-score < -1 DE |
| No fractura | Z-score < -1 DE |

DE: desviación estándar

T-score: valor que compara la DMO con respecto a la media de la población adulta joven del mismo sexo.

Z-score: valor que compara la DMO con respecto a la media de la población de su misma edad y sexo.

Tabla 2. Fármacos para prevención de fracturas prescritos previamente

| Fármaco | N (%) |
|-----------------------|-----------|
| Alendrónico | 30 (68,2) |
| Risedrónico | 8 (18,2) |
| Ibandrónico | 2 (4,5) |
| Ranelato de estroncio | 2 (4,5) |
| Raloxifeno | 1 (2,3) |
| Zoledrónico | 1 (2,3) |

La prescripción de teriparatida fue inadecuada en 45 pacientes (68,2%) (Tabla 3). Once pacientes no cumplían criterios de tratamiento, mientras que 17 no habían tenido prescrito otro medicamento para prevención de fracturas previamente. En nueve pacientes la duración de la terapia fue superior a los 24 meses recomendados, siendo la media en éstos de 28,2 meses (DE=4,8). Seis pacientes presentaban alguna contraindicación debido a la presencia de hipercalcemia (11,3 mg/dl) en un paciente, insuficiencia renal severa, en dos, y elevación de fosfatasa alcalina, en cuatro de ellos. No obstante, el 25,8% del total de pacientes no disponía de analítica previa ni durante el tratamiento, por lo que el porcentaje de contraindicación podría haber sido mayor. La calcemia previa media fue 9,5 mg/dl (DE=0,8); la creatinina, 0,8 mg/dl (DE=0,2) y la fosfatasa alcalina, 87,6 U/l (DE=35). Durante la revisión, se detectaron cuatro pacientes con prescripción concomitante de bifosfonato y teriparatida (dos de ellos ya inadecuados por otras causas), siendo en dos de los casos ibandrónico y en los otros dos, alendrónico.

Se aceptaron las recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas sobre las prescripciones inadecuadas en 29 pacientes (64,4%), produciéndose en 21 pacientes (72,4%) la suspensión de teriparatida y en ocho (27,6%), el cambio a otro medicamento de primera línea: ibandrónico, en tres de ellos, y alendrónico, en el resto.

De los pacientes sin criterios de tratamiento de osteoporosis, hubo una aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas del 54,5% produciéndose la suspensión de teriparatida en 6/11 casos. En el caso de presencia de contraindicación tan sólo en el 33,3% (2/6) se aceptó la intervención. Cuando se trataba de inadecuación por ser la prescripción de teriparatida en primera línea, la aceptación fue del 52,9% (9/17); siendo tan sólo dos de los casos cambio a un bifosfonato oral. Sin embargo, ésta fue mayor (88,9%) en aquellos pacientes con una duración del tratamiento superior a 24 meses (8/9), de los cuáles sólo se cambio a bifosfonato en dos pacientes. En el caso de los cuatro pacientes con combi-

nación inadecuada con otro fármaco se produjo la suspensión de teriparatida en dos casos y del bifosfonato en los otros dos.

Discusión

Nuestro estudio pone de manifiesto la existencia de una elevada inadecuación de la prescripción de teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis. Por otro lado, las intervenciones llevadas a cabo mediante recomendaciones farmacoterapéuticas de adecuación basadas en guías de práctica clínica son efectivas, con un grado de aceptación de éstas moderado.

Existen diversos estudios en nuestro ámbito que han analizado la adecuación del manejo de la osteoporosis, sin embargo ninguno de ellos lo hace para teriparatida. Díez *et al.*¹³ valoraron la adecuación del diagnóstico y del tratamiento de la osteoporosis de acuerdo con las guías de la práctica clínica de 2001 de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), siendo elevada tanto en el ámbito de atención primaria (71%) como hospitalaria (78%). Al igual que en el presente estudio, Martínez *et al.*¹⁴ analizaron la adecuación de la prescripción de fármacos antirresorptivos según los criterios de la Guía de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), teniendo en cuenta los valores T y Z scores densitométricos y factores de riesgo, mostrando que sólo el 13,7% de las prescripciones eran inadecuadas. Estos datos dispares respecto a los observados por nosotros pueden ser debidos a que en ambos estudios dos tercios de las prescripciones correspondían a fármacos considerados de primera línea, tales como los bifosfonatos. Otro estudio ha mostrado resultados similares al nuestro, aunque ligeramente menores, concluyendo que la calidad de la prescripción de los fármacos antirresorptivos está por debajo del nivel deseable, ya que un bajo porcentaje de tratamientos (23,9%) se instauran con registro en la historia clínica de densitometría ósea y/o

Tabla 3. Causas de falta de adecuación del tratamiento con teriparatida y aceptación de recomendaciones farmacoterapéuticas

| Causas de falta de adecuación (N) | | Aceptación de recomendaciones (N) | |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | | Suspensión de teriparatida | Cambio a bifosfonato |
| No cumple criterios de tratamiento para osteoporosis | | 11 | 6 |
| Si cumple criterios de tratamiento para osteoporosis | No tratamiento previo con otros medicamentos para prevención de fracturas de primera línea | 17 | 7 |
| | Duración superior a 24 meses | 9 | 6 |
| | Contraindicación | 6 | 2 |
| | Tratamiento concomitante con otro fármaco para prevención de fracturas | 4* | 2* |

*Dos pacientes también eran inadecuados por otra causa.

antecedentes de fracturas osteoporóticas¹⁵. En un estudio llevado a cabo en una comarca de atención primaria observaron un 53% de tratamientos para osteoporosis mal indicados según la guía de manejo de osteoporosis en atención primaria de Osakidetza, datos que afectan tanto a atención primaria como a otras especialidades¹⁶. Zwart *et al.*¹⁰ utilizaron los mismos criterios de tratamiento de osteoporosis que en nuestro estudio, aunque mostraron niveles de adecuación menores (8%). Sólo disponemos de un estudio¹⁷ donde se evalúa la adecuación de un solo tipo de fármaco para el tratamiento de la osteoporosis, ranelato de estroncio, siendo ésta baja (27,2%). De forma similar a nuestro estudio, se realizaron recomendaciones farmacoterapéuticas de adecuación mostrando una elevada aceptación de las intervenciones (87,5%); datos superiores a los observados por nosotros que pueden ser debidos a que las recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas por estos autores se basaban principalmente en notas de farmacovigilancia emitidas por la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios.

Una de las limitaciones del estudio es el sesgo por el infrarregistro en las historias clínicas, aunque tan sólo encontramos un 16,7% de pacientes sin datos de diagnóstico de osteoporosis. Este hecho también ha sido reportado por otros autores como de Felipe *et al.*¹⁸, que además concluye en su estudio que casi la mitad de los tratamientos para la osteoporosis no estaba correctamente indicado, basándose en los datos de las historias clínicas. Otra de las limitaciones es que no se han analizado las causas de no aceptación de las intervenciones realizadas por farmacia por coincidir el final del estudio con período vacacional.

La línea futura de investigación debe encaminarse a fomentar la formación del manejo de la osteoporosis entre los profesionales ante la elevada inadecuación observada, así como establecer auditorías periódicas de las prescripciones.

En base a los resultados obtenidos, podemos concluir que el número de pacientes con prescripciones inadecuadas de teriparatida es elevado en nuestra área, pero ha disminuido tras realizar intervenciones con recomendaciones farmacoterapéuticas de adecuación del tratamiento.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel of Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285:785-795.
2. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010;17(1):25-54.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Cataluña; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
4. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res. 2005;20:177-184.
5. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344:1434-1441.
6. Ficha técnica de Forsteo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf (acceso 2 de febrero de 2015).
7. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
8. Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, *et al.* Diagnosis and treatment of osteoporosis. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 Jul. 87 p.
9. Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Díaz-Granados N, Dodin S. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ. 2004;170(11):1665-7.
10. Zwart M, Fradera M, Solanas P, González C, Adalid C. Abordaje de la osteoporosis en un centro de atención primaria. Aten Primaria. 2004;33:183-7.
11. Terol C, Quintana-Cerezal JV, Santos-Alvero MJ, Corell M, Marcos P, Crespo AP. Análisis de la prescripción de antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis en Atención Primaria. Rev Valenciana de Medicina de Familia. N 40-41.
12. WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series num 843, Geneve 1994.
13. Díez Pérez A, Guañabens Gay N, González Macías E, Jodar Gimeno E, Muñoz Torres M, Fuster Jensen E. Adecuación del manejo clínico de la osteoporosis a las guías de la SEIOMM. Estudio OPINHO-PC. Reemo. 2008;17(4):59-65.
14. Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morró i Pla J, Cos Claramunt FX. Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner. 2011;2:77-83.
15. Amaya MC, Gómez MM, Martínezy MJ, Lendínez JM. Adecuación del tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Semergen. 2010;36(3):121-127.
16. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Gutiérrez Ibarzabal ML, Ortueta Chamorro P, Jiménez Robredo AI, Sánchez Mata AM, *et al.* Análisis comparativo frente a la evidencia del manejo de la osteoporosis en una comarca de atención primaria. Aten Primaria. 2008;40(11):549-54.
17. Cantudo-Cuenca MR, Calvo-Cidoncha E, Robustillo-Cortés MA, Saborido-Cansino MC, Gómez-Estrella G, Pedrosa-Sánchez A. Adecuación de ranelato de estroncio tras alertas de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria. Aten Primaria. 2016;48:49-53.
18. de Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruiz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quién tratamos en nuestras consultas? Aten Primaria. 2010;42(11):559-563.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Analysis of the medication reconciliation process conducted at hospital admission

Análisis de la actividad de conciliación de la medicación establecida al ingreso hospitalario

María Beatriz Contreras Rey, Yolanda Arco Prados and Ernesto Sánchez Gómez

Clinical Management Unit (CMU) of Pharmacy. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva. Spain.

Abstract

Objective: To analyze the outcomes of a medication reconciliation process at admission in the hospital setting. To assess the role of the Pharmacist in detecting reconciliation errors and preventing any adverse events entailed.

Method: A retrospective study was conducted to analyze the medication reconciliation activity during the previous six months. The study included those patients for whom an apparently not justified discrepancy was detected at admission, after comparing the hospital medication prescribed with the home treatment stated in their clinical hospital records. Those patients for whom the physician ordered the introduction of home medication without any specification were also considered. In order to conduct the reconciliation process, the Pharmacist prepared the best pharmacotherapeutic history possible, reviewing all available information about the medication the patient could be taking before admission, and completing the process with a clinical interview. The discrepancies requiring clarification were reported to the physician. It was considered that the reconciliation proposal had been accepted if the relevant modification was made in the next visit of the physician, or within 24-48 hours maximum; this case was then labeled as a reconciliation error. For the descriptive analysis, the Statistics® SPSS program, version 17.0, was used.

Outcomes: 494 medications were reconciled in 220 patients, with a mean of 2.25 medications per patient. More than half of patients (59.5%) had some discrepancy that required clarification; the most frequent was the omission of a medication that the patient was taking before admission (86.2%), followed by an unjustified modification in dosing or way of administration

Resumen

Objetivo: Analizar el resultado de un proceso de conciliación de la medicación al ingreso en el ámbito hospitalario. Valorar la intervención del farmacéutico en la detección de errores de conciliación y en la prevención de acontecimientos adversos que pueden derivarse de ellos.

Método: Estudio retrospectivo en el que se analizó la actividad de conciliación en los seis meses previos. Se incluyeron los pacientes en los que se detectaron discrepancias al ingreso, en apariencia no justificadas, tras comparar la medicación hospitalaria prescrita con el tratamiento domiciliario que constaba en su historia digital. Se consideraron también los pacientes en los que el médico ordenaba introducir la medicación domiciliaria sin especificar de cuál se trataba. Para llevar a cabo la conciliación el farmacéutico elaboró la mejor historia farmacoterapéutica posible revisando la información disponible sobre la medicación que podía estar recibiendo el paciente de forma previa al ingreso y completando el proceso mediante una entrevista clínica. Las discrepancias que requerían aclaración fueron comunicadas al médico. La propuesta de conciliación se consideró aceptada si en la siguiente visita médica o en un plazo no superior a 24-48 horas se realizaba la modificación pertinente, en cuyo caso se denominó error de conciliación. Para el análisis descriptivo se empleó el programa SPSS Statistics® versión 17.0.

Resultados: Se conciliaron 494 medicamentos en 220 pacientes, con una media de 2,25 fármacos. Más de la mitad de los pacientes (59,5%) presentó alguna discrepancia que requería aclaración, siendo la más frecuente la omisión de un medicamento que recibía previamente al ingreso (86,2%), seguida

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatrizconrey@hotmail.com (María Beatriz Contreras Rey).

Recibido el 7 de octubre de 2015; aceptado el 4 de abril de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10038



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/)
<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.

(5.9%). In total, 312 discrepancies required clarification; out of these, 93 (29.8%) were accepted and considered as reconciliation errors, 126 (40%) were not accepted, and in 93 cases (29.8%) acceptance was not relevant due to a change in the situation of the patient. The highest opportunities for improvement were identified in the Gastroenterology, Internal Medicine and Surgery Units, and in the following therapeutic groups: blood and hematopoietic organs, cardiovascular system, and nervous system.

Conclusions: In our hospital, only a third of interventions were accepted and acknowledged as reconciliation errors. However, the medication reconciliation process conducted at admission by a Pharmacist has proven to be useful in order to identify and prevent medication errors. A better understanding of the cases in which interventions were not accepted could lead to an improvement in outcomes in the future.

KEYWORDS

Medication reconciliation; Medication errors; Pharmacist intervention; Drug-related problems; Patient safety

Farm Hosp. 2016;40(4):246-259

Contribution to Scientific Literature

This article provides a detailed description of the identification of reconciliation errors after Pharmacist intervention, designed in the setting of a clinical interview with the patient at the time of admission, and the communication to the rest of the healthcare team of any potential discrepancies observed with the hospital treatment prescribed, to be corrected if necessary. This analysis describes that there are certain clinical departments with a higher rate of acceptance for Pharmacist interventions, and that there can be some association with specific pharmacological classes in their acceptance or rejection. This also entails the likelihood of identifying any points of improvement for subsequent interventions, promoting a higher acceptance of pharmaceutical interventions.

Introduction

The main cause of adverse events during patient care is associated with the use of medications; it is considered that over a third part of these adverse events could be prevented¹. The lack of information caused by an incomplete or outdated pharmacotherapeutic record will often lead to these errors during the different healthcare transitions, with the potential risk entailed for patients². The presence of unintentional discrepancies between the medication previously taken by the patient and that prescribed at hospital admission is not uncommon, and it has been estimated that 11% to 59% of cases will have relevant clinical consequences in patients³. During the medication reconciliation process, any unjustified discrepancies found can easily become reconciliation errors⁴⁻⁶.

de la modificación de la posología o vía de administración sin justificar (5,9%). En total 312 discrepancias requirieron aclaración, de las cuales 93 (29,8%) fueron aceptadas y se consideraron errores de conciliación, 126 casos (40%) no lo fueron y en 93 (29,8%) la aceptación no procedía por un cambio en la situación del paciente. Las mayores oportunidades de mejora se identificaron en los servicios de Digestivo, Medicina Interna y Cirugía General y en los grupos terapéuticos: sangre y órganos hematopoyéticos, sistema cardiovascular y sistema nervioso.

Conclusiones: En nuestro hospital solo una tercera parte de las intervenciones fueron aceptadas y reconocidas como errores de conciliación. No obstante, la conciliación de la medicación al ingreso realizada por un farmacéutico mostró ser útil en la identificación y prevención de errores de medicación. Un mejor entendimiento de los casos en los que las intervenciones no fueron aceptadas podría mejorar el resultado en el futuro.

PALABRAS CLAVE

Conciliación de la medicación; Errores de medicación; Intervención farmacéutica; Problemas relacionados con los medicamentos; Seguridad del paciente

Farm Hosp. 2016;40(4):246-259

The World Health Organization (WHO) has encouraged setting up medication reconciliation processes in different patient care transitions, as these are a key aspect regarding patient safety. Other international organizations, such as the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) and the Institute for Safe Medications Practices (ISMP) are also conducting strategies in this area⁷.

Medication reconciliation is a formal process, which consists in comparing the previous medication taken by the patient with the medication prescribed after a healthcare transition, in order to detect any unintentional discrepancies and report them to the prescribing physician for their correction, if relevant^{8,9}. The objective of reconciliation is that patients will receive the medication they were receiving chronically; but it must also take into account the adaptation to the patient's current situation¹⁰, because patients can have new therapeutic needs that justify adapting and modifying their previous medication.

The medication reconciliation process can be conducted by different healthcare professionals^{7,9}, but the Pharmacist, as a medication specialist, must have the opportunity to play an active role^{7,11-13} and incorporate it into their daily practice. It has been pointed out that the action by the Pharmacist in this process will reduce the frequency of medication errors which might lead to harm for the patient¹⁴. Setting up standard protocols for action in reconciliation matters, the identification of problems associated with medications, and education for patients regarding the adequate way to take their medications, must be part of their daily clinical practice.

The objective of this study is to analyze the outcomes of a medication reconciliation process conducted in the

hospital setting, and to assess the Pharmacist intervention in the detection of errors and the prevention of any entailed adverse events with potential risk for patients.

Method

An observational, descriptive and retrospective study was conducted in the Pharmacy Department of a 600-bed hospital, within a University Specialty Hospital. The study analyzed the activity by the Pharmacist regarding reconciliation in adult patients who were admitted to hospital units with a computerized physician order entry (CPOE) system installed (Cardiology, General Surgery, Internal Medicine, Nephrology, Pulmonology) during the previous six months, between January, 15th and July, 14th, 2015. The reconciled patient database previously designed for this aim was used as the basis for obtaining records.

Patients had been selected among those admissions where apparently unjustified discrepancies were detected after analyzing the medication prescribed at admission and comparing it with the home treatment appearing in the Single Digital Patient Record. The study also included those patients for whom the prescribing physician had ordered the introduction of home medication without any further specifications. The study excluded those patients admitted to hospitalization units without a CPOE system, those patients who were not receiving any oral medication due to their strict diet, and those cases where clinical interview was not possible due to the patients' clinical or personal situation.

The following information was collected for each patient: clinical record number, gender, age, hospitalization unit, source of the pharmacotherapeutical history, reconciled medications, types of discrepancy and their severity, method of communication of discrepancies, and acceptance or not by the prescribing physician.

The first step in the reconciliation process was preparing the best pharmacotherapeutical history possible. Different sources of information were used for the medication that the patient could be receiving: Primary Care, external and outpatients, discharge report by the ER unit, and anamnesis form of admission to the hospital unit. After reviewing all information available, the Pharmacist visited patients in their own rooms in order to confirm the details with them and/or their caregivers. During this interview, where confidentiality was guaranteed, the patient was asked about the home medication with and without prescription, both in the public health-care unit and in the private setting, that they were taking before admission, as well as any other pharmacologically active substances and potential allergies or drug-related adverse reactions that they could have experienced.

Discrepancy was defined as any difference between the medication that the patient was taking chronically before admission and the medication prescribed at

hospital⁹. The types of reconciliation discrepancies were classified according to the usual criteria established in various publications^{9,10}, which differentiate between cases of non-discrepancy, justified discrepancy, and discrepancy that requires clarification, with different subtypes¹⁰:

1. No discrepancy.
2. Justified discrepancy.
 - a. Initiation of drug treatment justified by the clinical situation.
 - b. Medical decision not to prescribe a medication or to change its dosing, frequency or way of administration, based on the clinical situation.
 - c. Therapeutical replacement according to the hospital formulary.
3. Discrepancy that requires clarification.
 - a. Omission of medication. The patient was taking a necessary medication, and it has not been prescribed, without any explicit or clinical justification for this omission.
 - b. Initiation of medication. Treatment is initiated with a drug that the patient was not taking previously, and there is no explicit or clinical justification for this initiation.
 - c. Different dosing, way or frequency of administration of a medication. The dosing, way or frequency of administration is modified, without any justification by the clinical situation or other circumstances, such as renal or liver function.
 - d. Different medication. A different medication within the same class is prescribed, without any clinical justification for the replacement, or reasons of availability in the hospital formulary.
 - e. Duplicity. The patient presents duplicity between chronic medications, or between their chronic medication and that prescribed at hospital.
 - f. Interaction. The patient presents a clinically important interaction between chronic medications, or between their chronic medication and that prescribed at hospital.
 - g. Medication not available at hospital. Prescription of chronic medication not available at hospital without conducting any therapeutical exchange.
 - h. Incomplete prescription. There is an incomplete prescription for the chronic treatment, and clarification is required.

The severity of error was determined by consensus in each case by the team of three Pharmacists conducting the study. The classification by The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)¹⁵, adapted by some authors¹⁰, was used in order to assign the different severity categories to reconciliation errors, based on the likelihood of error and the potential harm to patients:

Category A. No error, but likely to occur.

Category B. An error that does not reach the patient; no harm caused.

Category C. An error that, in case of reaching the patient, is not likely to cause harm.

Category D. An error that, in case of reaching the patient, would require monitoring and/or intervention to prevent harm.

Category E. An error that, in case of reaching the patient, would cause temporary harm.

Category F. An error that, in case of reaching the patient, would cause harm and require initial or prolonged hospitalization.

Category G. An error that, in case of reaching the patient, would cause permanent harm.

Category H. An error that, in case of reaching the patient, would require life support.

Category I. An error that, in case of reaching the patient, would cause the patient's death.

The discrepancies requiring clarification were communicated to the physician managing the patient using one of the following means of communication: oral, by telephone, message through the CPOE application, or register in the patient's clinical record.

It was considered that the reconciliation proposal had been accepted if the relevant modification was made in the following medical visit (within 24-48 hours); in this case, it was considered as a reconciliation error⁹.

The ATC classification (Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System) was used in the analysis of medications with discrepancy, with the list of molecules included in each group¹⁶.

The outcomes of this study were analyzed in a descriptive way through the SPSS Statistics® Program (version 17.0).

Outcomes

The reconciliation process was conducted in 220 patients; 54% were male (and 46% were women), with a mean age of 67 years. In the case of 21 patients (9.5%), the prescribing physician had ordered a reintroduction of home treatment without any specifications.

Patients were hospitalized in the following units: 103 in Internal Medicine (46.8%), 54 in General Surgery (24.5%), 32 in Gastroenterology (14.5%), 17 in Nephrology (7.7%), 10 in Pulmonology (4.5%) and 4 in Cardiology (1.8%).

Before conducting an interview with the patient, in order to prepare the best pharmacotherapeutic history possible, information was searched about the medication that the patient could be taking before admission. In 86% of cases, this information was obtained from the Single Digital Clinical Record; patients provided medical reports in 9% of cases, and there were other sources in 5% of cases.

In total, 494 medications were reconciled for 220 patients (2.25 drugs per patient). The distribution by type of discrepancy appears in table 1. In total, 131 patients (59.5%) presented some discrepancy that required justification; 70 of them (53.4%) presented more than one. These patients grouped 312 medications overall (63.1%) with discrepancies that required clarification; the mean was 2.4 discrepancies. The most frequent was the omission of a medication that the patient was taking before hospitalization in 269 cases, representing 86.2% of all cases; this was followed by unjustified modification of dosing or way of administration (29 cases, 5.9%).

In terms of the channels of communication used, 74% (231) of those 312 medications involved that required clarification were reported through a message to the prescribing physician in the CPOE application; in

Table 1. Type of discrepancies found during the medication reconciliation process

| Discrepancy | N (%) |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| No discrepancy | 131 (26.5) |
| Justified discrepancy | 51 (10.3) |
| Justified medication initiation | 2 (0.4) |
| Change or cancellation of prescription | 47 (9.5) |
| Therapeutic replacement according to formulary | 2 (0.4) |
| Discrepancy that requires clarification (not justified) | 312 (63.2) |
| Unjustified omission of medication | 269 (54.5) |
| Unjustified medication initiation | 6 (1.2) |
| Unjustified modification of dosing or way of administration | 29 (5.9) |
| Unjustified replacement of a medication with another of the same class | 3 (0.6) |
| The patient presents duplicity between medications | 2 (0.4) |
| Clinically relevant interaction | 1 (0.2) |
| Medication not available at hospital without therapeutical exchange | 1 (0.2) |
| Incomplete prescription that requires clarification | 1 (0.2) |

15.8% of cases (49) this was not relevant, because it was corrected after the interview and before communicating the discrepancy; an 8% (25) were communicated orally, 1.6% (5) by telephone, and in 0.6% (2) of cases, the message was entered into the patient's clinical record.

Overall, 93 discrepancies (29.8% of all discrepancies requiring clarification, and 35.4% of those reported) were corrected after the Pharmacist intervention, and were then considered as Reconciliation Errors (REs). On the other hand, 126 (40.4%) were not acknowledged, and in 93 cases (29.8%) acceptance was not relevant (*exitus*, imminent discharge, or correction after the interview and before communicating the discrepancy).

Table 2 shows the classification of those discrepancies that required clarification by hospital unit, the acceptance by these units, and the distribution of reconciliation errors by hospital unit. The three main units with more drugs presenting discrepancies that needed clarification were Internal Medicine, Gastroenterology and General Surgery; and when observing the distribution of errors by hospital unit, these units also presented the highest frequency.

Table 3 shows discrepancies by anatomical-therapeutic group, the number of interventions accepted for each group, as well as the utility of Pharmacist intervention, measured as the number of reconciliation errors corrected compared with the number of discrepancies that required clarification. The majority of the drugs with these discrepancies belonged to the following ATC groups: blood and hematopoietic organs (Group B), cardiovascular system, (Group C) and nervous system (Group N).

Table 4 shows the distribution in these three hospital units in terms of the three most frequent ATC groups, as well as their acceptance rate.

Out of the 93 unjustified discrepancies that were accepted (reconciliation errors), 69 (74.2%) were unjustified cases of omission of medications, 18 (19.4%) were unjustified modifications in dosing or way of administration, 2 (2.2%) were duplicity between medications, 1 (1.1%) was a case of unjustified medication initiation, 1 (1.1%) was the unjustified replacement of a medica-

tion by another, 1 (1.1%) was the presence of a clinically relevant interaction, and 1 (1.1%) was an incomplete prescription that required clarification.

There was an analysis of error severity for those reconciliation errors detected, and they were distributed as follows: 49.5% of them were classified as errors that, in case of reaching the patient, would not be likely to cause harm (Category C); 22.6% represented errors that did not reach the patient, and therefore caused no harm (Category B); 19.4% of errors, if they had reached the patient, would have required monitoring and/or intervention to prevent harm (Category D); 6.5% of errors would have caused temporary harm if they had reached the patient (Category E), and there was no error in 2.2%, but it was likely to occur (Category A).

The highest severity category obtained in our study corresponded to that designed with the letter E. Six reconciliation errors within this class were found (some of them caused real harm in the patient, while in other cases there was an intervention before the potential harm could occur): omission of antibiotic prophylaxis with ciprofloxacin after an intravitreal injection of ranibizumab, overdosing of clonazepam that required rescue with flumazenil, digoxin overdosing, two cases of omitted nitroglycerin patches, and omission of the weekly dose of oral methotrexate in a patient with Behçet Disease.

Five of these six reconciliation errors occurred in the Internal Medicine Unit, and one in Gastroenterology. At the same time, Internal Medicine made the highest number of reconciliation errors from all severity categories detected.

Discussion

Our outcomes show that discrepancies requiring clarification were detected in more than half of the medications analyzed; the most frequent was the omission of a medication, followed by modification of dosing or way of administration. The types of discrepancies that required clarification with higher frequency in our study are similar to those described by other authors^{14,17-21}.

Table 2. Discrepancies that required clarification, acceptance rate of pharmaceutical interventions for each unit of hospitalization, and distribution of reconciliation errors by hospital unit

| Hospital Unit | No. of D.C. | Acceptance of Interventions (%) | | | Distribution of REs by hospital unit (%) |
|-------------------|-------------|---------------------------------|------|--------------|------------------------------------------|
| | | Yes* | No | Not relevant | |
| Cardiology | 2 | 50 | 50 | 0 | 1.1 |
| General Surgery | 54 | 29.6 | 13 | 57.4 | 17.2 |
| Gastroenterology | 55 | 34.5 | 32.7 | 32.7 | 20.4 |
| Internal Medicine | 145 | 32.4 | 42.8 | 24.8 | 50.5 |
| Nephrology | 37 | 13.5 | 83.8 | 2.7 | 5.4 |
| Pulmonology | 19 | 26.3 | 42.1 | 31.6 | 5.4 |

No. of D.C.: Number of discrepancies that required clarification.

* Accepted interventions were considered as Reconciliation Errors (REs).

Table 3. Discrepancies that required clarification, accepted interventions, and utility of the Pharmacist action by anatomical-therapeutic group

| ATC Group | No. of D.C. (%) | No. of accepted interventions* | Utility of the Pharmacist action (%) |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Group A: Alimentary tract and metabolism | 23 (7.4) | 5 | 21.7 |
| Group B: Blood and hematopoietic organs | 36 (11.5) | 17 | 47.2 |
| Group C: Cardiovascular system | 120 (38.5) | 28 | 23.3 |
| Group G: Genito-urinary system and sex hormones | 12 (3.8) | 5 | 41.6 |
| Group H: Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins | 7 (2.2) | 3 | 42.3 |
| Group L: Antineoplastic and immunomodulating agents | 8 (2.6) | 4 | 50 |
| Group M: Musculoskeletal system | 8 (2.6) | 2 | 25 |
| Group N: Nervous system | 53 (17) | 18 | 33.9 |
| Group R: Respiratory system | 18 (5.8) | 4 | 22.2 |
| Group S: Sensory organs | 26 (8.3) | 7 | 26.9 |
| Group V: Various | 1 (0.3) | 0 | 0 |

ATC: Anatomical-therapeutic

No. of D.C.: Number of discrepancies that required clarification.

* Accepted interventions were considered as Reconciliation Errors (REs).

Table 4. Discrepancies that required clarification and their acceptance by the Internal Medicine, General Surgery and Gastroenterology Units regarding drugs from the ATC Groups B, C and N

| ATC | Internal Medicine | | | | General Surgery | | | | Gastroenterology | | | |
|----------|-------------------|-----------------|------|------|-----------------|-----------------|------|------|------------------|-----------------|------|------|
| | No. of D.C. | Acceptance in % | | | No. of D.C. | Acceptance in % | | | No. of D.C. | Acceptance in % | | |
| | | Yes* | No | N/R. | | Yes* | No | N/R. | | Yes* | No | N/R. |
| B | 17 | 53 | 11.8 | 35.3 | 2 | 50 | 0 | 50 | 9 | 55.6 | 22.2 | 22.2 |
| C | 45 | 20 | 51.1 | 28.9 | 26 | 34.6 | 0 | 65.4 | 27 | 29.6 | 51.9 | 18.5 |
| N | 28 | 39.3 | 42.9 | 17.9 | 9 | 33.3 | 33.3 | 33.3 | 8 | 25 | 12.5 | 62.5 |

ATC: Anatomical-therapeutic

No. of D.C.: Number of discrepancies that required clarification; N/R: Not relevant.

* Accepted interventions were considered as Reconciliation Errors (REs).

Approximately half of our patients presented more than one discrepancy requiring clarification; the mean was 2.4 per patient with unjustified discrepancy; these outcomes are similar to the ones by Lessard *et al.*¹⁷, who found 2.3 per each patient with discrepancy, and are slightly superior to those provided by other authors²².

Vira *et al.*¹⁹ confirmed that 46% of non-intentional discrepancies detected at admission led after the intervention to prescription modifications by the physician. Other authors showed higher acceptance rates^{4-6,23}. In our case, approximately one third of the interventions conducted and reported to the prescribing physician were accepted, and therefore considered reconciliation errors between the chronic medication that was the usual treatment taken by the patient before admission and the hospital prescription. The outcomes show that medication errors are frequent in patient care transitions, and are consistent with those obtained in other studies^{14,17-19}.

It has been stated that in many occasions those reconciliation errors that reach the patient have no potential to cause harm¹⁷. Gleason *et al.*¹⁴ described in their study on medication reconciliation in hospitalized patients that the majority of the discrepancies where the intervention was accepted were within the A-C severity categories (55%), followed by 23% with Level D and 22% with Level E-F. Rentero *et al.*⁵ obtained similar outcomes. In our case, the majority of the reported discrepancies that were accepted (reconciliation errors) were included in severity levels A-C (74.3%), while 19.4% were of Level D and 6.5% of Level E; the latter were errors that caused or could have caused temporary harm on patients if there had been no intervention by the Pharmacist. However, other authors have pointed out that more than half of reconciliation errors detected in their study were considered clinically relevant⁶.

According to the data described by Rentero *et al.*⁵, the majority of reconciliation errors observed in their study

were located in surgical units (211/339), and to a lower rate, in medical units (128/339). In our case, the highest frequency of reconciliation errors was detected in medical units, mainly in the Internal Medicine Unit (50.5%), followed by Gastroenterology (20.4%). Our data are justified by the higher weight that medical units have in this hospital over the surgical block; therefore, it is not considered adequate to establish comparisons with the outcomes obtained by other authors, without knowing the distribution of units in their setting.

Unlike the outcomes obtained by Gleason *et al.*¹⁴ and Lessard *et al.*¹⁷, where the medications that most frequently generated discrepancies which required clarification were vitamins and electrolytes, followed by medications for the cardiovascular system, in our case, the most frequent pharmacotherapeutical groups were, in descending order: cardiovascular system, nervous system, and blood & hematopoietic organs. Data obtained by other authors show that these pharmacotherapeutical groups, mainly the cardiovascular, are frequently involved in those discrepancies that will usually require clarification²⁰⁻²⁵. In our setting, the action of the Pharmacist was more decisive in these groups for detection and prevention of reconciliation errors, because they also presented the higher acceptance rate for interventions.

Our study presents various limitations. Firstly, the selection of patients was restricted to those admitted to hospitalization wards with a CPOE system installed, because it was considered that contact with the prescribing physician could be more direct and effective in this way. Secondly, not all patients admitted to these hospitalization units were included; instead, there was a previous selection of those for whom discrepancies were detected *a priori* between the medication prescribed at admission and the home medication appearing in the Single Digital Clinical Record; an interview with the patient was subsequently conducted to confirm whether these discrepancies were real. This study also included patients for whom the physician had ordered to re-introduce home medication, without any further specifications.

In our setting, only one third of the interventions conducted were accepted and therefore acknowledged as reconciliation errors; however, the medication reconciliation conducted by a Pharmacist at admission proved to be useful for the identification and prevention of medication errors with potential clinical consequences for the patient.

A better understanding of those cases where the pharmaceutical interventions conducted were not accepted could help to improve the outcomes of our reconciliation process in the future.

Conflict of interests

The authors hereby declare there is no conflict of interests.

Bibliography

1. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. (Consultado 28 Julio 2015). Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>
2. Lau HS, Florax C, Porsius AJ, de Boer A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:597-603.
3. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173:510-5.
4. Delgado Sánchez O, Nicolás Picó J, Martínez López I, Serrano Fabiá A, Anoz Jiménez L, Fernández Cortés F. Errores de conciliación en el ingreso y en el alta hospitalaria en pacientes ancianos polimedicados. Estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico. *Med Clin (Barc)* 2009; 133:741-4.
5. Rentero L, Iniesta C, Urbieta E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* 2014; 38:398-404.
6. Urbieta Sanz E, Trujillano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Galicia Puyol S, Caballero Requejo C, Piñera Salmerón P. Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias. *Farm Hosp* 2014; 38:430-7.
7. Lo L, Kwan J, Fernandes OA, Shojania KG. Chapter 25. Medication Reconciliation Supported by Clinical Pharmacists (NEW). En: *Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices. Evidence Reports/Technology Assessments, No. 211*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. 2013 (Consultado 9 Julio 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133408/>
8. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations - JCAHO. Using medication reconciliation to prevent errors. *Sentinel Event Alert*. 2006 25;(35):1-4. (Consultado 5 agosto 2015). Disponible en: http://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_35.PDF
9. Roure C, Aznar T, Delgado O, Fuster L, Villar I. Grupo coordinador del grupo de trabajo de la SEFH de conciliación de la medicación. Documento de consenso en terminología y clasificación de los programas de conciliación de la medicación. Barcelona: Ediciones Mayo, 2009.
10. Delgado Sánchez O, Anoz Jiménez L, Serrano Fabiá A, Nicolás Pico J. Conciliación de la medicación. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:343-8.
11. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on the pharmacist's role in medication reconciliation. *Am J Health Syst Pharm*. 2013; 70:453-6.
12. Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59:2221-5.
13. Lizer MH, Brackbill ML. Medication history reconciliation by pharmacists in an inpatient behavioral health unit. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1087-91.
14. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Noskin GA. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61:1689-95.
15. The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. (Consultado 28 Julio 2105). Disponible en: <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listados de principios activos por grupos ATC e incorporación del pictograma de la conducción. (Consultado 28 Julio 2015). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>

17. Lessard S, DeYoung J, Vazzana N. Medication discrepancies affecting senior patients at hospital admission. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63:740-3.
18. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med.* 2005; 165:424-9.
19. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual Saf Health Care.* 2006; 15:122-6.
20. Muñoz Contreras MC, Blázquez Álvarez MJ, De la Cruz Murie P, Almanchel Rivadeneyra M, Velasco Costa J, De la Rubia Nieto MA. Conciliación de la medicación al ingreso en el servicio de Cardiología y CCV de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* 2013; 37(Supl 1):213.
21. Flox Benitez MP, López Muñoz MJ, Muñoz González JJ. Evaluación de la conciliación de medicamentos en un servicio de Medicina Interna. Comunicación póster. 57 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. 2012.
22. Pascual Martínez O, Real Campaña JM, De La Llama Celis N, Navarro Aznárez H, Larrodé Leciñena I, Uriarte Pinto M. Evaluación de la conciliación de la medicación en una unidad de Traumatología. *Farm Hosp* 2013; 37(Supl 1):219-20.
23. Zoni AC, Durán García ME, Jiménez Muñoz AB, Salomón Pérez R, Martín P, Herranz Alonso A. The impact of medication reconciliation program at admission in an internal medicine department. *Eur J Intern Med* 2012; 23:696-700.
24. Pellicer Corbi M, Lebrero García A, Bona López C, Santolaya Perrín R, Ortiz Campos M, Matoses Asensio SM. Conciliación de la medicación al ingreso mediante visor Horus® versus entrevista clínica. Análisis de discrepancias. *Farm Hosp* 2014; 38(Supl 1):19-20.
25. Unroe KT, Pfeiffenberger T, Riegelhaupt S, Jastrzemski J, Lokhnygina Y, Colón-Emeric C. Inpatient medication reconciliation at admission and discharge: A retrospective cohort study of age and other risk factors for medication discrepancies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:115-26.

Aportación a la literatura científica

Este estudio aporta una descripción detallada de la identificación de los errores de conciliación de la medicación tras la intervención farmacéutica, diseñada ésta en el marco de una entrevista clínica con el paciente en el momento del ingreso y la comunicación al resto del equipo sanitario de las posibles discrepancias observadas con el tratamiento hospitalario prescrito para su resolución si procedía. En su análisis se detalla cómo hay determinados servicios clínicos con mayor tasa de aceptación de las intervenciones farmacéuticas y cómo en su aceptación o rechazo puede haber una asociación a grupos farmacológicos concretos. Abre asimismo la posibilidad de identificar puntos de mejora para intervenciones posteriores que promuevan una mayor aceptación de las intervenciones farmacéuticas.

Introducción

La principal causa de acontecimientos adversos durante la asistencia sanitaria está relacionada con el uso de los medicamentos, y de éstos, más de una tercera parte se consideran evitables¹. En muchas ocasiones, la falta de información que conlleva la existencia de una historia farmacoterapéutica incompleta o no actualizada es susceptible de producir estos errores durante las distintas transiciones asistenciales, con el riesgo potencial que conlleva para el paciente². La presencia de discrepancias no intencionadas entre la medicación que el paciente tomaba previamente y la prescrita al ingreso hospitalario no es inusual y se ha estimado que en un rango del 11% al 59% de los casos tienen consecuencias clínicas relevantes para el paciente³. Durante el proceso de conciliación de la medicación las discrepancias no justificadas encontradas pueden derivar con facilidad en errores de conciliación⁴⁻⁶.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha fomentado el establecimiento de políticas de conciliación

de la medicación en las diferentes transiciones asistenciales al considerarlas un punto clave en materia de seguridad del paciente. Otros organismos internacionales como la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) y el *Institute for Safe Medications Practices* (ISMP) también llevan a cabo estrategias en esta área⁷.

La conciliación de la medicación es un proceso formal que consiste en comparar la medicación habitual previa del paciente con la medicación prescrita tras una transición asistencial para detectar las discrepancias no intencionadas ocurridas y comunicarlas al prescriptor para que pueda resolverlas, si procede^{8,9}. La conciliación tiene como objetivo que los pacientes reciban la medicación que estaban tomando de forma crónica, pero además debe tener en cuenta la adecuación a la situación actual del paciente¹⁰ ya que puede tener nuevas necesidades terapéuticas que justifiquen una adaptación y modificación de la medicación previa.

El proceso de conciliación de la medicación pueden realizarlo diferentes profesionales sanitarios^{7,9}, pero el farmacéutico, como especialista del medicamento, debe tener la oportunidad de desarrollar un papel activo^{7,11-13} e incorporarlo a su rutina de trabajo. Se ha señalado que la labor del farmacéutico en este proceso reduce la frecuencia de errores de medicación que podrían derivar en un daño al paciente¹⁴. El establecimiento de protocolos normalizados de trabajo en materia de conciliación, la identificación de problemas relacionados con los medicamentos y la educación al paciente en la toma correcta de los medicamentos deben formar parte de su práctica clínica habitual.

El objetivo del estudio que se plantea es analizar el resultado de un proceso de conciliación de la medicación llevado a cabo en el ámbito hospitalario y valorar la intervención del farmacéutico en la detección de errores y la prevención de acontecimientos adversos derivados de ellos con riesgo potencial para el paciente.

Método

El estudio que se desarrolló fue de carácter observacional, descriptivo y retrospectivo y fue llevado a cabo en el Servicio de Farmacia de un hospital de 600 camas e integrado en un Complejo Hospitalario Universitario de Especialidades. Se analizó la actividad realizada por el farmacéutico en materia de conciliación en pacientes adultos que ingresaron en unidades con prescripción electrónica asistida (Cardiología, Cirugía General, Digestivo, Medicina Interna, Nefrología, Neumología) durante los seis meses previos, comprendidos entre las fechas 15 de Enero y 14 de Julio de 2015. Como base para la obtención de los registros se utilizó la base de datos de pacientes conciliados diseñada anteriormente para tal efecto.

Los pacientes habían sido seleccionados entre aquellos ingresos producidos en los que tras analizar la medicación prescrita al ingreso y compararla con el tratamiento domiciliario que constaba en la Historia Digital Única, se detectaban discrepancias en apariencia no justificadas. Asimismo se seleccionaron aquellos pacientes en los que el prescriptor ordenaba introducir la medicación domiciliaria sin más especificaciones. Se excluyeron los pacientes pertenecientes a unidades de hospitalización que no contasen con un sistema de prescripción electrónica asistida, los que por estar a dieta absoluta no estuviesen recibiendo medicación vía oral y aquéllos en los que no fuese posible la realización de la entrevista clínica debido a su situación clínica o personal.

Para cada paciente se recogió la siguiente información: número de historia clínica, sexo, edad, unidad de hospitalización, fuente de obtención de la historia farmacoterapéutica, medicamentos conciliados, tipos de discrepancia y su gravedad, forma de comunicación de las discrepancias y aceptación o no de las mismas por parte del prescriptor.

El primer paso del proceso de conciliación fue la elaboración de la mejor historia farmacoterapéutica posible. Se recurrió a diferentes fuentes de información sobre la medicación que podía estar recibiendo el paciente: atención primaria, pacientes externos y ambulatorios, informe de alta de urgencias y hoja de anamnesis de ingreso en unidad hospitalaria. Tras revisar toda la información disponible, el farmacéutico acudió a la habitación del paciente para contrastar los datos con él y/o con su cuidador. Durante la entrevista se le preguntaba, garantizando la confidencialidad, sobre la medicación domiciliaria prescrita y no prescrita tanto en el sistema sanitario público como en el ámbito privado que tomaba de forma previa al ingreso, además de otras sustancias farmacológicamente activas y posibles alergias o reacciones adversas a medicamentos que pudiese haber experimentado.

Se consideró discrepancia cualquier diferencia entre la medicación que el paciente tomaba de forma crónica previa al ingreso y la medicación prescrita en el hospi-

tal⁹. Los tipos de discrepancias en conciliación se clasificaron según los criterios habituales establecidos en varias publicaciones^{9,10}, que distinguen entre casos de no discrepancia, discrepancia justificada y discrepancia que requiere aclaración, con diferentes subtipos¹⁰:

1. No discrepancia.
2. Discrepancia justificada.
 - a. Inicio de medicación justificada por la situación clínica.
 - b. Decisión médica de no prescribir un medicamento o cambiar su dosis, frecuencia o vía, basada en la situación clínica.
 - c. Sustitución terapéutica según la guía farmacoterapéutica del hospital.
3. Discrepancia que requiere aclaración.
 - a. Omisión de medicamento. El paciente tomaba un medicamento necesario y no se ha prescrito sin justificación explícita o clínica para omitirlo.
 - b. Inicio de medicación. Se inicia un tratamiento que el paciente no tomaba antes, y no hay explicación explícita ni clínica para iniciarla.
 - c. Diferente dosis, vía o frecuencia de un medicamento. Se modifica la dosis, vía o frecuencia sin justificación en la situación clínica u otras circunstancias, como función renal o hepática.
 - d. Diferente medicamento. Se prescribe un medicamento diferente de la misma clase sin justificación clínica para la sustitución ni razones de disponibilidad en la guía farmacoterapéutica del hospital.
 - e. Duplicidad. El paciente presenta duplicidad entre los medicamentos crónicos o entre la medicación crónica y la prescrita en el hospital.
 - f. Interacción. El paciente presenta una interacción clínicamente importante entre los medicamentos crónicos o entre la medicación crónica y la prescrita en el hospital.
 - g. Medicamento no disponible en el hospital. Prescripción de medicación crónica no disponible en el hospital sin realizar intercambio terapéutico.
 - h. Prescripción incompleta. La prescripción del tratamiento crónico se realiza de forma incompleta y requiere aclaración.

La gravedad del error fue consensuada en cada caso por el equipo de tres farmacéuticos que llevó a cabo el estudio. Para la asignación de las diferentes categorías de gravedad se utilizó la clasificación que establece *The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP)¹⁵, adaptada por algunos autores¹⁰, de los errores de conciliación en función de la posibilidad de error y el daño potencial sobre el paciente:

Categoría A. No hay error, pero es posible que se produzca.

Categoría B. Error que no alcanza al paciente; no causa daño.

Categoría C. Error que en caso de alcanzar al paciente, no es probable que cause daño.

Categoría D. Error que en caso de alcanzar al paciente habría necesitado monitorización y/o intervención para evitar el daño.

Categoría E. Error que en caso de alcanzar al paciente hubiera causado daño temporal.

Categoría F. Error que en caso de alcanzar al paciente hubiera causado daño que requeriría hospitalización o prolongación de la estancia.

Categoría G. Error que en caso de alcanzar al paciente hubiera causado daño permanente.

Categoría H. Error que en caso de alcanzar al paciente hubiera requerido soporte vital.

Categoría I. Error que en caso de alcanzar al paciente hubiera resultado mortal.

Las discrepancias que requerían aclaración fueron comunicadas al médico responsable del paciente empleando alguno de los siguientes canales de comunicación: oral, telefónica, mensaje a través de la aplicación de prescripción electrónica asistida o dejando constancia en la historia clínica del paciente.

La propuesta de conciliación se consideró aceptada si en la siguiente visita médica (24-48 horas) se había realizado la modificación pertinente, en cuyo caso pasó a considerarse un error de conciliación⁹.

En el análisis de los medicamentos con discrepancia se utilizó la clasificación ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*) con el listado de principios activos incluidos en cada grupo¹⁶.

Los resultados de este trabajo se analizaron de forma descriptiva mediante el programa *SPSS Statistics*[®] (versión 17.0).

Resultados

El proceso de conciliación se llevó a cabo en 220 pacientes, siendo el 54% hombres (46% mujeres), con una media de edad de 67 años. En 21 pacientes (9,5%) el prescriptor había ordenado reintroducir el tratamiento domiciliario sin especificarlo.

Los pacientes procedían de las siguientes unidades de hospitalización: 103 de Medicina Interna (46,8%), 54 de Cirugía General (24,5%), 32 de Digestivo (14,5%), 17 de Nefrología (7,7%), 10 de Neumología (4,5%) y 4 de Cardiología (1,8%).

Previamente a la entrevista con el paciente para la elaboración de la mejor historia farmacoterapéutica posible, se realizó una búsqueda de información sobre la medicación que podía estar recibiendo de forma previa al ingreso. En un 86% de los casos la información se obtuvo de la Historia Digital Única, en un 9% de informes médicos aportados por el paciente y en un 5% de otras fuentes.

Se conciliaron un total de 494 medicamentos en 220 pacientes (2,25 fármacos por paciente). La distribución por tipo de discrepancia se expone en la tabla 1. Un total de 131 pacientes (59,5%) presentaba alguna discrepancia que requería justificación, 70 de los cuales (53,4%) tenía más de una. Estos pacientes agrupaban un total de 312 medicamentos (63,1%) con discrepancias que necesitaban aclaración, con una media de 2,4 discrepancias. La más frecuente fue la omisión de un medicamento que el paciente tomaba previamente a la hospitalización, en 269 de los casos y constituyendo el 86,2% de ellas, seguida de la modificación de la posología o vía de un medicamento sin justificar (29 casos, 5,9%).

En cuanto a los canales de comunicación empleados, de los 312 medicamentos implicados que requerían acla-

Tabla 1. Tipo de discrepancias encontradas durante el proceso de conciliación de la medicación

| Discrepancia | N (%) |
|----------------------------------------------------------------------|------------|
| No discrepancia | 131 (26,5) |
| Discrepancia justificada | 51 (10,3) |
| Inicio de medicación justificada | 2 (0,4) |
| Cambio o anulación de la prescripción | 47 (9,5) |
| Sustitución terapéutica según guía | 2 (0,4) |
| Discrepancia que requiere aclaración (no justificada) | 312 (63,2) |
| Omisión de medicamento sin justificar | 269 (54,5) |
| Inicio de medicación sin justificación | 6 (1,2) |
| Modificación de posología o vía sin justificar | 29 (5,9) |
| Sustitución de un medicamento por otro de su clase sin justificar | 3 (0,6) |
| El paciente presenta duplicidad entre medicamentos | 2 (0,4) |
| Interacción clínicamente importante | 1 (0,2) |
| Medicamento no disponible en el hospital sin intercambio terapéutico | 1 (0,2) |
| Prescripción incompleta que requiere aclaración | 1 (0,2) |

ración el 74% (231) fue comunicado mediante mensaje al prescriptor en la aplicación de prescripción electrónica asistida, en el 15,8% de los casos (49) no procedió porque se solventó tras la entrevista y previamente a comunicar la discrepancia, el 8% (25) se comunicó de forma oral, el 1,6% (5) por vía telefónica y en un 0,6% (2) el mensaje se dejó en la historia clínica del paciente.

En total, 93 discrepancias (siendo el 29,8% de todas las que precisaban aclaración y el 35,4% de las comunicadas) fueron subsanadas tras la intervención del farmacéutico y pasaron a considerarse errores de conciliación (EC), 126 (40,4%) no fueron reconocidas y en otras 93 (29,8%) la aceptación no procedía (*exitus*, alta inminente o subsanación tras la entrevista y antes de proceder a comunicar la discrepancia).

La clasificación de discrepancias que precisaban aclaración por servicio, la aceptación por parte de los mismos

y la distribución de errores de conciliación por servicio se reflejan en la tabla 2. Las tres principales unidades con más fármacos que presentaban discrepancias que precisaban aclaración fueron Medicina Interna, Digestivo y Cirugía General y agrupan también, cuando se observa la distribución de errores de conciliación por servicio, la mayor frecuencia de éstos.

En la tabla 3 se muestran las discrepancias por grupo anatomoterapéutico, el número de intervenciones aceptadas para cada grupo así como la utilidad de la intervención farmacéutica, medida como número errores de conciliación subsanados en relación al número de discrepancias que requerían aclaración. Los grupos ATC a los que pertenecen la mayoría de los fármacos con estas discrepancias fueron: sangre y órganos hematopoyéticos (grupo B), sistema cardiovascular (grupo C) y sistema nervioso (grupo N).

Tabla 2. Discrepancias que requerían aclaración, porcentaje de aceptación de las intervenciones farmacéuticas para cada unidad de hospitalización y distribución de errores de conciliación por servicio.

| Servicio | Nº D.A. | Aceptación de las intervenciones (%) | | | Distribución de EC por servicio (%) |
|------------------|---------|--------------------------------------|------|------------|-------------------------------------|
| | | Sí* | No | No procede | |
| Cardiología | 2 | 50 | 50 | 0 | 1,1 |
| Cirugía General | 54 | 29,6 | 13 | 57,4 | 17,2 |
| Digestivo | 55 | 34,5 | 32,7 | 32,7 | 20,4 |
| Medicina Interna | 145 | 32,4 | 42,8 | 24,8 | 50,5 |
| Nefrología | 37 | 13,5 | 83,8 | 2,7 | 5,4 |
| Neumología | 19 | 26,3 | 42,1 | 31,6 | 5,4 |

Nº D.A.: Número de discrepancias que requerían aclaración.

* Las intervenciones aceptadas se consideraron errores de conciliación (EC).

Tabla 3. Discrepancias que requerían aclaración, intervenciones aceptadas y utilidad de la labor farmacéutica por grupo anatomoterapéutico

| Grupo ATC | Nº D.A. (%) | Nº intervenciones aceptadas* | Utilidad de la labor del farmacéutico (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| Grupo A: Tracto alimentario y metabolismo | 23 (7,4) | 5 | 21,7 |
| Grupo B: Sangre y órganos hematopoyéticos | 36 (11,5) | 17 | 47,2 |
| Grupo C: Sistema cardiovascular | 120 (38,5) | 28 | 23,3 |
| Grupo G: Sistema genitourinario y hormonas sexuales | 12 (3,8) | 5 | 41,6 |
| Grupo H: Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas | 7 (2,2) | 3 | 42,3 |
| Grupo L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 8 (2,6) | 4 | 50 |
| Grupo M: Sistema musculoesquelético | 8 (2,6) | 2 | 25 |
| Grupo N: Sistema nervioso | 53 (17) | 18 | 33,9 |
| Grupo R: Sistema respiratorio | 18 (5,8) | 4 | 22,2 |
| Grupo S: Órganos de los sentidos | 26 (8,3) | 7 | 26,9 |
| Grupo V: Varios | 1 (0,3) | 0 | 0 |

ATC: Anatomoterapéutico

Nº D.A.: Número de discrepancias que requerían aclaración.

* Las intervenciones aceptadas se consideraron errores de conciliación (EC).

La distribución de estas discrepancias en esos tres servicios en relación a los tres grupos ATC más frecuentes y la proporción de su aceptación se exponen en la tabla 4.

De las 93 discrepancias no justificadas que fueron aceptadas (errores de conciliación), 69 (74,2%) correspondieron a omisión de medicamentos sin justificar, 18 (19,4%) a modificación de la posología o vía sin justificación, 2 (2,2%) a duplicidad entre medicamentos, 1 (1,1%) a inicio de medicación sin justificar, 1 (1,1%) a sustitución de un medicamento por otro de su clase sin justificar, 1 (1,1%) a presencia de interacción clínicamente importante y 1 (1,1%) a prescripción incompleta que requiere aclaración.

Se analizó la gravedad del error para los errores de conciliación detectados, quedando distribuidos de la siguiente manera: el 49,5% de ellos fueron clasificados como errores que en caso de alcanzar al paciente no es probable que causaran daño (categoría C); el 22,6% constituyeron errores que no alcanzaron al paciente y por tanto no causaron daño (categoría B); el 19,4 % de ellos en caso de alcanzar al paciente habrían necesitado monitorización y/o intervención para evitar el daño (categoría D); 6,5% de los errores hubieran causado daño temporal si alcanzasen al paciente (categoría E) y en el 2,2% de los casos no hubo error pero era posible que se produjera (categoría A).

La categoría de mayor gravedad obtenida en nuestro estudio correspondió a la designada con la letra E. Se detectaron 6 errores de conciliación encuadrados en esta clase (algunos produjeron un daño real en el paciente mientras que en otros casos se pudo intervenir antes de que el potencial daño tuviese lugar): omisión de profilaxis antibiótica con ciprofloxacino tras inyección intravítrea de ranibizumab, sobredosificación de clonazepam que requirió rescate con flumazenilo, sobredosificación de digoxina, dos casos de omisiones de parches de nitroglicerina y omisión de dosis semanal de metotrexato oral en paciente con enfermedad de Behçet.

Cinco de estos seis errores de conciliación se produjeron en el servicio de Medicina Interna y uno en el de Digestivo. Asimismo, fue Medicina Interna quien cometió más errores de conciliación de todas las categorías de gravedad detectadas.

Discusión

Nuestros resultados muestran que en más de la mitad de los medicamentos analizados se detectaron discrepancias que requerían aclaración, siendo la más habitual entre ellas la omisión de un medicamento seguida de la modificación de la posología o vía. Los tipos de discrepancias que precisaron aclaración con mayor frecuencia en nuestro estudio son similares a los descritos por otros autores^{14,17-21}.

Aproximadamente la mitad de nuestros pacientes presentaron más de una discrepancia que requería aclaración, con una media de 2,4 por paciente con discrepancia no justificada, resultados que se asemejan a los de Lessard *et al.*¹⁷, que encontraron 2,3 por cada paciente con discrepancia, y son ligeramente superiores a los aportados por otros autores²².

Vira *et al.*¹⁹ constataron que un 46% de las discrepancias no intencionadas detectadas al ingreso derivaron, tras realizar la intervención, en modificaciones en la prescripción por parte del médico. Otros autores mostraron porcentajes de aceptación más elevados^{4-6,23}. En nuestro caso aproximadamente un tercio de las intervenciones realizadas y comunicadas al prescriptor fueron aceptadas y se consideraron por tanto errores de conciliación entre la medicación crónica que constituía el tratamiento habitual del paciente, previo al ingreso, y la prescripción hospitalaria. Los resultados muestran que los errores de medicación son frecuentes en las transiciones asistenciales y son consistentes con los obtenidos en otros estudios^{14,17-19}.

Se ha puesto de manifiesto que en muchas ocasiones los errores de conciliación que alcanzan al paciente no tienen potencial para causar un daño¹⁷. Gleason *et al.*¹⁴ describieron en su estudio sobre conciliación de la medicación en pacientes ingresados que la mayoría de las discrepancias en las que la intervención fue aceptada se englobaron en las categorías A-C de gravedad (55%), seguida de un 23% con nivel D y un 22% con nivel E-F. Resultados similares obtuvieron Rentero *et al.*⁵. En nuestro caso, la mayor parte de discrepancias comunicadas aceptadas (errores de conciliación) correspondían a nive-

Tabla 4. Discrepancias que requerían aclaración y aceptación de la mismas de las unidades de Medicina Interna, Cirugía General y Digestivo respecto a los fármacos pertenecientes a los grupos ATC B, C y N

| ATC | Medicina Interna | | | Cirugía General | | | Digestivo | | | | | |
|----------|------------------|-----------------|------|-----------------|-----------------|------|-----------|-----------------|----|------|------|------|
| | Nº D.A. | Aceptación en % | | Nº D.A. | Aceptación en % | | Nº D.A. | Aceptación en % | | | | |
| | | Sí* | No | | Sí* | No | | Sí* | No | N.P. | | |
| B | 17 | 53 | 11,8 | 35,3 | 2 | 50 | 0 | 50 | 9 | 55,6 | 22,2 | 22,2 |
| C | 45 | 20 | 51,1 | 28,9 | 26 | 34,6 | 0 | 65,4 | 27 | 29,6 | 51,9 | 18,5 |
| N | 28 | 39,3 | 42,9 | 17,9 | 9 | 33,3 | 33,3 | 33,3 | 8 | 25 | 12,5 | 62,5 |

ATC: Anatomoterapéutico

Nº D.A.: Número de discrepancias que requerían aclaración; N.P.: No procede

* Las intervenciones aceptadas se consideraron errores de conciliación (EC).

les de gravedad A-C (74,3%), un 19,4% al nivel D y un 6,5% al nivel E, constituyendo estos últimos los errores que hubieran producido o produjeron daño temporal sobre el paciente en ausencia de la actuación del farmacéutico. Sin embargo otros autores han señalado que más de la mitad de los errores de conciliación detectados en su estudio fueron considerados clínicamente relevantes⁶.

Según los datos descritos por Rentero *et al.*⁵, la mayoría de los errores de conciliación que observaron en su estudio se localizaron en servicios quirúrgicos (211/339) y en menor proporción en servicios médicos (128/339). En nuestro caso, la mayor frecuencia de errores de conciliación se detectó en los servicios médicos, principalmente en el de Medicina Interna (50,5%) seguido del de Digestivo (20,4%). Nuestros datos vienen justificados por el mayor peso que suponen en este hospital los servicios médicos sobre el bloque quirúrgico, por lo no nos parece apropiado establecer comparaciones con los resultados obtenidos por otros autores sin conocer la distribución de servicios en su medio.

A diferencia de los resultados obtenidos por Gleason *et al.*¹⁴ y Lessard *et al.*¹⁷, donde los medicamentos que con más frecuencia originaron discrepancias que requirieron aclaración fueron vitaminas y electrolitos seguido de medicamentos del sistema cardiovascular, los grupos farmacoterapéuticos que agruparon la mayor frecuencia en nuestro caso fueron, en orden descendente, sistema cardiovascular, sistema nervioso y sangre y órganos hematopoyéticos. Los datos obtenidos por otros autores reflejan que estos grupos farmacoterapéuticos, principalmente el cardiovascular, están con mucha frecuencia implicados en las discrepancias que habitualmente precisan aclaración²⁰⁻²⁵. En nuestro ámbito fue más decisiva en estos grupos la labor del farmacéutico en la detección y prevención de errores de conciliación dado que agruparon también la mayor tasa de aceptación de las intervenciones.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se limitó la selección de pacientes a aquellos ingresados en plantas de hospitalización donde estuviese implantado un sistema de prescripción electrónica, por considerar que de este modo el contacto con el médico prescriptor podría ser más directo y efectivo. En segundo lugar, no se incluyeron todos los pacientes que ingresaron en estas unidades de hospitalización sino que se preseleccionaron aquéllos en los se detectaron a priori discrepancias entre la medicación prescrita al ingreso y la medicación domiciliar que figura en la Historia Digital Única, confirmando posteriormente mediante entrevista si esas discrepancias eran reales; se incluyeron asimismo pacientes en los que el médico ordenaba reintroducir la medicación domiciliar sin más especificaciones.

En nuestro entorno sólo una tercera parte de las intervenciones realizadas fueron aceptadas y reconocidas por tanto como errores de conciliación; no obstante, la conciliación de la medicación al ingreso llevada a cabo

por un farmacéutico mostró ser útil en la identificación y prevención de errores de medicación con potenciales consecuencias clínicas para el paciente.

Un mejor entendimiento de los casos en los que las intervenciones farmacéuticas realizadas no fueron aceptadas podría ayudar a mejorar el resultado de nuestro proceso de conciliación en el futuro.

Conflicto de interés

Los autores declaran la ausencia de conflicto de interés.

Bibliografía

1. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. (Consultado 28 Julio 2015). Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>
2. Lau HS, Florax C, Porsius AJ, de Boer A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:597-603.
3. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173:510-5.
4. Delgado Sánchez O, Nicolás Picó J, Martínez López I, Serrano Fabiá A, Anoz Jiménez L, Fernández Cortés F. Errores de conciliación en el ingreso y en el alta hospitalaria en pacientes ancianos polimedificados. Estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico. *Med Clin (Barc)* 2009; 133:741-4.
5. Rentero L, Iniesta C, Urbieta E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* 2014; 38:398-404.
6. Urbieta Sanz E, Trujillano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Galicia Puyol S, Caballero Requejo C, Piñera Salmerón P. Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias. *Farm Hosp* 2014; 38:430-7.
7. Lo L, Kwan J, Fernandes OA, Shojania KG. Chapter 25. Medication Reconciliation Supported by Clinical Pharmacists (NEW). En: *Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices. Evidence Reports/Technology Assessments*, No. 211. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. 2013 (Consultado 9 Julio 2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133408/>
8. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations - JCAHO. Using medication reconciliation to prevent errors. *Sentinel Event Alert*. 2006 25;(35):1-4. (Consultado 5 agosto 2015). Disponible en: http://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_35.PDF
9. Roure C, Aznar T, Delgado O, Fuster L, Villar I. Grupo coordinador del grupo de trabajo de la SEFH de conciliación de la medicación. Documento de consenso en terminología y clasificación de los programas de conciliación de la medicación. Barcelona: Ediciones Mayo, 2009.
10. Delgado Sánchez O, Anoz Jiménez L, Serrano Fabiá A, Nicolás Pico J. Conciliación de la medicación. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:343-8.
11. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on the pharmacist's role in medication reconciliation. *Am J Health Syst Pharm*. 2013; 70:453-6.
12. Nester TM, Hale LS. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59:2221-5.

13. Lizer MH, Brackbill ML. Medication history reconciliation by pharmacists in an inpatient behavioral health unit. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1087-91.
14. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Noskin GA. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61:1689-95.
15. The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. (Consultado 28 Julio 2105). Disponible en: <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listados de principios activos por grupos ATC e incorporación del pictograma de la conducción. (Consultado 28 Julio 2015). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>
17. Lessard S, DeYoung J, Vazzana N. Medication discrepancies affecting senior patients at hospital admission. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63:740-3.
18. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, *et al.* Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med*. 2005; 165:424-9.
19. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual Saf Health Care*. 2006; 15:122-6.
20. Muñoz Contreras MC, Blázquez Álvarez MJ, De la Cruz Murie P, Almanchel Rivadeneyra M, Velasco Costa J, De la Rubia Nieto MA. Conciliación de la medicación al ingreso en el servicio de Cardiología y CCV de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* 2013; 37(Supl 1):213.
21. Flox Benítez MP, López Muñoz MJ, Muñoz González JJ. Evaluación de la conciliación de medicamentos en un servicio de Medicina Interna. Comunicación póster. 57 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. 2012.
22. Pascual Martínez O, Real Campaña JM, De La Llama Celis N, Navarro Aznárez H, Larrodé Leciñena I, Uriarte Pinto M. Evaluación de la conciliación de la medicación en una unidad de Traumatología. *Farm Hosp* 2013; 37(Supl 1):219-20.
23. Zoni AC, Durán García ME, Jiménez Muñoz AB, Salomón Pérez R, Martín P, Herranz Alonso A. The impact of medication reconciliation program at admission in an internal medicine department. *Eur J Intern Med* 2012; 23:696-700.
24. Pellicer Corbí M, Lebrero García A, Bona López C, Santolaya Perrín R, Ortiz Campos M, Matoses Asensio SM. Conciliación de la medicación al ingreso mediante visor Horus® versus entrevista clínica. Análisis de discrepancias. *Farm Hosp* 2014; 38(Supl 1):19-20.
25. Unroe KT, Pfeifferberger T, Riegelhaupt S, Jastrzembski J, Lokhnygina Y, Colón-Emeric C. Inpatient medication reconciliation at admission and discharge: A retrospective cohort study of age and other risk factors for medication discrepancies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:115-26.



ORIGINALES

Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles

Ángela Usarralde-Pérez¹, Piedad Toro-Chico¹ y Montserrat Pérez-Encinas¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. Spain.

Resumen

Objetivo: Establecer unos plazos de validez de los viales abiertos y/o reconstituidos y de las mezclas citostáticas según su estabilidad fisicoquímica, el nivel de riesgo y los requisitos de preparación asignados por la matriz de riesgo de la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Método: Se elaboró una tabla de estabilidades con los medicamentos citostáticos. Los datos de estabilidad fisicoquímica se obtuvieron de fichas técnicas y revisiones bibliográficas. El nivel de riesgo fue asignado por la matriz de riesgo en función de los requisitos de cada preparación. Cuando la estabilidad fisicoquímica era igual o superior a la indicada por la matriz, se asumieron los plazos de validez de la matriz; en caso contrario, los plazos de validez coincidieron con el periodo máximo de estabilidad fisicoquímica.

Resultados: Se revisaron 61 fármacos. Se asumió el plazo de validez físico-química en el 45,9% de los viales abiertos/reconstituidos y en el 50,8% de las mezclas citostáticas, y el indicado por la matriz de riesgo en el resto, respectivamente. Según la matriz, el nivel de riesgo fue medio en todos los medicamentos citostáticos salvo en uno, que resultó de riesgo alto. Ningún medicamento resultó de riesgo bajo.

Conclusiones: Para asignar el plazo de validez de los viales abiertos/reconstituidos y de las mezclas citostáticas no solo es necesario tener en cuenta los datos de estabilidad físico-química

Update of the stability of drugs cytostatic drugs by applying the methodology of the matrix of risk for the manufacture of sterile drugs

Abstract

Objective: To establish limits of validity to opened or reconstituted vials and cytostatic mixtures according to their physico-chemical stability and the level of risk and preparation requirements. The level of risk and preparation requirements were assigned by the risk matrix the Guide of Good Practice of Preparation of Drugs in Hospital Pharmacy Services.

Method: A table of stabilities of cytostatic drugs was developed. Physicochemical stability data were obtained from data sheets and literature reviews. The level of risk was assigned by the matrix of risk depending on the requirements of each preparation. When the physico-chemical stability was equal to or higher than indicated by the matrix, it is assumed the terms of validity of the matrix; otherwise, validity periods coincided with the peak period of physicochemical stability.

Results: 61 drugs were reviewed. It was assumed the chemical term of validity in 45.9% of opened/reconstituted vials and 50.8% of cytostatic mixtures, and indicated by the risk in the rest array, respectively. According to the matrix, the level of risk was medium in most of cytostatic drugs. Only one preparation was high risk. No preparation obtained low-risk.

Conclusions: To assign the term of validity of opened/reconstituted vials and cytostatic mixtures not only it is necessary to consider physical and chemical stability. The level of risk and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ausarralde@fhacorcon.es (Ángela Usarralde-Pérez).

Recibido el 24 de noviembre de 2015; aceptado el 17 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10410



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.

ca, sino también el nivel de riesgo y los requisitos de preparación, permitiendo unos plazos de validez más adecuados.

PALABRAS CLAVE

Estabilidad; Medicamento citotóxico; Matriz de riesgo; Preparación de medicamentos

Farm Hosp. 2016;40(4):260-271

Aportación a la literatura científica

El presente artículo proporciona datos de estabilidad de medicamentos citostáticos teniendo en cuenta tanto la información de la estabilidad físico-química, así como el nivel de riesgo y requisitos de cada preparación.

Gracias a la matriz de riesgo de la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria, se obtienen plazos de validez que permiten adecuar los tiempos según los requerimientos de cada medicamento.

Introducción

La estabilidad de los medicamentos en la práctica clínica es un área de interés por su repercusión en la centralización de la elaboración de mezclas parenterales en los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) para obtener la máxima seguridad y eficiencia^{1,2}.

Gran parte de los medicamentos estériles comercializados por la Industria farmacéutica para administración parenteral necesitan ser manipulados y acondicionados previamente antes de su administración al paciente³. La preparación de medicamentos estériles, que comprende los procedimientos de reconstitución, dosificación, mezclado, dilución, identificación y acondicionamiento, debe realizarse de conformidad con un sistema apropiado de garantía de calidad, como se indica en las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (GMPs), aplicando la gestión de riesgos para la calidad⁴. Las guías de buenas prácticas internacionales^{2,5,6} señalan que la preparación de medicamentos estériles en los SFH se debe realizar en cabinas de flujo laminar dentro de zonas limpias controladas cumpliendo criterios de higiene, indumentaria del personal, y con los controles de calidad y microbiológicos previamente definidos. El farmacéutico de hospital es el responsable directo de que, durante todo el proceso de preparación, se garantice que se cumplen los requerimientos de calidad, teniendo en cuenta los riesgos asociados al medicamento, al área de elaboración y al paciente. La conservación adecuada de los medicamentos es un requisito imprescindible para que éstos mantengan sus propiedades físico-químicas y farmacológicas especialmente en aquellos que necesitan condiciones especiales de almacenamiento^{7,8}. La principal finalidad es mantener la eficacia y mejorar la seguridad de los medicamentos, ya que fuera de las

preparation requirements are also important, allowing more adequate validity periods.

KEYWORDS

Stability; Cytotoxic drug; Risk matrix; Drug preparation

Farm Hosp. 2016;40(4):260-271

condiciones adecuadas de conservación, pueden sufrir disminución de su potencia y de su seguridad debido a la toxicidad de los posibles productos de degradación^{9,10}.

En el campo de la Oncología y de la Hematología Oncológica, en los últimos años, se han registrado e incorporado a la práctica clínica un gran número de medicamentos citostáticos de alto impacto económico con datos de estabilidad limitados por diversas razones¹. Frecuentemente, los datos de estabilidad resultan contradictorios o insuficientes, y aunque los nuevos citostáticos se acompañan de información al respecto, no sucede lo mismo con los que llevan muchos años en el mercado. Además, la Industria Farmacéutica no suele ampliar los estudios de estabilidad tras la comercialización del medicamento, estando sólo disponibles los exigidos para su autorización y registro (la mayoría de los laboratorios farmacéuticos no proporcionan datos de estabilidad superiores a 24 horas según lo indicado en sus fichas técnicas, limitando la estabilidad experimental o el plazo de estudio por motivos de posible contaminación microbiológica)¹¹. A esto se añade la dificultad que supone el llevar a cabo estudios de estabilidad en el propio servicio de farmacia por las necesidades de utillaje y puesta a punto de técnicas analíticas.

La Guía de Buenas Prácticas de Preparación (GBPP) de medicamentos en los SFH¹² propone una matriz de riesgo para preparaciones estériles con el fin de determinar el nivel de calidad en el proceso de preparación. El nivel de riesgo obtenido por la matriz de riesgo condiciona tanto los requerimientos de la zona de elaboración como los plazos de validez y las condiciones de conservación del preparado¹³.

El objetivo de este estudio es establecer unos plazos de validez a los viales abiertos y/o reconstituidos y a las mezclas citostáticas según su estabilidad fisicoquímica y el nivel de riesgo y requisitos de preparación, asignados por la matriz de riesgo de la GBPP.

Métodos

El estudio de medicamentos se ha llevado a cabo en el SFH de un hospital general de 400 camas. Actualmente, todas las preparaciones citostáticas se elaboran en la sala limpia dotada de cabina de seguridad biológica tipo II B, en ambiente controlado, y con el equipo de protección individual adecuado. De esta manera, se evita, en la medida de lo posible, la manipulación de medicamentos

citostáticos en las unidades de enfermería del hospital de día o de la planta de hospitalización. La preparación de medicamentos citostáticos incluye operaciones de reconstitución de viales, transferencias del medicamento al vehículo compatible, mezclas de medicamentos en un mismo vehículo, etiquetado de las preparaciones y acondicionamiento de las mismas.

Para establecer los plazos de validez adecuados, se ha tenido en cuenta la estabilidad fisicoquímica y el nivel de riesgo y requisitos de cada preparación, asignados por la matriz de riesgo definida según la GBPP. De cada fármaco se han recogido los siguientes datos sobre una tabla: principio activo, descripción de la especialidad farmacéutica, reconstitución del vial, vehículo compatible con la mezcla citostática y concentración, datos de estabilidad fisicoquímica (tanto del vial abierto/recons-

tituido como de la mezcla), combinación de letras obtenidas de la matriz de riesgo, nivel de riesgo asignado por la matriz y requisitos de conservación según matriz. El tiempo máximo de uso para poder reutilizar una fracción sobrante de un vial depende de su estabilidad físico-química y su estabilidad microbiológica que se asigna a través del análisis de riesgo determinado por la matriz de riesgo¹².

Para la obtención de los datos de estabilidad físico-química, se ha revisado información disponible en Stabilis®, Pubmed®, Lexicomp® y fichas técnicas.

Según la matriz de riesgo para preparados estériles¹² (Tabla 1), los criterios de decisión para la evaluación de riesgos se agrupan en 6 categorías: proceso de preparación, vía de administración, perfil de seguridad, unidades preparadas, susceptibilidad de contaminación micro-

Tabla 1. Matriz de riesgo para preparados estériles

| Proceso de preparación | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de más de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran más de 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/administración • Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). Se incluyen las mezclas individualizadas que requieran cálculos para determinar dosis en el paciente (mg/m², dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h) • Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O₂), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 20 minutos | C |
| <ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). • Preparados sensibles a la luz o temperatura. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura 10-20 minutos. | B |
| <ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de 2 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 1 ó 2 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas que no requieren cálculos para su preparación. • Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura menos de 10 minutos | A |
| Vía de administración de la preparación | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Intratecal. | D |
| <ul style="list-style-type: none"> • Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural. | C |
| <ul style="list-style-type: none"> • Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleurales, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada. | B |
| <ul style="list-style-type: none"> • Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica. | A |
| Perfil de seguridad del medicamento | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente letales en caso de sobredosis. • Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso | C |
| <ul style="list-style-type: none"> • Estrecho margen terapéutico. • Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración. • Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos). | B |
| <ul style="list-style-type: none"> • Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración). | A |

Tabla 1. Matriz de riesgo para preparados estériles (Cont.)

| Cantidad de unidades preparadas | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| • Más de 25 unidades/lote. | C |
| • Entre 25 y 3 unidades/lote. | B |
| • 1 ó 2 unidades. | A |
| Susceptibilidad contaminación microbiológica | |
| • Transferencia de productos mediante sistemas abiertos . | D |
| • Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la preparación. | |
| • Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8h. | C |
| • Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto) | |
| • Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas. | B |
| • Preparaciones cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos). | |
| • Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto). | |
| • Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado). | A |
| • Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación. | |
| • Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas. | |
| Distribución de la preparación | |
| • Uso exclusivo para otros hospitales. | C |
| • Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales). | B |
| • Uso exclusivo para el hospital que lo prepara. | A |

biológica y distribución de la preparación. A cada criterio de decisión, la matriz asigna un factor alfabético de graduación que va desde la A hasta la D, obteniéndose una combinación de 6 letras que lleva a la clasificación del riesgo en tres niveles: alto, medio y bajo (Tabla 2).

El nivel de riesgo obtenido por la matriz de riesgo establece las condiciones de la zona de preparación, conservación y los plazos de validez de la preparación (Tabla 2). En el caso de preparaciones estériles, realizadas en entorno controlado y de riesgo bajo, se recomienda asignar un plazo de validez de 14 días en frigorífico o 48 horas a temperatura ambiente; a las de riesgo medio, 9 días en frigorífico o 30 horas a temperatura ambiente; y a las de riesgo alto, 3 días en frigorífico o 24 horas a temperatura ambiente. Para asegurar la correcta conservación de los viales manipulados y mezclas preparadas que requieren almacenamiento en frigorífico, se dispone de un frigorífico destinado a tal fin en la propia sala de la cabina.

Asumiendo una monitorización regular del entorno y del proceso como parte esencial de la garantía de calidad de los productos de preparación estéril, la monitorización microbiológica tiene un papel muy importante en ausencia de controles sobre el producto terminado¹². Para garantizar la calidad del entorno, se llevan a cabo controles microbiológicos periódicos del aire de las cabinas de flujo laminar. Para validar la técnica del proceso aséptico se realiza periódicamente un procedimiento

adaptado del capítulo Media-Fill Test de la USP797 para preparaciones con riesgo medio¹³.

En el presente estudio, se han asumido los plazos de validez de la matriz siempre que la estabilidad fisicoquímica sea igual o superior a la indicada por la matriz; en caso contrario, los plazos de validez han coincidido con el periodo máximo de estabilidad fisicoquímica de la preparación. En aquellos casos en los que no se ha encontrado información de estabilidad fisicoquímica, puesto que el medicamento se encontraba en solución, el plazo de validez ha sido determinado únicamente por la matriz.

Resultados

Se ha analizado el plazo de validez de 61 medicamentos citostáticos. Los datos recogidos de cada medicamento figuran en la Tabla 3-Guía estabilidades citostáticos. En las dos últimas columnas, se detallan las recomendaciones de estabilidad, tanto de los viales abiertos/reconstituídos como de las mezclas, que se van a adoptar en nuestro hospital.

Se ha asumido el plazo de validez físico-químico en el 45,9% de los viales abiertos/reconstituídos y el 50,8% de las mezclas citostáticas, y el indicado por la matriz de riesgo en el 54,1% y el 49,2%, respectivamente.

De los 61 medicamentos, 19 de sus viales (aflibercept, carboplatino, cisplatino, cladribina, doxorubicina, epiru-

Tabla 2. Nivel de riesgo y requisitos de la preparación/conservación

| Nivel de riesgo | Requisitos de preparación | Requisitos de conservación |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una preparación de riesgo alto | Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca) | <ul style="list-style-type: none"> • 24 horas / temperatura ambiente • 3 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días / congelador (\leq -20 °C) • 90 días / liofilizado |
| Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una preparación de riesgo medio . | Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca) | <ul style="list-style-type: none"> • 30 horas / temperatura ambiente • 9 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días en congelador (\leq -20 °C) • 90 días liofilizado |
| Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una preparación de riesgo bajo . | Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca) | <ul style="list-style-type: none"> • 48 horas / temperatura ambiente • 14 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días / congelador (\leq -20°C) • 90 días liofilizado |
| | Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar sin ambiente controlado. | <ul style="list-style-type: none"> • 12 horas / temperatura ambiente • 24 horas / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 7 días / congelador (\leq -20°C) |
| | Unidad de enfermería en planta, sin ambiente controlado. | <ul style="list-style-type: none"> • 1 hora / temperatura ambiente, • 1 hora / frigorífico (2 °C – 8 °C) • No congelar |

bicina, fludarabina, fluorouracilo, folinato, gemcitabina, irinotecan, metotrexato, oxaliplatino, pertuzumab, rituximab, topotecán, vincristina, vinflunina y vinorelbina), todos ellos en solución, han sido determinados únicamente por matriz debido a la falta de información de estabilidad físico-química.

Según la matriz de riesgo, se ha obtenido un nivel de riesgo medio en el 98,4% de los medicamentos, asignándoles el periodo de validez de la matriz a los casos de los viales y las mezclas de bevacizumab, bortezomib, cabazitaxel, cisplatino, citarabina, cladribina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, eribulina, etopósido, gemcitabina, irinotecán, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, panitumumab, pemetrexed, pentostatina, topotecán, vindesina y vinorelbina. La única preparación de riesgo alto ha sido citarabina liposomal (intratecal), a la que se le ha asignado la estabilidad fisicoquímica disponible. No se ha obtenido ninguna preparación de riesgo bajo.

Discusión

La preparación de medicamentos citostáticos es una actividad fundamental en los SFH, especialmente por su complejidad y riesgo de manipulación. El objetivo principal debe ser asegurar la máxima eficacia para el paciente, haciendo primar tanto su seguridad como la del manipulador. Asimismo, no hay que olvidar la importancia que conlleva la centralización de la preparación de medicamentos citostáticos, ya que nos permite optimizar los recursos disponibles.

Con el fin de garantizar la correcta conservación de los medicamentos citostáticos, se han establecido unos plazos de validez basados en la estabilidad físico-química

ca y en la matriz de riesgo de la GBPP¹². Para asignar el plazo de validez de los viales abiertos/reconstituidos y mezclas citostáticas, habitualmente se recurre a las fichas técnicas y a revisiones bibliográficas que sólo tienen en cuenta datos de estabilidad físico-química, por lo que el uso de la matriz de riesgo de la GBPP permite llevar a cabo una evaluación más exhaustiva¹⁴.

La mayor parte de los estudios de estabilidad de medicamentos citostáticos^{15,16} asumen que los procesos de preparación de medicamentos intravenosos se realizan en ambiente controlado y validado que garantiza la esterilidad del proceso. Sin embargo, preservar la esterilidad hasta el momento de la administración al paciente es difícil, puesto que también hay que considerar otros requisitos como las condiciones de conservación de la preparación¹⁶. Así, el presente estudio pretende asignar unos plazos de validez teniendo en cuenta tanto los estudios de estabilidad como el nivel de riesgo y requisitos de cada preparación.

Entre las ventajas que nos ofrece la aplicación de la matriz de riesgo encontramos poder asignar periodos de validez a los viales, en solución, abiertos y que en muchos casos no disponen de estudios de estabilidad, puesto que la estabilidad físico-química está garantizada hasta su fecha de caducidad. Por otro lado, tanto los viales liofilizados/concentrados que necesitan ser manipulados previamente antes de su dosificación, como las mezclas citostáticas, en ocasiones, tienen estudios de estabilidad físico-química que permitirían seguir usándose durante un amplio intervalo de tiempo (p. ej.: la mezcla de rituximab en suero fisiológico a 1 mg/ml es estable según estudios físico-químicos hasta 3 meses en nevera¹⁷). Así, la matriz de riesgo nos permite adaptar este intervalo a un periodo de validez acorde con el nivel de

Tabla 3. Guía estabildades citostáticos

| Nombre principio activo | Fármaco | Mezcla | | Estabilidad físico-química | | Matriz de riesgo | | Periodo de validez del vial abierto/reconstituido | Periodo de validez de la dilución | |
|-------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| | | Vehículo | Concentración | Vial abierto/reconstituido | Mezcla | Combinación letras | Nivel de riesgo | | | |
| | Descripción | Reconstitución del vial | | | | | Requisitos de conservación | | | |
| Aflibercept | Zaltrap 100mg/4mL vial, Zaltrap 200mg/8mL vial | NP | SF, SG5% 250mL | 0,6-8 mg/mL | No estudiada | 24h en nev (8h a TA) ¹ | CCAAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24h en nev (8h a TA) |
| Asparaginasa | Kidrolase 10.000 UI vial | API 2,5mL vía IV; 5mL prueba ID | SF, SG5% 50-250mL | No esp | 24h en nev ² | 7 d en nev (8h a TA) ^{2,3,4} | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 7 d en nev (8h a TA) |
| Azacitidina | Vidaza 100mg vial | API 4mL vía SC | NP | 25 mg/mL vía SC | 48 h en nev (reconstituido con agua fría) ⁵ | 48h en nev ⁵ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 48 h en nev |
| Bendamustina | Levact 25mg vial, Levact 100mg vial | API (25mg con 10mL; 100mg con 40mL) | SF 500mL | 0,3-0,6 mg/mL | 8h en nev ⁶ | 48h en nev (3,5h a TA) ¹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 48h en nev (3,5h a TA) |
| Bevacizumab | Avastin 100mg/4mL vial, Avastin 400mg/16mL vial | NP | SF 100-250mL | 2-16 mg/mL | 90 d en nev ^{7,8} | 3 meses en nev o TA ⁷ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30 h a TA) |
| Bleomicina | Bleomicina Mylan 15.000 UI vial | SF 1-5mL vía IM o SC; 5-10mL vía IV o intrapleural | SF 50-100mL perfusión IV o intrapleural | 0,75 mg/mL | 24 h en nev o TA ¹⁰ | 7 d en nev ⁹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24 h en nev o TA |
| Bortezomib | Velcade 3,5mg vial | SF 1,4mL vía SC; 3,5mL vía IV | NP | 2,5 mg/mL (SC) | 30 d en nev ^{11,12} | 23 d en nev (33 d a TA) ^{11,12} | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30 h a TA) |
| Brentuximab vedotin | Adcetris 50mg vial | API 10,5mL | SF, SG5% 100-250mL | 0,4-1,2 mg/mL | 24h en nev ¹ | 24h en nev ¹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24h en nev |
| Cabazitaxel | Jevtana 60mg/1,5mL vial | 5,67mL disolvente propio | SF, SG5% 250-500 mL | 0,10-0,26 mg/ml | 28 d en nev o TA ¹³ | 28 d en nev o TA ¹³ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30 h a TA) |
| Carboplatino | Carboplatino Accord 450mg/45mL vial | NP | SG5% 250-500mL | >0,5 mg/mL | No estudiada | 30h en nev (24h a TA) ¹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 30h en nev (24 h a TA) |
| Carmustina | BCNU 100mg vial | Disolvente propio 3mL + API 27mL | SF, SG5% 250-500mL | 0,1-1 mg/mL | 24h en nev ¹ | 48h en nev (4h a TA) ¹⁴ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 48h en nev (4 h a TA) |
| Cetuximab | Erbitux 100mg/20mL vial | NP | NP | 5 mg/mL | 1095 d en nev (72 h a TA) ¹ | NP | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30 h a TA) |
| Ciclofosfamida | Genoxal 1g vial | API 50mL | SF, SG5% 100-500mL | 1 mg/mL | 7 d en nev (4 d a TA) ¹⁵ | 7 d en nev (7 d a TA) ¹⁵ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 7 d en nev (30 h a TA) |

Tabla 3. Guía estabildades citostáticos (Cont.)

| Nombre principio activo | Fármaco | Descripción | Reconstitución del vial | Mezcla | | Estabilidad físico-química | | Matriz de riesgo | | | Periodo de validez del vial abierto/reconstituido | Periodo de validez de la dilución |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | Vehículo | Concentración | Vial abierto/reconstituido | Mezcla | Combinación letras | Nivel de riesgo | Requisitos de conservación | | |
| Cisplatino | Cisplatino Pfizer 100mg/100mL vial | | NP | SF 250-500mL | 0,5-0,9 mg/mL | No estudiada | 28 d a TA ¹⁶ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 30h a TA | 30h a TA |
| Citarabina | Citarabina Pfizer 100mg vial, Citarabina Pfizer 500mg vial | | API (100mg con 5mL, 500mg con 10mL); SF 100mg con 2mL via II' | SF, SG5% 100-500mL | 0,1-20 mg/mL | 28 d en nev (o TA) ¹ | 28 d en nev (o TA) ¹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) |
| Citarabina liposomal | Depocyte 50mg/5mL suspensión vial | | NP | NP | 10 mg/mL | 4 h en nev ¹ | 4 h en nev ¹ | CDCAAAA | Alto | 3 d en nev (24 h a TA) | 4 h en nev | 4 h en nev |
| Cladribina sc | Litak 10mg/5mL vial | | NP | NP | 2 mg/mL | 24 h en nev ¹ | 24 h en nev ¹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24 h en nev | 24 h en nev |
| Cladribina iv | Leustatin 10mg/10mL vial | | NP | SF 100-500mL | 0,016 mg/mL | No estudiada | 30 d en nev o TA ¹⁷ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev | 9 d en nev (30h a TA) |
| Dacarbazina | Dacarbazina Medac 500mg vial | | API 50mL | SF, SG5% 250-500mL | 0,64 mg/mL | 48h en nev o TA ¹⁸ | 48h en nev o TA ¹⁸ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 48 h en nev (30 h a TA) | 48 h en nev (30 h a TA) |
| Daunorrubicina | Daunorrubicina 20mg vial | | SF 10mL | SF, SG5% 50-250mL | 0,1 mg/mL | 48 h en nev (24 h a TA) ¹⁹ | 43 d en nev o TA ¹⁹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 48 h en nev (24 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) |
| Docetaxel | Taxotere 160mg/8mL vial | | NP | SF, SG5% 250mL | 0,24-1 mg/mL | 28 d en nev o TA ^{20,21} | 28 d en nev o TA ^{20,21} | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) |
| Doxorrubicina + dc bead | Farmiblastina 50mg | | API 2mL | NP | NP | 14 d en nev ²² | 14 d en nev ²² | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev | 9 d en nev |
| Doxorrubicina | Farmiblastina 50mg/25mL vial | | NP | SF, SG5% 100-250mL perfusión IV | No esp | No estudiada | 28 d en nev (4 d a TA) ¹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev | 9 d en nev (30h a TA) |
| Doxorrubicina liposomal | Myocet 50mg vial | | SF 20mL | SF, SG5% 100mL | 0,4-1,2 mg/mL | 5 d en nev (8h a TA) ¹ | 5 d en nev (8h a TA) ¹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 5 d en nev (8h a TA) | 5 d en nev (8h a TA) |
| Doxorrubicina liposomal pegilada | Caelyx 20mg/10mL vial | | NP | SG5% 250-500 mL | 0,18-0,36 mg/mL | 24h en nev ¹ | 24h en nev ¹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24h en nev | 24h en nev |
| Epirubicina | Epirubicina Accord 50mg/25mL vial | | NP | SF, SG5% 50-250mL | 0,1 mg/mL | No estudiada | 43 d en nev o TA ¹⁹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev | 9 d en nev (30h a TA) |
| Eribulina | Halaven 0,88mg/2mL vial | | NP | SF 50-100 mL | 0,015-0,205 mg/mL | 28 d en nev o TA ²⁴ | 14 d en nev o TA ^{23,24} | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) |

Tabla 3. Guía estabildades citostáticos (Cont.)

| Nombre principio activo | Fármaco | Descripción | Reconstitución del vial | Mezcla | | Estabilidad físico-química | | Matriz de riesgo | | Periodo de validez del vial abierto/reconstituido | Periodo de validez de la dilución |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| | | | | Vehículo | Concentración | Vial abierto/reconstituido | Mezcla | Combinación letras | Nivel de riesgo | | |
| Etopósido | Etopósido Teva 100mg/5mL vial | | NP | SF, SG5% 250mL si dosis 50-100mg; 500mL si dosis 100-200mg | 0,2 mg/mL | 72h a TA ¹ | 120h a TA ¹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 30h a TA |
| Fludarabina | Fludarabina Teva 50mg/2mL vial | | NP | SF, SG5% 50-100mL | 0,3-6 mg/mL | No estudiada | 5 d en nev ¹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 5 d en nev |
| Fluorouracilo | Fluorouracilo Accord 5000mg/100mL vial | | NP | SF, SG5% 50-250 mL | 25-50 mg/mL | No estudiada | 21 d a TA y T ^a corporal ²⁵ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 21 d a TA y Temperatura corporal |
| Folinato cálcico | Folinato cálcico Teva 300mg/30mL vial | | NP | SF, SG5% 250mL | No esp | No estudiada | 72 h a <25°C ¹ | CCAAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 30 h a <25°C |
| Foscarnet | Foscavir 6g/250mL vial | | NP | SF o SG5% 1:1 | 12 mg/mL (vía periférica) | 7 d a TA ¹ | 7 d a TA ¹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 7 d a TA |
| Fotemustina | Mustoforan 208mg vial | | Disolvente propio 4mL | SG5% 250-400mL | 0,5-4 mg/mL | 72h en nev (8h a TA) ¹ | 72h en nev (8h a TA) --> 0,5-2mg/mL 4h a TA --> 2-4 mg/mL ¹ | CCAAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 72h en nev (8h a TA) --> 0,5-2mg/mL 4h a TA --> 2-4 mg/mL |
| Ganciclovir | Cymevene 500mg vial | | API 10mL | SF, SG5% 100mL | 0,28-7 mg/mL | 12 h a TA ₁ | 80 d en nev (7 d a TA) ²⁶ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) |
| Gemcitabina | Gemcitabina Hospira 1g/36,3mL vial, Gemcitabina Hospira 2g/52,6mL vial | | NP | SF 250mL si dosis <2g; 500mL si dosis >2g | 0,1-10 mg/mL | No estudiada | 35 d en nev (7 d a TA) ² | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) |
| Gemtuzumab ozogamicina | Mylotarg 5mg vial | | API 5mL | SF 100mL | No esp | 2h en nev o TA ¹ | 16h a TA ¹ | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 16h a TA |
| Idarrubicina | Zavedos 5mg vial, Zavedos 10mg vial | | API (5mg con 5mL, 10mg con 10mL) | SF, SG5% 50-100 mL | 0,01-0,1 mg/mL | 7 d en nev (3 d a TA) ² | 28 d a en nev o TA (si C=0,1mg/mL). 3 d a TA (si C=0,01) ² | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev o 30h TA (si C=0,1mg/mL). 30 h a TA (si C=0,01) |
| Ifosfamida | Tronoxal 1g vial | | API 25mL | SF, SG5% 250-500mL | 0,6-16 mg/mL | 48 h en nev (24 h a TA) ¹ | 6 semanas en nev (7 d a TA) ² | CCCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30 h a TA) |

Tabla 3. Guía estabildades citostáticos (Cont.)

| Nombre principio activo | Fármaco | Reconstitución del vial | | | Mezcla | | Estabilidad físico-química | | | Matriz de riesgo | | | Periodo de validez del vial abierto/reconstituido | Periodo de validez de la dilución |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|--|--|---------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | Descripción | Reconstitución del vial | Vehículo | Concentración | Vial abierto/reconstituido | Mezcla | Combinación letras | Nivel de riesgo | Requisitos de conservación | | | | |
| Ipilimumab | Yervoy 200mg/40mL vial, yervoy 50mg/10mL vial | NP | SF, SG5% | 1-4 mg/mL | 24 h a TA o nev ¹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24 h a TA o nev | 24 h a TA ó nev | | | | |
| Irinotecán | Irinotecán Actavis 500mg/25mL vial | NP | SF, SG5% 250-500mL | 0,4-28 mg/mL | No estudiada | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 30h a TA | 9 d en nev (30h a TA) | | | | |
| Mesna | Uromitexan 200mg/2mL ampolla | NP | SF, SG5% 20mg/mL | 4-8 mg/mL | Uso inmediato | CCAAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | Uso inmediato | 9 d en nev (30 h a TA) | | | | |
| Metotrexato | Metotrexato Pfizer 50mg/2mL vial, Metotrexato Wyeth 500mg/20mL vial, Metotrexato Wyeth 1000mg/40mL vial | NP | SF, SG5% 50-1000mL | 0,225-24 mg/mL | No estudiada | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) | 9 d en nev (24h a TA) | | | | |
| Mitomicina-c | Mitomycin-C 40mg vial | API 40mL | NP | 1 mg/mL | 24 h a TA ¹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24h a TA | 30 h a TA | | | | |
| Mitoxantrona | Novantrone 20mg/10mL vial | NP | SF, SG5% 50-100mL | No esp | 7 d a TA ¹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 30h a TA | 30 h a TA | | | | |
| Oxaliplatino | Oxaliplatino Accord 200mg/40mL vial | NP | SG5% 250-500mL | 0,2-2 mg/mL | No estudiada | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 30h a TA | 48h en nev (24h a TA) | | | | |
| Pacitaxel | Pacitaxel Actavis 300mg/50mL vial | NP | SF, SG5% 250-500mL | 0,3-1,2 mg/mL | 28 d a TA ¹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 30 h TA | 30 h a TA | | | | |
| Pacitaxel-nab albúmina | Abraxane 100mg vial | SF 20mL | NP | 5 mg/mL | 8 h en nev ¹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 8h en nev | 8 h hasta 25°C | | | | |
| Panitumumab | Vectibix 100mg/5mL vial, Vectibix 400mg/20mL vial | NP | SF 100mL si dosis <1g; 250mL si dosis >1g | 2,5 mg/mL | 14 d en nev ²⁹ | CCAAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev | 9 d en nev | | | | |
| Pemetrexed | Alimta 100mg vial, Alimta 500mg vial | SF (100mg con 4,2mL, 500mg con 20mL) | SF 100mL | 5 mg/mL | 28 d en nev (48h a TA) ^{30,31} | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) | 9 d en nev | | | | |
| Pentamidina isetonato | Pentacarinat 300mg vial | API 3mL | SF, SG5% 250mL | 1-2 mg/mL | 24h en nev ¹ | CCCAAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24h en nev | 48h a TA | | | | |

Tabla 3. Guía estabilidades citostáticos (Cont.)

| Nombre principio activo | Fármaco | Descripción | Reconstitución del vial | Mezcla | | Estabilidad físico-química | | Matriz de riesgo | | Periodo de validez del vial abierto/reconstituido | Periodo de validez de la dilución |
|-------------------------|----------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|--------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| | | | | Vehículo | Concentración | Vial abierto/reconstituido | Mezcla | Combinación letras | Nivel de riesgo | | |
| Pertuzumab | Perjeta 420mg/14mL vial | | NP | SF 250ml | 1,68-3,36 mg/mL | No estudiada | 24h a TA ¹ | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24h a TA |
| Raltitrexed | Tomudex 2mg vial | | API 4mL | SF, SG5% 50-250mL | No esp | 24h en nev ¹ | 24h en nev ¹ | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24h en nev |
| Rituximab | Mabthera 100mg/10mL vial, Mabthera 500mg/50mL vial | | NP | SF, SG5% 250-500mL | 1 mg/mL | No estudiada | Si SF 1 mg/mL: 3 meses en nev (12 h a TA). Si G5% 1-4 mg/mL: 24 h en nev + 12 h a TA ^{1,33,34} | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | Si SF: 9 d en nev (6 12 h a TA). Si G5%: 24 h en nev + 12 h a TA |
| Temsirolimus | Torisel 30mg vial | | Disolvente propio 1,8mL | SF 250mL | 0,1 mg/mL | 24 h a <25°C ¹ | 4 d en nev (3 d a TA) ³⁵ | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 4 d en nev (30 h a TA) |
| Topotecán | Topotecán Hospira 4mg/4mL vial | | NP | SF, SG5% 100-250mL | 0,01-0,05 mg/mL | No estudiada | 28 d en nev o TA ³⁶ | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30 h a TA) |
| Trastuzumab | Herceptin 150mg vial | | API 7,2mL | SF 250mL | 0,4-4 mg/mL | 48h en nev ¹ | 28 d en nev o TA ^{37,38} | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) |
| Trastuzumab-emtansina | Kadcyla 100mg vial, Kadcyla 160mg vial | | API (100mg con 5mL, 160mg con 8mL) | SF 250mL | No esp | 24h en nev ¹ | 24h en nev ¹ | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 24h en nev |
| Vinblastina | Vinblastina Stada 10mg vial | | SF 10mL | SF, SG5% 50-100mL | 0,02-1 mg/mL | 28 d en nev o TA ² | 21 d en nev o TA (0,02mg/mL); 7 d en nev (0,1mg/mL) ó 30 d a TA (1mg/mL) ² | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 7 d en nev (30h a TA) |
| Vincristina | Vincristina Teva 2mg/2mL vial | | NP | SF, SG5% 50-100mL | 0,02 mg/mL | No estudiada | 7 d en nev o TA ² | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 7 d en nev (30h a TA) |
| Vinflunina | Javlor 50mg/2mL vial, Javlor 250mg/10mL vial | | NP | SF, SG5% 250mL | No esp | No estudiada | 6 d en nev (24 h a TA) ¹ | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 6 d en nev (24 h a TA) |
| Vinorelbina | Vinorelbina Actavis 50mg/5mL vial | | NP | SF, SG5% 50-250 mL | 0,5-3 mg/mL | No estudiada | 28 d en nev o TA ¹ | CCCCAA | Medio | 9 d en nev (30 h a TA) | 9 d en nev (30h a TA) |

API: agua para inyección; D: días; H: horas; Nev: nevera (+2°C hasta +8°C); No esp: no especificado; NP: no procede; SF: suero fisiológico; SG: suero glucosado; TA: temperatura ambiente (+15°C hasta +25°C).

riesgo y requisitos de la preparación, teniendo en cuenta criterios como la susceptibilidad de contaminación microbiológica, que no está contemplada en los estudios físico-químicos.

Entre las limitaciones encontradas durante el estudio se encuentra la insuficiente disponibilidad de datos de estabilidad físico-química, ya que en algunos casos sólo se dispone de los datos exigidos para la comercialización del medicamento, limitando los tiempos de estabilidad a 24 horas¹¹. Es importante que los laboratorios farmacéuticos realicen estudios de estabilidad físico-química y microbiológica, y que los resultados se incluyan en la ficha técnica, para así disponer de información más accesible y fiable, puesto que la carencia de estudios de estabilidad microbiológica por parte de los laboratorios, ha hecho necesario aplicar la metodología de la matriz de riesgo en nuestro SFH.

En conclusión, con el presente estudio se facilita información sobre el período de validez y conservación de los viales abiertos/reconstituidos y mezclas citostáticas disponibles en nuestro servicio, minimizando de esta forma problemas y consultas ocasionadas. Gracias a la aplicación de la matriz de riesgo, aseguramos unas condiciones de conservación y unos periodos de validez más adecuados, contribuyendo de ésta forma a la gestión de calidad del hospital.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Barrueco N, Escobar Rodríguez I, García Díaz B, Gil Alegre ME, López Lunar E, Ventura Valares MG. Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica. De la seguridad a la eficiencia. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2013 [citado 17/09/2015];37(3):175-7. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/132_01.pdf
- Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution CM/Res-AP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [monografía en Internet]. Strasbourg: Council of Europe; 2011 [citado 17/09/2015]. Disponible en: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&>
- Beaney AM, Goode J. A risk assessment of the ward-based preparation of parenteral medicines. *Hospital Pharmacy Europe*. 2003; 10(7): 306-8
- European Commission, Committee for Human Medicinal Products. EudraLex-Volume 4. Good Manufacturing practice (GMP) Guidelines. Part III, GMP Related Documents. Quality Risk Management (Q9 ICH) [monografía en Internet]. London: European Medicines Agency; 2015 [citado 17/09/2015] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf
- Pharmaceutical inspection convention. Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 013-3 [monografía en Internet]. Geneva: Pharmaceutical Inspection Convention; 2008 [citado 17/09/2015]. Disponible en: http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf
- American Society of Health-System Pharmacists. The ASHP Discussion Guide on USP Chapter 797 for compounding sterile preparations. Summary of revisions to USP chapter 797 [monografía en Internet]. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2008 [citado 17/09/2015]. Disponible en: <http://www.ashp.org/doclibrary/policy/compounding/discguide797-2008.pdf>
- Sánchez-Quiles I, Nájera-Pérez MD, Espuny-Miró A, Titos-Arcos JC. Revisión de la estabilidad de los medicamentos fotosensibles. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2011 [citado 17/09/2015];35(4):204-15. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/117_12%20v3%20n0%20pdf010.pdf
- Periáñez Parraga L, Gómez-Lobón A, Gamón Runnenberg I, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O y Puigventós Latorre F. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2011 [citado 17/09/2015];35(4):190.e1-28. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/117_12%20v3%20n0%20pdf007.pdf
- Debesa García F, Fernández Argüelles R, Pérez Pena J. La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. *Revista Cubana de Farmacia* [revista en Internet]. 2004 [citado 17/09/2015];38(3):2-4. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_3_04/far10304.htm
- Cuervas-Mons Vendrell M, Fernández Prieto M, Sánchez Sánchez MT, Maestre Fullana MA, Abad Lecha E, Salvador Palacios A, et al. Posible validez de los medicamentos termolábiles fuera de las condiciones recomendadas por el fabricante. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2004 [citado 17/09/2015]; 28(6):440-4. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/24_8.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS [Base de datos en Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 17/09/2015] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Casas Lara ME, Tarno Fernández ML, Martín de Rosales Cabrera AM, García Salom P. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014. [citado 17/09/2015] Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
- Simmons H. Best Practices for Aseptic Media-Fill testing [monografía en Internet]. Estados Unidos: Pharmacy Purchasing Products; 2007 [citado 13/04/2016]. Disponible en: http://forums.pharmacyonesource.com/phos/attachments/phos/pharmacy_ops/1602/2/media%20fill%20p2_4_5.pdf
- Martín de Rosales Cabrera AM, López Cabezas C, García Salom P. Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 17/09/2015];38(3):202-10. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/139_Vol3%20N3_006.pdf
- Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsonf I, et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: An update. *Ann Pharm Fr* [revista en Internet]. 2013 [citado 17/09/2015];71:376-89. Disponible en : http://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2013/estabilitat_ann%20pharm%20fr.%202013%20nov716376-89.pdf
- Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Ann Pharm Fr* [revista en Internet]. 2011 [citado 17/09/2015];69:221-31. Disponible en: <http://sfpo.com/squelettes/pdf/guidelines.pdf>
- Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. *Int J Pharm* [revista en Internet]. 2012 [citado 17/09/2015];436,1-2:282-90.

Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517312006631>

Bibliografía Tabla 3. Guía estabildades citostáticos

- Ficha técnica/Datos del laboratorio.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Medicamentos citostáticos. 4ª edición. Madrid: Raiz, TG; 2006.
- Lanvers C, Vieira Pinheiro JP, Hempel G, Wuertwein G, Boos J. Analytical validation of a microplate reader-based method for the therapeutic drug monitoring of L-asparaginase in human serum. *Anal Biochem.* 2002 Oct 1;309(1):117-26.
- Stecher AL, de Deus PM, Polikarpov I, Abrahão-Neto J. Stability of L-asparaginase: an enzyme used in leukemia treatment. *Pharm Acta Helv.* 1999 Dec;74(1):1-9.
- Legeron R, Xuereb F, Djabarouti S, Saux MC, Breilh D. Chemical stability of azacitidine suspensions for injection after cold-chain reconstitution of powder and storage. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 Dec 1;70(23):2137-42.
- Vigneron J, Sobalak N, May I, Demoré B. Stability of bendamustine reconstituted with water for injection at 2.5mg/mL ad diluted with 0.9% or 1.5% sodium chloride at 0.25 and 0.60 mg/mL. *ECOP Congress, Budapest (Hungary), 2012.* Poster.
- Morand K, Paul M, Lahlou A, Blanchet B, Astier A. Stabilité de solutions diluées de bévacizumab en fonction de la température SFPO Congress, Mandelieu (France), 2009. Poster.
- Paul M, Vieillard V, Roumi E, Cauvin A, Despiiau MC, Laurent M, et al. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1mL polypropylene syringes for intravitreal administration. *Ann Pharm Fr.* 2012 May;70(3):139-54
- Chaussard M, Elias C, Petit A, Bellenger P, Jourdan N, Faure P, et al. Stabilité physico-chimique d'un mélange intradermique de bléomycine-lidocaïne-adrénaline dilué en poche de NaCl 0,9%. *Hopipharm Congress, Lyon (France), 2013.* Poster.
- Koberda M, Zieske PA, Raghavan NV, Payton R. Stability of bleomycin sulfate reconstituted in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection stored in glass vials or polyvinyl chloride containers. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:2528-29.
- Bosch-Ojeda C, Sanchez-Rojas M.F, Espinosa-Bosch M. Chemical stability of bortezomib solutions in original manufacturer vials. *Int J Pharm Bio Sci.* 2012 2,3:344-50.
- Berruozo García J , Espinosa Boschb M , Sánchez Rojasa F , Bosch Ojeda C. Chemical stability of bortezomib Solutions in original manufacturer vial at room temperature and in syringe at 4°C. *Int J Pharm Bio Sci.* 2013; 3,1: 449-58.
- Spindeldreier KC, Thiesen J, Krämer I. Physico-chemical stability of cabazitaxel containing premix solution and ready-to-administer solutions. *EAHP Congress, Barcelona (Spain), 2014.* Poster.
- Favier M, De Cazanove F, Coste A, Cherti N, Bressolle F. Stability of carmustine in polyvinyl chloride bags and polyethylene-lined trilayer plastic containers. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 Feb 1;58(3):238-41.
- Beijnen JH, van Gijn R, Challa EE, Kaijser GP, Underberg WJ. Beijnen JH, et al. Chemical stability of two sterile, parenteral formulations of cyclophosphamide (Endoxan) after reconstitution and dilution in commonly used infusion fluids. *J Parenter Sci Technol.* 1992 Jul-Aug;46(4):111-6.
- Rochard E, Barthes D, Courtois P. Stability of cisplatin in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs. *J Clin Pharm Ther.* 1992 Oct;17(5):315-8
- Daouphars M, Vigneron J, Perrin A, Hoffman MA, Hoffman M. Stability of cladribine in either polyethylene containers or polyvinylchloride bags. *Eur Hosp Pharm* 1997;3,4:154-6
- Beitz C, Bertsch T, Hannak D, Schrammel W, Einberger C, Wehling M. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions-comparison of polyethylene with other container materials. *Int J Pharm.* 1999 Aug 5;185(1):113-21.
- Wood MJ, Irwin WJ, Scott DK. Stability of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin in plastic syringes and minibags. *J Clin Pharm Ther.* 1990 Aug;15(4):279-89.
- Thiesen J, Krämer I. Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine containers. *Pharm World Sci.* 1999 Jun;21(3):137-41.
- Hart MC, Ahmed W. Taxotere 1-vial (docetaxel 20 mg/ml) physical and chemical stability over 28 days in infusion bags containing 0.9% saline solution and 5% glucose solution. *EJOP* 2011;5,1:24-27.
- Hecq JD, Lewis AL, Vanbeckbergen D, Athanosopoulos A, Galanti L, Jamart J, et al. Doxorubicin-loaded drug-eluting beads (DC Bead®) for use in transarterial chemoembolization: a stability assessment. *J Oncol Pharm Pract.* 2013 Mar;19(1):65-74
- Poujol S, Dell'ova M, Bekhtari K, Bressolle F, Pinguet F. Stability of the ready-to-use solutions of eribulin for intravenous infusion. *Ann Pharm Fr.* 2012 Sep;70(5):249-55.
- Spindeldreier K, Thiesen J, Lipp HP, Krämer I. Physico-chemical stability of eribulin mesylate containing concentrate and ready-to-administer solutions. *J Oncol Pharm Pract.* 2014 Jun;20(3):183-9.
- Roberts S, Sewell GJ. Stability and compatibility of 5-fluorouracil infusions in the Braun Easypump®. *J Oncol Pharm Practice* 2003;9:109-112
- Phaypradith S, Vigneron J, Perrin A, Durney-Archeray MJ, Hoffman MA, Hoffman M. Stability of dilute solutions of ganciclovir sodium (Cymevan) in polypropylene syringes and PVC perfusion bags. *J Pharm Belg.* 1992 Nov-Dec;47(6):494-8.
- Thiesen J, Krämer I. Physicochemical stability of irinotecan injection concentrate and diluted infusion solutions in PVC bags. *J Oncol Pharm Practice.* 2000;6,3:115-21.
- Lux M, Vigneron J, Perrin A, Hoffman MA, Hoffman M. Etude de stabilité de solutions de mesna destinées à la perfusion. *J Pharm Clin.* 1995;14:160-61.
- Ikesue H, Vermeulen LC, Hoke R, Kolesar JM. Stability of cetuximab and panitumumab in glass vials and polyvinyl chloride bags. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 Feb 1;67(3):223-6.
- Zhang Y, Trissel LA. Physical and chemical stability of pemetrexed solutions in plastic syringes. *Ann Pharmacother.* 2005 Dec;39(12):2026-8.
- Rondelot L, Serrurier C, Vigneron J, Senier H, May I, Demoré B. Stability of pemetrexed 25 mg/mL in a glass vial and 5 mg/mL stored in PVC container after storage for one month at 2-8°C. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2007;13(1):14-6.
- De NC, Alam AS, Kapoor JN. Stability of pentamidine isethionate in 5% dextrose and 0.9% sodium chloride injections. *Am J Hosp Pharm.* 1986 Jun;43(6):1486-8.
- Jaccoulet E, Guirao S, Morand K, Astier A, Paul M. Stabilité d'un anticorps monoclonal d'intérêt thérapeutique après reconstitution: le rituximab. *SFPO Congress, Mandelieu (France), 2009.* Poster.
- Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. *Int J Pharm.* 2012;436,1-2:282-90.
- Poujol S, Bressolle F, Solassol I, Pinguet F. Stability of ready-to-use temsirolimus infusion solution (100mg/L) in polypropylene containers under different storage conditions. *Ann Pharm Fr.* 2012 May;70(3):155-62.
- Krämer I, Thiesen J. Stability of topotecan infusion solutions in polyvinylchloride bags and elastomeric portable infusion devices. *J Oncol Pharm Practice* 1999;5:75-82.
- Paul M, Vieillard V, Da Silva Lemos R, Escalup L, Astier A. Long-term physico-chemical stability of diluted trastuzumab. *Int J Pharm.* 2013 May 1;448(1):101-4.
- Kaiser J, Kramer I. Physicochemical Stability of Diluted Trastuzumab Infusion Solutions in Polypropylene Infusion Bags. *Int J Pharm Compound* 2011;15,6:515-20.



ORIGINALES

Persistence to single-tablet regimen *versus* less-drug regimen in treatment experienced HIV-infected patients on antiretroviral therapy

Rocío Jiménez-Galán¹, María-Rosa Cantudo Cuenca¹, María Aguas Robustillo-Cortés¹, Y. Borrego Izquierdo¹, Carmen Victoria Almeida-Gonzalez² and Ramón Morillo-Verdugo¹

¹Department of pharmacy. Valme university Hospital, Seville. ²Research Unit. Valme university Hospital, Seville. Spain.

Abstract

Background: Decreased antiretroviral therapy persistence is associated with increased rates of virologic failure, development of antiretroviral resistance, and increased morbidity and mortality. Different therapeutic strategies, such as single-tablet regimens (STR) and less-drug regimens (LDR), have been developed in order to simplify antiretroviral therapy (ART) and increase persistence.

Objectives: The primary objective was to compare antiretroviral persistence among patients receiving STRs and patients receiving LDRs. A secondary objective was to identify factors associated with non-persistence.

Methods: This was a retrospective study that included treatment-experienced HIV-infected patients who received ART based on STR or LDR. Baseline patient characteristics collected included demographic information, HIV risk transmission, substance abuse during the therapy, presence of psychiatric disorder and hepatitis B or C virus infection. Kaplan-Meier analysis and Log rank was utilized to compare persistence to STR and LDR. To identify independent predictors of non-persistence we developed a multivariate Cox regression analysis.

Results: A total of 244 patients were included, 176 with STR and 68 with LDR. 60 (34.1%) patients discontinued in the STR group and 13 (19.1%) in the LDR group. The Cox regression model showed that the only variable associated with higher risk of non-persistence was the substance abuse (HR=2.59; p=0.005). Adverse events were the main reason for ART discontinuation in the STR group and virologic failure in the LDR group.

Persistencia entre las estrategias terapéuticas *single-tablet* y *less drug* en pacientes VIH+ previamente tratados

Resumen

Objetivos: Analizar y comparar la persistencia entre las estrategias basadas en *Single-Tablet Regimen* (STR) y *Less Drug Regimen* (LDR) en pacientes VIH+. El objetivo secundario del estudio fue determinar factores predictores de persistencia.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó los siguientes criterios: pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral (TAR) con un régimen basado en STR o LDR. Se recogieron variables demográficas, factores de riesgo de adquisición, consumo de drogas, presencia de algún trastorno psiquiátrico y coinfección por el virus de la hepatitis B o C. Para comparar la persistencia entre ambas estrategias se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y se aplicó el método de log-rank. Se realizó un análisis de regresión de Cox para identificar los factores predictores de persistencia.

Resultados: Se incluyeron 244 pacientes, 176 con STR y 68 con LDR. El 34,1% (n=60) de los pacientes que recibieron un régimen STR abandonaron y en el LDR el 19,1% (n=13). Los efectos adversos fueron la principal causa de abandono del tratamiento en los pacientes que recibieron STR y el fallo virológico en el régimen LDR. La persistencia de las estrategias STR y LDR fue similar, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas. El consumo de drogas fue el único factor predictivo asociado con una menor persistencia (HR=2,59; p=0,005).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jimenezgalanrocio@gmail.com (Rocío Jiménez-Galán).

Recibido el 15 de enero de 2016; aceptado el 22 de mayo de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10453



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: Persistence to STR and LDR seems to be similar in pretreated HIV-infected patients. Drug abuse was the only factor identified with a higher risk of non-persistence.

KEYWORDS

HIV; Medication persistence; Antiretroviral therapy

Farm Hosp. 2016;40(4):272-278

Contribution to the current scientific evidence

This study shows a finding that has not been previously studied in treatment-experienced HIV-infected patients. We find that persistence to single-tablet regimen and less-drug regimen is similar among treatment-experienced HIV-infected patients. Decreased persistence for HIV treatment is associated with higher rates of virologic failure, development of antiretroviral resistance, and increased morbidity and mortality. Different factors have been associated with lower persistence to antiretroviral treatment (ART), among them, regimen complexity. In recent years, the emergence of single-tablet regimen (STR) and less-drug regimen (LDR) have let reduce pill burden and improve quality of life. To date, persistence to these types of simplification strategies has not been compared. Also, most of studies have determined persistence to ART in naïve patients. In our study, we focused in treatment-experienced HIV-infected patients because LDRs have been associated with a higher frequency of blips and most of clinical guidelines recommend the use of this strategy in patients who have achieved viral suppression on an initial combination ART. Therefore, we find that persistence to these strategies is similar, in spite of the fact that LDRs have been associated with higher rates of virologic failure.

Introduction

The introduction of highly active combination antiretroviral therapy for HIV-infected individuals has greatly reduced human immunodeficiency virus (HIV)-related morbidity and mortality. The standard antiretroviral therapy (ART) for treatment-naïve patients is a combination of three or four drugs: two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a third drug: a protease inhibitor (PI) pharmacokinetically enhanced (boosted) by ritonavir, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or integrase strand transfer inhibitor¹. These combinations have proven to be highly effective in both clinical trials and in clinical practice for treatment-naïve and treatment-experienced patients. However, early ART regimens were often complicated and had high pill burdens, complex dosing schedules and numerous poor side effects effect profiles. However, in 2000, single-tablet

Conclusiones: La persistencia entre los regímenes STR y LDR fue similar, no detectándose diferencias significativas entre ambos. El consumo de drogas fue el único factor independiente asociado con una menor persistencia del tratamiento antirretroviral.

PALABRAS CLAVE

VIH; Persistencia de la medicación; Tratamiento antirretroviral

Farm Hosp. 2016;40(4):272-278

tablet regimen (STR) became available with the emergence of abacavir, lamivudine and zidovudine (ABC/3TC/ZDV) twice². Subsequently, other STRs have been marketed, such as efavirenz/emtricitabine/tenofovir (EFV/FTC/TDF), rilpivirine/emtricitabine/tenofovir (RPV/3TC/TDF), dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) and cobicistat/emtricitabine/tenofovir/elvitegravir (COBI/FTC/TDF/EVG).

The main objectives of therapy simplification are to reduce pill burden, improve quality of life, improve medication adherence, minimize short and long term toxicities, reduce the risk of virologic failure, preserve future treatment options and reduce the frequency of disease progression².

Another possibility to simplify ART are NRTI-sparing regimens. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimens have been associated with long-term toxicities, like lipodystrophy, mitochondrial toxicity, bone disorders, renal function impairment and increased cardiovascular risk³⁻⁶. Monotherapy with ritonavir-boosted PI (PI/r) can be a strategy for maintenance therapy due to their high potency and higher genetic barrier that leads to less drug resistance and possibility for once daily dosing. However, this type of regimen has been associated with a more frequent increase in HIV viral load compared to regimens consisting of two NRTIs plus PI/r. Therefore, clinical guidelines recommend the use of this strategy in patients who have achieved viral suppression on an initial combination ART^{1,7}. Fortunately, the emergence of new classes of antiretroviral drugs has enabled the evaluation of potentially safer and more effective regimens. Promising antiretroviral regimens include combinations of lamivudine plus PI/r to prevent adverse events caused by NRTI. These combinations based on monotherapy or dual therapy with a PI/r have been called less-drug regimens (LDR).

Treatment regimen characteristics including efficacy, tolerability profile and regimen complexity have been associated with lower adherence and shorter persistence⁸⁻⁹. Adherence and persistence are often used interchangeably and can lead to incorrect conclusions. Adherence measures the extent to which a patient acts in accordance with a prescribed regimen within a given time period whereas medication persistence is defined as the "the duration of time from initiation to discontinuation of therapy". Decreased persistence for HIV

treatment, or shorter duration on therapy, is associated with increased rates of virologic failure, development of antiretroviral resistance, and increased morbidity and mortality¹⁰.

Few studies have evaluated persistence to ART, and most of them have been focused on treatment-naïve patients. New strategies of simplification should be analyzed in real world settings. Persistence to LDR and STR in treatment-experienced HIV-infected patients has not been compared. Therefore, the main objective of this study is to analyze and compare persistence among patients receiving LDRs or STRs. A secondary objective is to identify other factors associated with ART persistence.

Material and methods

Study population and data collection

We conducted a post-licensing, retrospective, single-center study that included HIV-infected outpatients who attended the pharmaceutical care office of a hospital pharmacy service between January 2007 and June 2014. Eligible participants had to be 18 years of age or older, treatment experienced, and receiving treatment with a STR or LDR. STRs included EFV/FTC/TDF or RPV/FTC/TDF in a fixed dose administered once-daily. LDRs consisted of monotherapy with a PI/r or dual therapy with a PI/r plus one other drug. Patients treated with LDR had to have HIV indetectable viral load with the previous regimen for at least the past six months.

Patients who started treatment with EFV/FTC/TDF and switched to RPV /FTC/TDF were considered persistent to STR strategy, except patients who discontinued for treatment failure. In the same way, patients who switch to another PI were considered persistent to LDR strategy, provided that the change was not due to virological failure. Baseline population characteristics collected included socio-demographic information, including date of birth and gender, HIV risk factors and substance abuse while on ART. We also collected presence of certain comorbidities such as psychiatric disorders and hepatitis C and/or B virus infection.

All data were retrospectively obtained from medical laboratory and microbiology records, and review of the medical history of each patient. The study conformed to the tenets of the declaration of Helsinki. Informed consent was not obtained due to the retrospective design of the study.

Outcome measures

The primary end point was the persistence to treatment, defined as the time from starting of ART to treatment discontinuation or change based on prescriptions. We considered a permissible gap of more than seven days¹¹. Patients who changed to another different strategy were considered as non-persistent. We compared persistence associated with STRs and LDRs. Reasons for regimen change or interruption were collected and were classified as adverse events (AEs), virologic failure, physician decision, patient wish and others. We also analyzed the influence of patient-level characteristics on ART persistence.

Statistical analysis

Descriptive analysis of baseline variables was carried out using frequency distributions or median and interquartile ranges (IQR). Differences in baseline characteristics of patients according to type of regimen were determined by univariate logistic regression. Kaplan-Meier curves were plotted according to type of regimen and baseline population characteristics. Log-rank tests were used to compare differences in ART persistence between groups. Multivariate Cox (proportional hazards) regression analysis was utilized in order to identify independent predictors of persistence to ART. Data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 20.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY).

Results

Baseline characteristics

A total of 244 patients were included in the study. Median time of follow-up was 25 months (IQR: 10-54 months). Baseline characteristics stratified by the type of regimen are shown in table 1. The age was 48 years

Table 1. Baseline characteristics of the study population according to type of regimen

| | STR group n = 176 | LDR group n = 68 | p-value |
|-------------------------------------|-------------------|------------------|---------|
| Gender Men n(%) | 139 (79.0) | 53 (77.9) | 0.859 |
| Age > 50 years | 66 (37.5) | 26 (38.2) | 0.227 |
| HIV risk factor: Injection Drug Use | 100 (56.8) | 33 (48.5) | 0.244 |
| Drug abuse | 19 (10.8) | 3 (4.4) | 0.119 |
| HBV co-infection | 2 (1.1) | 4 (5.9) | 0.053 |
| HCV co-infection | 76 (43.2) | 35 (51.5) | 0.244 |
| Psychiatric disorder | 16 (9.1) | 11 (16.2) | 0.114 |

IDU, injection drug users; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

Table 2a. Specific regimen in STR group

| EFV/FTC/TDF n (%) | RPV/FTC/TDF n (%) |
|----------------------|----------------------|
| 144 (81.8) | 32 (18.2) |

EFV/FTC/TDF, efavirenz/emtricitabine/tenofovir; RPV/FTC/TDF, rilpivirine/emtricitabine/tenofovir

Table 2b. Specific regimen in LDR group

| PI/r n (%) | PI/r+MVC n (%) | PI/r+ETV n (%) | PI/r+3TC n (%) |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 43 (63.2) | 17 (25.0) | 5 (7.4) | 3 (4.4) |

PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitor; MVC, maraviroc; ETV, etravirine; 3TC, emtricitabine

(IQR 44.0-52.7) in overall population, and STR and LDR group. Most of patients enrolled were older than 50 years old. The rate of HCV coinfection was high in both groups. On the contrary, a low proportion of patients had a psychiatric disorder. Drug abuse was slightly more frequent in the STR group statistically significant differences between both treatment groups according to age, gender, HCV or HBV coinfection, HIV risk transmission, drug abuse or presence of psychiatric disorder.

The most common STR and LDR were EFV/FTC/TDF and PI/r, respectively (Table 2a and 2b).

Persistence to ART

During the follow-up period, 60 patients (34.1%) and 13 patients (19.1%) discontinued ART treatment in the STR group and LDR group, respectively. Median time to was not reached in any of the treatment groups. The proportion of patients persistent to STR and LDR at one year of follow-up was 73% and 84%, respectively. second year 65% and 74% and 62% and 74%.

Results of Kaplan-Meier analysis stratified by type of regimen and baseline population characteristics are shown in figure 1. No statistically significant differences in ART persistence according to type of regimen, gender, presence of HCV or HBV co-infection or psychiatric disorder. On the contrary, having injection drug use as an HIV risk factor

Table 3. Reasons for treatment discontinuation

| Reason for discontinuation | STR group n=60 | LDR group n=13 |
|----------------------------|-------------------|-------------------|
| AEs n(%) | 28 (46.6) | 2 (15.4) |
| Virologic failure n(%) | 8 (13.3) | 5 (38.5) |
| Physician decision n(%) | 6 (10.0) | 2 (15.4) |
| Patient wish n(%) | 14 (23.0) | 0 |
| Others n(%) | 4 (6.6) | 4 (30.0) |

STR, single-tablet regimen; LDR, less-drug regimen; AEs, adverse events.

and active substance abuse while on ART were independently associated with lower persistence to ART.

Overall, the Cox regression model for this outcome (adjusted by gender, age, type of regimen, HIV risk factor, substance abuse and HCV co-infection) showed that the only patient-level variable associated with higher risk of ART non-persistence was substance abuse during treatment with ART (Table 3).

Reasons for ART discontinuation

Reasons for ART discontinuation in patients treated with STRs and LDRs are shown in Table 3. AEs were the main reason for ART discontinuation in the STR group whereas virologic failure was the main reason for ART discontinuation in the LDR group. Another important reason for change or interruption of ART in the STR group was patient wish; this finding was not observed in the LDR group.

On the other hand, fifty four patients switched EFV/FTC/TDF to RPV/FTC/TDF. AE were the main reason (75.86% of patients) and the rest of patients were because of a physician decision.

Discussion

Results of this study show similar persistence to STR and LDRs in a real-setting cohort. Treatment characteristics have been identified as one of the key factors that contribute to persistence to ART¹²⁻¹⁵. Dosing frequency

Table 4. Multivariate risk of non-persistence to antiretroviral treatment

| Variable | Hazard ratio (CI 95%) | p-value |
|---------------------------------------|------------------------|--------------|
| Gender | 1.66 (0.88-3.09) | 0.202 |
| Age (≤ 50vs > 50 years) | 1.54 (0.80-2.87) | 0.340 |
| Type of regimen (STR vs LDR) | 0.64 (0.34-1.21) | 0.172 |
| HIV risk transmission (sexual vs IDU) | 1.51 (0.81-2.80) | 0.279 |
| Substance abuse | 2.59 (1.55-5.05) | 0.005 |
| HCV co-infection | 1.22 (0.69-2.16) | 0.494 |

IDU, injection drug users; HCV, hepatitis C virus.

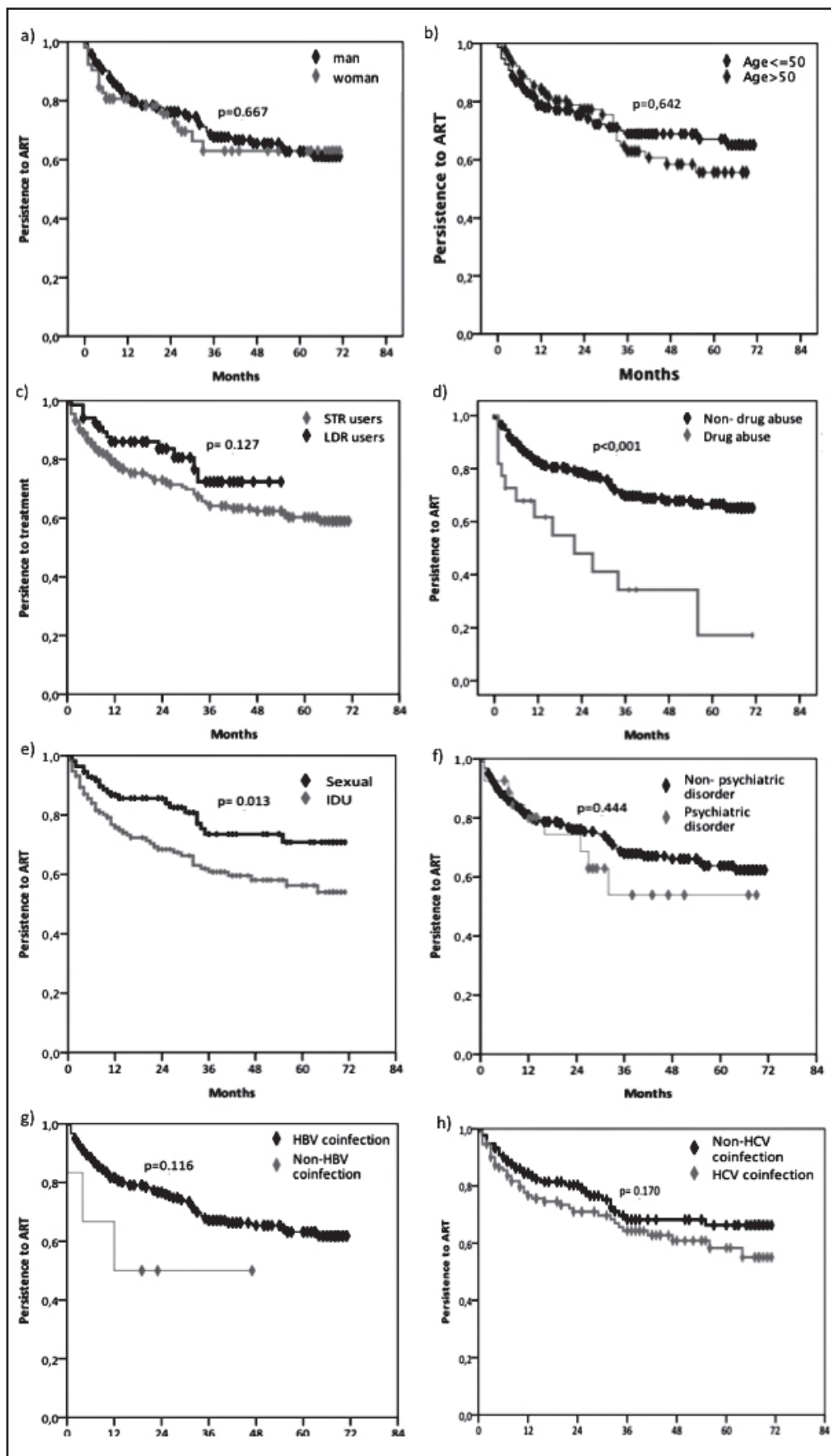


Figure 1. Time to persistence according to: a) Gender; b) Age; c) Type of regimen; d) Drug abuse; e) Presence of psychiatric disorder; f) Hepatitis B virus (HBV) coinfection; g) Hepatitis C virus (HCV) coinfection. P-value was calculated with Long-rank test. STR (single-tablet regimen); LDR (less-drug regimen), IDU (injection drug users).

and pill burden are important treatment characteristics that impact ART persistence. Several studies have reported improved treatment persistence in HIV infected patients with regimens dosed once-daily and regimens containing fewer pills¹⁰. The emergence of STRs has been associated greater persistence compared with other regimens. In the study carried out by Taneja et al¹⁶, persistence to EFV/FTC/TDF as a fixed-dose was higher compared with other EFV-based regimens and nevirapine-based regimens. In another studies NRTI-based regimens had greater rates of persistence than PI-based regimens. However, this study also found that EFV/FTC/TDF as a fixed-dose was the type of NRTI-based regimen associated with the longest ART persistence¹⁷.

Conversely, medication toxicity is one of the most common reasons for ART discontinuation^{13,18}. First-line antiretroviral therapy with two NRTIs plus EFV has shown lower risk of discontinuation due to toxicity compared with two NRTIs plus ritonavir-boosted lopinavir¹⁹. The only PI that has shown a similar toxicity profile to efavirenz was unboosted atazanavir²⁰. However, when PI/r is administered in monotherapy, it has a lower toxicity profile compared with triple therapy with two NRTIs plus a NNRTI²¹. Results from our study are consistent with available evidence, because the rate of discontinuation due to AE was higher in patients treated with a STR.

Another important cause of treatment discontinuation is treatment failure. LDRs and particularly monotherapy with PI/r present a greater likelihood of treatment failure⁷. For this reason, clinical guidelines do not recommend monotherapy with PI/r as first line antiretroviral regimen. In the same line, in our study we found a higher rate of virologic failure in the arm treated with a LDR than in those with a STR.

In our study we also determined other factors related to non-persistence to ART. Age did not impact ART persistence. These results are consistent with those obtained in three other studies^{17,22-23}. There is only one study where younger age was associated with lower persistence²⁴. On the other hand, while female gender has been associated with lower persistence in some studies^{17,25}, we observed similar ART persistence between men and women in our study.

Presence of certain comorbidities has also related with lower persistence to ART in some studies, such as HCV co-infection or psychiatric diseases. Several studies have reported that HCV coinfecting patients were more likely to discontinue antiretroviral mainly due to toxicity [26-28]. Increased risk of ART toxicity in HCV co-infected patients has been observed in patients with advanced HCV-related hepatic disease because most ART undergoes hepatic metabolism²⁹. On the contrary, we did not find a relationship between HCV co-infection and persistence to ART. Differences found in our study may be due to a difference in patient characteristics, because we did not analyze severity of liver disease of the study popula-

tion. Results with regard to presence of psychiatric disorder are varied^{9,24,30}. In our study, presence of psychiatric disorders did not impact ART persistence; although future studies with larger sample sizes are needed in order to assess the influence of psychiatric co-morbidity on ART persistence.

Finally, substance abuse while on ART was the only significant predictor of ART non-persistence. Our findings are consistent with results obtained in most of studies. High rates of non-persistence to ART have been reported in a study carried out among HIV-infected drug users³¹. Also, some studies have identified substance abuse as an important factor associated with non-persistence^{11,25}.

Limitations

This study has several limitations. Firstly, some of limitations are due to retrospective design of the study.

AEs were the main reason for discontinuation in the STR group. This could be because most of patients included in the study were treated with EFV/FTC/TDF.

Some variables such as previous antiretroviral treatment, concomitant medications, or adherence to antiretroviral treatment were not collected in the study.

On the other hand, the study population treated with LDR was small and as a consequence, the number of patients discontinued the treatment was very low. Further studies with larger sample size are needed to prove that both strategies have similar persistence and determine clinical consequences of regimen discontinuation or change.

Conclusion

Based on our analysis persistence to STR and LDR seems to be similar in treatment-experienced HIV-infected patients on therapy. Drug use was the only factor identified with a higher risk of non-persistence to these types of strategies.

Bibliography

1. HIV/AIDS Guidelines—AA_Recommendations.pdf [Internet]. [cited 2016 Jan 24]. Available from: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA_Recommendations.pdf
2. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):251–60.
3. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS Lond Engl*. 2000 Feb 18;14(3):F25–32.
4. Cotter AG, Vroenenraets SME, Brady JJ, Wit FW, Fux CA, Furrer H, et al. Impact of switching from zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density and markers of bone metabolism in virologically suppressed HIV-1 infected patients; a

- substudy of the PREPARE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1659–66.
5. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 2013 May 1;207(9):1359–69.
 6. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT, DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 2008 Sep 12;22(14):F17–24.
 7. gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf [Internet]. [cited 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf>
 8. Sullivan PS, Campsmith ML, Nakamura GV, Begley EB, Schulden J, Nakashima AK. Patient and regimen characteristics associated with self-reported nonadherence to antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2007;2(6):e552.
 9. Willig JH, Abrams S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Vars-hney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2008 Oct 1;22(15):1951–60.
 10. Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS Lond Engl.* 2011 Jan 28;25(3):279–90.
 11. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet Lond Engl.* 2010 Jul 31;376(9738):367–87.
 12. Kiguba R, Byakika-Tusiime J, Karamagi C, Ssali F, Mugenyi P, Katabira E. Discontinuation and modification of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected Ugandans: prevalence and associated factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Jun 1;45(2):218–23.
 13. Kumarasamy N, Vallabhaneni S, Cecelia AJ, Yephthomi T, Balakrishnan P, Saghayam S, et al. Reasons for modification of generic highly active antiretroviral therapeutic regimens among patients in southern India. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Jan 1;41(1):53–8.
 14. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, Chen L, Xiang Y, Hullsiek KH, et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2006 Dec 16;368(9553):2125–35.
 15. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS Lond Engl.* 2001 Jan 26;15(2):185–94.
 16. Taneja C, Juday T, Gertzog L, Edelsberg J, Correll T, Hebden T, et al. Adherence and persistence with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral regimens. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Oct;13(15):2111–8.
 17. Juday T, Grimm K, Zoe-Powers A, Willig J, Kim E. A retrospective study of HIV antiretroviral treatment persistence in a commercially insured population in the United States. *AIDS Care.* 2011 Sep;23(9):1154–62.
 18. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2010 Feb;11(2):104–13.
 19. Domingo P, Suárez-Lozano I, Torres F, Teira R, Lopez-Aldeguer J, Vidal F, et al. First-line antiretroviral therapy with efavirenz or lopinavir/ritonavir plus two nucleoside analogues: the SUSKA study, a non-randomized comparison from the VACH cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jun;61(6):1348–58.
 20. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Del-fraissy J-F, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Aug 15;36(5):1011–9.
 21. Arribas JR, Doroana M, Turner D, Vandekerckhove L, Streinu-Cercel A. Boosted protease inhibitor monotherapy in HIV-infected adults: outputs from a pan-European expert panel meeting. *AIDS Res Ther.* 2013;10(1):3.
 22. Vo TTN, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000–2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2008 Jun 15;197(12):1685–94.
 23. Pence BW, Ostermann J, Kumar V, Whetten K, Thielman N, Mugavero MJ. The influence of psychosocial characteristics and race/ethnicity on the use, duration, and success of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Feb 1;47(2):194–201.
 24. Li X, Margolick JB, Conover CS, Badri S, Riddler SA, Witt MD, et al. Interruption and discontinuation of highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Mar 1;38(3):320–8.
 25. Kavasery R, Galai N, Astemborski J, Lucas GM, Celentano DD, Kirk GD, et al. Nonstructured treatment interruptions among injection drug users in Baltimore, MD. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Apr 1;50(4):360–6.
 26. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005 Sep;21(9):743–52.
 27. Mocroft A, Rockstroh J, Soriano V, Ledergerber B, Kirk O, Vinogradova E, et al. Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in patients with hepatitis C virus coinfection? *Antivir Ther.* 2005;10(7):779–90.
 28. Hooshyar D, Napravnik S, Miller WC, Eron JJ. Effect of hepatitis C coinfection on discontinuation and modification of initial HAART in primary HIV care. *AIDS Lond Engl.* 2006 Feb 28;20(4):575–83.
 29. McCabe SM, Ma Q, Shih JC, Catanzaro LM, Sheth N, DiCenzo R, et al. Antiretroviral therapy: pharmacokinetic considerations in patients with renal or hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(3):153–72.
 30. Ahdieh-Grant L, Tarwater PM, Schneider MF, Anastos K, Cohen M, Khalsa A, et al. Factors and temporal trends associated with highly active antiretroviral therapy discontinuation in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Apr 1;38(4):500–3.
 31. Ing EC, Bae JW, Maru DS-R, Altice FL. Medication persistence of HIV-infected drug users on directly administered antiretroviral therapy. *AIDS Behav.* 2013 Jan;17(1):113–21.



ORIGINALES

Comparison of the effectiveness and renal safety of tenofovir versus entecavir in patients with chronic hepatitis B

Beatriz López Centeno¹, Roberto Collado Borrell¹, Montserrat Pérez Encinas¹, María Luisa Gutiérrez García² and Patricia Sanmartín Fenollera¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. España.

Abstract

Objective: To compare the effectiveness and renal safety of treatment with tenofovir versus entecavir in patients with chronic hepatitis-B.

Methods: Retrospective study in hepatitis-B patients who initiated treatment with tenofovir or entecavir since January 1998 until 2013. The primary effectiveness variable was defined as viral DNA <20 UI/ml (HBV-DNA) and the variable for renal safety was variations in glomerular filtration rate (eGFR) after 48 weeks of treatment.

Results: The analysis was conducted in 64 patients (1:1), with similar characteristics except for the prevalence of naive patients ($p=0.036$), comorbidities ($p=0.077$) and nephrotoxic drugs ($p=0.088$) in the entecavir arm, while the tenofovir arm presented a prevalence of patients with HBV-DNA <20 UI/ml ($p=0.032$) and HBeAg-positive ($p=0.050$). Statistical univariate analysis and adjustment for confounding variables was conducted through the Propensity Score (PS). The outcomes for the primary effectiveness variable showed tenofovir superiority after PS adjustment, with an $OR_{adj}=6.7$ (95% CI: 1.2-35.3; $p=0.028$). Three patients on tenofovir experienced seroconversion ($p=0.148$). The outcomes for the primary safety variable (eGFR <60 ml/min/1.73m²) showed no difference between both arms after adjustment, achieving an $OR_{adj}=0.6$ (95% CI: 0.1-2.8; $p=0.521$). The tenofovir arm registered two cases of treatment interruption due to renal toxicity, with subsequent recovery, including one Fanconi Syndrome.

Comparación entre la efectividad y la seguridad renal del tenofovir y el entecavir en pacientes con hepatitis B crónica

Resumen

Objetivo: Comparar la efectividad y seguridad renal del tratamiento con tenofovir frente al entecavir en pacientes con hepatitis B crónica.

Métodos: Estudio retrospectivo en pacientes con hepatitis B que iniciaron tratamiento con tenofovir o entecavir entre enero 1998-2013. La variable principal de la efectividad fue definida como DNA viral <20 UI/ml (HBV-DNA) y la de la seguridad renal como variaciones en el filtrado glomerular (eGFR) tras 48 semanas de tratamiento.

Resultados: Se analizaron un total de 64 pacientes (1:1), con características semejantes excepto por el predominio de pacientes sin tratamiento previo ($p=0,036$), comorbilidades ($p=0,077$) y fármacos nefrotóxicos ($p=0,088$) en el grupo-entecavir, y de pacientes con HBV-DNA <20 UI/ml ($p=0,032$) y HBeAg-positivo ($p=0,050$) en el grupo-tenofovir. Se realizaron análisis estadísticos univariantes y se ajustaron las variables confusoras mediante Propensity score (PS). Los resultados para la variable principal de efectividad (HBV-DNA <20 UI/ml) denotan una superioridad del tenofovir tras el ajuste por PS con una $OR_{adj}=6,7$ (IC95%: 1,2-35,3; $p=0,028$). Tres pacientes con tenofovir sufrieron seroconversión ($p=0,148$). Los resultados para la variable principal de seguridad (eGFR <60ml/min/1.73m²) no mostraron diferencias entre ambas ramas tras el ajuste, obteniendo una $OR_{adj}=0,6$ (IC95%: 0,1-2,8; $p=0,521$). El grupo-tenofovir registró dos casos de suspensión por toxicidad renal, con posterior recuperación, entre ellos un síndrome de Fanconi.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blopezcenteno@gmail.com (Beatriz López Centeno).

Recibido el 26 de febrero de 2016; aceptado el 16 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10492



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: In our study, there are significant differences between both treatments regarding effectiveness, with tenofovir demonstrating superiority. In terms of renal safety, we have not found any significant differences, but two cases of treatment interruption due to renal toxicity with tenofovir lead us to the conclusion that treatment decision in patients with renal function alteration should include an individualized assessment of each case.

KEYWORDS

Tenofovir; Entecavir; Chronic hepatitis B; Renal safety; Effectiveness

Farm Hosp. 2016;40(4):279-286

Contribution to scientific literature

This study provides a direct comparison between two drugs in patients with chronic Hepatitis B (CHB) under actual clinical practice, a comparison that has been made in several studies against other analogues used in the CHB treatment but with limited data in as for the comparison between these two agents; and it also provides a direct comparison between the renal safety of entecavir and tenofovir and analysis of additional risk factors for developing kidney disease in CHB patients.

The results of the study confirm the effectiveness and safety in clinical practice of both drugs and help improve the selection and individualization of treatment based on patient baseline characteristics; the role of hospital pharmacists is key to controlling and monitoring both the effectiveness and safety of pharmacological treatment of chronic ambulatory dispensation mainly due to its high impact on hospital costs and quality of care.

Introduction

The therapy objective in chronic Hepatitis B (CHB) is an increase in survival by preventing the progression of the hepatic lesion. This objective is achieved by a sustained suppression of viral replication. Treatment indication is based on the combination of three criteria: virus DNA and alanine aminotransferase in serum levels, and liver biopsy^{1,2}.

Treatment options can be divided into two classes of drugs: pegylated interferon alpha and nucleoside/nucleotide analogues (NUCs). For treatment selection, the following must be taken into account: antiviral efficacy, resistances, safety profile, way of administration, and costs. Entecavir (ETV) and tenofovir (TDF) are two potent inhibitors with a high resistance barrier, which positions them as first choice for monotherapy treatment. ETV presents high potency, a good safety profile, and a minimum rate of resistance development in naïve patients (1.2% after 5 years); however, it has a lower response rate in patients with resistance to lamivudine (LAM), as well as an increase in resistance (up to 51% at 5 years), which

Conclusiones: En nuestro estudio existen diferencias significativas entre ambos tratamientos respecto a su efectividad, mostrándose el tenofovir superior. En cuanto a la seguridad renal, no hemos encontrado diferencias significativas, pero dos casos de suspensión de tratamiento por toxicidad renal con tenofovir nos llevan a concluir que la decisión de tratamiento en los pacientes con alteraciones en la función renal debería incluir un análisis individualizado de cada caso.

PALABRAS CLAVE

Tenofovir; Entecavir; Hepatitis B crónica; Seguridad renal; Efectividad

Farm Hosp. 2016;40(4):279-286

prevents it from being a drug of choice for these patients. TDF is a potent and selective nucleotide analogue, active both in naïve patients and in previously treated patients with resistance to LAM. It also has an indication for naïve patients with HIV infection, and its resistance profile is still to be defined (no resistances described at 5 years)^{1,3-5}.

All NUCs are renally excreted unchanged; therefore, it is recommended to watch and conduct a dose adjustment when required in patients with kidney failure^{4,6}. ADV and TDF have been associated to nephrotoxicity, and it has been primarily described in HIV-infected patients⁷⁻¹⁰. Some cases in CHB patients have been described in literature; however, this association has not been conclusively established in long-term clinical trials. Renal toxicity presents as a proximal tubule dysfunction, even with cases of Fanconi Syndrome (eGFR reduction, hypophosphatemia, hypouricemia, renal loss of ions)^{10,11}.

Even though the efficacy of ETV and TDF has been demonstrated and compared vs. other analogues, there are limited data regarding the comparison between these two potent agents. Data are also limited regarding renal safety; however a potential nephrotoxicity has been more widely studied in TDF, basically in the HIV co-infected population⁷. The objective of the present study was to compare the effectiveness and renal safety of treatment with tenofovir vs. entecavir in CHB patients after 48 weeks of treatment.

Methods

Study Design and Setting

We performed a comparative retrospective cohort study of adult CHB patients (over 18-year-old, of both genders) who initiated treatment with TDF or ETV between January 1998 and 2013 and were followed-up during 48 weeks in a public university hospital. Patients were excluded if they had evidence of co-infected with HIV or Hepatitis-C. The patient list was obtained through the drug dispensing module for Hospital Pharmacy outpatients (Farmatools®). Clinical data were obtained from electronic clinical records (Selene®/GPC®).

The following data were collected: demographic data (age and gender), pharmacological (previous treatment and concomitant nephrotoxic drugs), comorbidities (hypertension and diabetes) and clinical (serum levels of: virus DNA (HBV-DNA)(UI/ml), alanine aminotransferase (ALT)(UI/L), creatinine (Cr)(mg/dl) and phosphate (P)(mg/dl), CHB serotype (HBeAg-positive or negative) and estimated glomerular filtration rate (eGFR)(ml/min/1.73m²) according to the CDK-EPI formula¹²), at baseline and at 48 weeks.

Outcome Measurements

The effectiveness variable was studied in terms of response: virological (HBV-DNA<20UI/ml), biochemical (ALT normalization), and serological (seroconversion) at 48 weeks of treatment initiation. A high HBV-DNA level was defined as values above 6log¹⁰. Seroconversion is understood as HBeAg loss and anti-HBe development, confirmed in two different tests. Elevated ALT levels were those 3 times over the normal upper limit (0-41UI/L).

Regarding safety, renal toxicity was assessed. Glomerular safety variables were defined as: changes in eGFR (proportion of patients with: eGFR<60ml/min/1.73m² and eGFR reduction >25%) and increase in Cr (Cr>1.4mg/dl; normal range: 0.6-1.4mg/dl) at 48 weeks after initiating treatment. Preexisting kidney failure is understood as <60ml/min/1.73m². The magnitude of Cr increases and eGFR reductions >25% are tested in order to detect kidney failure. P level was used as tubular toxicity variable, considering: mild (2-2.5mg/dl), moderate (1-1.99mg/dl) and severe hypophosphatemia (<1mg/dl)¹³. To assess the evolution, data were collected at baseline, 24 and 48 weeks.

Comorbidities, previous treatment and age were also analyzed; and regarding concomitant treatment, only those drugs which are nephrotoxic according to their product specifications were taken into account.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the Statistical Program for Social Sciences (SPSS v.18.0). Data were described as mean \pm standard deviation (SD) or absolute and relative frequencies.

In order to compare effectiveness and safety measures between treatments, Chi-Square Test was used for hypothesis contrast, and Odds Ratio (OR) was estimated, with a 95% Confidence Interval (95%CI). The homogeneity of both treatment arms was studied through univariate analysis, applying the Chi-Square Test for qualitative variables, and Student's t test or Mann Whitney's U to compare quantitative variables. A 95%CI was determined, with $p<0.05$ as statistically significant differences.

The Propensity Score (PS) is used in order to reduce and control any selection and confusion bias^{14,15}. Rosenbaum and Rubin¹⁴ put PS forward as the conditioned

propensity of being assigned to a treatment, given a set of observed co-variables (potential confounding factors) before receiving the treatment. Comparison through PS is a way to correct the estimation of a treatment effect in non-experimental designs, based on the idea that there is a reduction in bias when the comparison of outcomes is conducted using subjects as similar as possible in both treatments.

Mixed models were used for the assessment of renal function evolution over time, which allow to model unbalanced longitudinal data¹⁶. These models included time as repeated measure, and the time*treatment interaction. Different structures of co-variance were modeled, and the best model was selected according to a likelihood test. A statistically significant interaction effect indicated that time evolution differs between treatments. Bonferroni Correction was used for multiple comparisons.

Results

The study included 64 CHB patients (1:1). A 62.5% of patients treated with TDF received the drug as monotherapy, and 37.5% received it in combination with LAM. All patients in the ETV arm were treated with monotherapy.

Baseline patient characteristics included in the study appear in table 1. Both treatment arms appeared demographically comparable, with significant differences in basal HBV-DNA, HBeAg-positive and prior treatment. Patients were classified into the following treatment subgroups: without any previous treatment (naïve), previously treated with ADV, and treated with other drugs for CHB.

The concomitant nephrotoxic drugs collected were: trimethoprim-sulfamethoxazole, metformin, enalapril/ramipril, spirinolactone, cyclosporin-A, methotrexate, and cyclophosphamide.

In view of these data, we have identified the following as potential confounding variables in terms of effectiveness: basal HBV-DNA, HBeAg-positive and prior treatment; and in terms of safety: age, basal eGFR, prior treatment, nephrotoxic drugs, and comorbidities, which we have compared through univariate analysis in order to study treatment homogeneity. For PS development, those variables with $p<0.1$ were selected (basal HBV-DNA, HBeAg-positive, prior treatment, nephrotoxic drugs, and comorbidities). We assessed the discriminant validity of the model through the Under the Curve Area (ROC). With our model, we have a 0.8 area (95%CI: 0.7-0.9), which indicates a good discriminant validity. We used PS as quantitative variable for adjustment in a multivariate logistic regression model (dependent variable is the treatment group), in order to assess treatment effect on the primary variables of effectiveness and safety, as defined in our study (Fig. 1a-b).

Table 1. Baseline patient characteristics

| Total Patients (n=64) | TDF (n=32) | ETV (n=32) | Value p |
|------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------|
| Mean Age, (years) (SD) | 50.15 (SD: 16.17) | 49.22 (SD: 15.26) | 0.815 |
| Age≥60-year-old (%) | 9 (28.1%) | 9 (28.1%) | 1 |
| Male sex (%) | 25 (78.1%) | 23 (71.9%) | 0.774 |
| Prior treatment: | | | |
| - Naïve (%) | 16 (50%) | 25 (78.1%) | |
| - ADV (%) | 11 (34.4%) | 3 (9.4%) | 0.039 |
| - Other drugs (%) | 5 (15.6%) | 4 (12.5%) | |
| Mean HBV-DNA (copies/ml) (Interquartile range) | 1,127.4 (19-2,463,121.4) | 29,311.4 (376.2-4,660,135.2) | 0.105 |
| High HBV-DNA level (>6log ¹⁰) (%) | 8 (25%) | 11 (34.4%) | 0.585 |
| HBV-DNA<20 UI/ml (%) | 11 (34.4%) | 3 (9.4%) | 0.032 |
| HBeAg-positive (%) | 13 (40.6%) | 5 (15.6%) | 0.050 |
| ALT in range (UI/L) (%) | 20 (64.5%) | 24 (75%) | 0.419 |
| Mean eGFR (SD) | 78.99 (SD: 20.53) | 81.54 (SD: 18.82) | 0.606 |
| eGFR<60ml/min/1.73m ² (%) | 4 (12.5%) | 5 (15.6%) | 1 |
| Mean creatinine (mg/dl) (SD) | 1.09 (SD: 0.19) | 1.05 (SD: 0.18) | 0.419 |
| Serum creatinine ≥1,4 mg/dl (%) | 3 (9.4%) | 2 (6.3%) | 1 |
| Mean phosphate (2,6-4,8 mg/dl) (SD) | 3.47 (SD: 0.70) (n=25) | 3.28 (SD: 0.62) (n=20) | 0.311 |
| Serum phosphate (mg/dl) (%) ^a | | | |
| - normal plasma levels (>2,5mg/dl) | 24 (96%) | 16 (80%) | |
| - mild hypophosphatemia (2-2,5mg/dl) | 1 (4%) | 4 (20%) | 0.155 |
| Nephrotoxic medications (%) | 5 (15.6%) | 12 (37.5%) | 0.088 |
| Comorbidities (%) | 10 (31.3%) | 18 (56.3%) | 0.077 |
| Hypertension (%) | 3 (9.4%) | 9 (28.1%) | 0.107 |
| Diabetes mellitus (%) | 3 (9.4%) | 2 (6.3%) | 1 |

TDF: tenofovir; ETV: entecavir; ADV: adefovir; HBV: hepatitis B virus; HBeAg: hepatitis B e antigen; ALT: alanine aminotransferase; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate. ^aNo cases of moderate or severe hypophosphatemia.

Effectiveness

At 48 weeks, 90.3% of patients in the TDF arm achieved virological response vs. 67.7% in the ETV arm (Fig.2); after the univariate analysis, the OR was 4.4 (95%CI:1.1-18.2; $p=0.059$), and after adjustment by PS, the value was OR_{adj}=6.7 (95%CI:1.2-35.3; $p=0.028$).

The percentage of patients who achieved ALT normalization, was 97% in the TDF arm and 87.5% in the ETV arm, without significant differences ($p=0.355$). In the TDF arm, three patients (9.4%) presented seroconversion; there were no cases in the ETV arm ($p=0.148$).

Safety

Out of 63 patients (TDF n=31 and ETV n=32), and after 48 weeks, 19.4% of patients in the TDF arm showed eGFR<60ml/min/1.73m² vs. 15.6% in the ETV arm. After

univariate analysis, we obtained an OR=0.8 (95%CI:0.2-2.8; $p=0.750$), and the PS-adjusted outcome was an OR_{adj} value of 0.6 (95%CI:0.1-2.8; $p=0.521$). Regarding the reduction in eGFR, only one patient in the ETV arm vs. none in the TDF arm suffered a reduction over 25%.

The percentage of patients with Cr outside the normal range was 12.9% in the TDF arm vs. 6.3% in the ETV arm, without statistical significance ($p=0.672$).

Phosphate determination was conducted, after 24 weeks of treatment, in 53.1% of patients (62.5% TDF and 43.8% ETV); 2 cases of moderate hypophosphatemia were observed in the TDF arm only. Both cases were >60-year-old male patients, with comorbidities, nephrotoxic drugs, and one of them, who would develop Fanconi Syndrome, had preexisting kidney failure. As a result, one of the patients interrupted treatment at 24 weeks, after achieving seroconversion, and the other

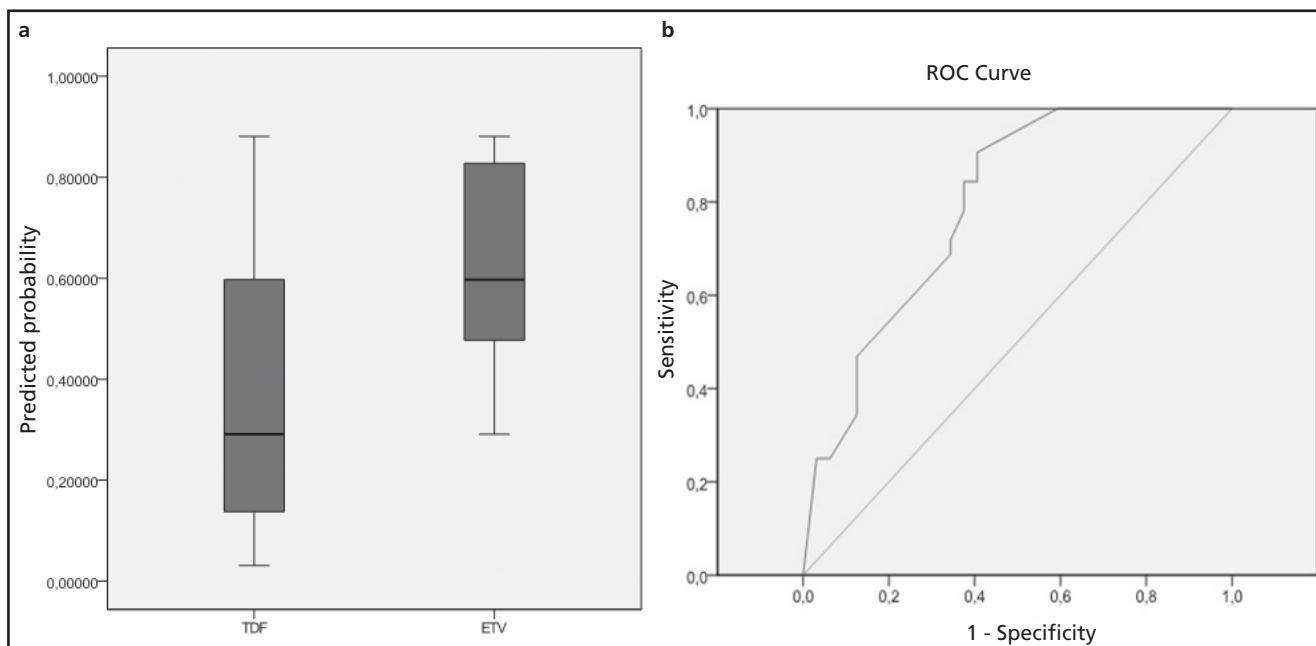


Figure 1. Propensity Score results (PS).
 The test result variable(s): Predicted probability of being assigned to one group or another treatment group, given a set of observed co-variables (potential confounding factors) before receiving the treatment. Area Under the Curve (ROC): 0.790 (95%CI: 0.680-0.901).

one at 48 weeks, when he developed Fanconi Syndrome, and recovered his renal parameters 12 weeks after TDF interruption, and subsequently was switched to ETV treatment (Table 2).

After 48 weeks, 71% of patients had phosphate determination (84.4% TDF and 53.1% ETV) with normal levels or mild hypophosphatemia. In the analysis with mixed models we did not find any statistically significant interaction effect ($p=0.882$); P levels were reduced by 0.256 ($p=0.051$) and 0.226 ($p=0.154$) in the TDF and ETV arm respectively. We did not find statistically signifi-

cant differences either in the evolution of Cr ($p=0.110$) or eGFR ($p=0.659$) (Table 3).

Discussion

The present study, conducted under real practice conditions, the effectiveness and safety of both therapeutic options is compared after 48 weeks of treatment, in a cohort of naïve and pre-treated patients, and naïve regarding NUC treatment. Our finding is that TDF is significantly more effective than ETV to achieve HBV-

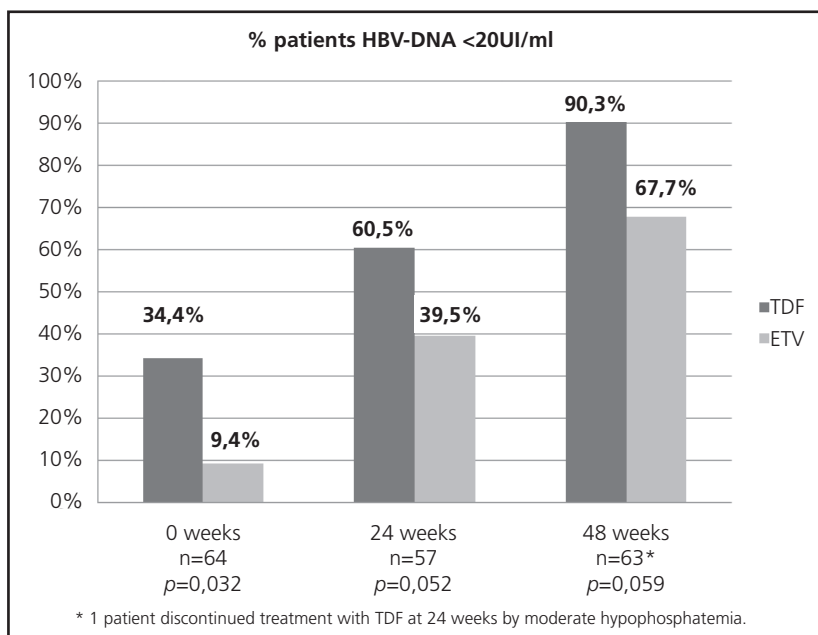


Figure 2. Time evolution of the percentage of patients with HBV-DNA<20UI/ml.

* 1 patient discontinued treatment with TDF at 24 weeks by moderate hypophosphatemia.

Table 2. *Fanconi syndrome patient characteristics*

| Parameters | 0 weeks | 24 weeks | 48 weeks |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|
| Serum creatinine | 1.49 | 1.62 | 1.94 |
| eGFR | 48 | 43.4 | 34 |
| Serum phosphate | 3.2 | 1.9 | 2 |
| Dosage TDF (300mg) | every 24 hours | every 48 hours | every 72 hours |

TDF: tenofovir; eGFR: estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m²); serum creatinine and phosphate (mg/dl).

DNA<20UI/ml; and regarding safety, we did not find any significant differences between both drugs. We have not found any significant differences in biochemical response and seroconversion; however three seroconversion cases occurred in the TDF arm.

A retrospective study conducted by Gao et al.¹⁷ in naïve patients with high HBV-DNA, finds that in HBeAg-positive patients, TDF is significantly more effective than ETV to achieve complete viral suppression (<60UI/ml=300copies/ml). However, no significant difference was found among HBeAg-negative patients. When comparing our TDF superiority outcomes with this study, we must take into account that in our cohort the patients with high HBV-DNA was below 50%, and are based on HBeAg-negative patients mainly, although we must consider that these variables has been identified as confounding, and included in PS.

Our outcomes are consistent with the meta-analysis by Woo et al.¹⁸ where 20 clinical trials to determine the most effective therapies during the first year of treatment in naïve patients were included. In HBeAg-positive patients, TDF was more effective at achieving viral suppression (<1000copies/ml) with an 88% probability, 66% ALT normalization and 20% seroconversion. ETV appeared second, with a 61% viral suppression, 70% ALT normalization and 19% seroconversion. Regarding HBeAg-negative, TDF was also the most effective, with 94% viral suppression and 73% ALT normalization vs. ETV with 88% and 76% respectively. The authors concluded that TDF and ETV were the most potent drugs in HBeAg-positive, while TDF was the most potent in HBeAg-negative patients, as happens in the meta-analysis by Govan et al.¹⁹

Zuo et al.²⁰ conducted a meta-analysis with the conclusion that virological response (<400copies/ml) with TDF was superior to ETV in naïve patients during their first year of treatment, and no differences were found in ALT normalization, seroconversion, or safety. Our outcomes coincide to a great extent with this study, with the exception that our cohort included both naïve and pre-treated patients.

On the contrary, other retrospective comparative studies conducted showed that both antivirals are similar in terms of efficacy. Dogan et al.⁵ conducted a study in naïve and pre-treated patients with efficacy outcomes (<400copies/ml) of 72.3% for TDF and 69% for ETV. The authors concluded that there were no significant differences regarding the efficacy of both drugs. We must

highlight that only one case of seroconversion with ETV was observed in this study, unlike what happened in our cohort. Guzelbulut et al.²¹ did not find any differences in efficacy either (<400copies/ml); all patients included were naïve and had high HBV-DNA, unlike our series. The outcomes of these retrospective studies coincided with a meta-analysis by Dakin et al.²² where 13 clinical trials with naïve HBeAg-positive patients were analyzed; it was observed that, at one year of treatment, 94% of patients on TDF reached viral suppression (<300copies/ml) vs. 73% on ETV; all treatments increased the probability of seroconversion, though no significant differences were found. A meta-analysis performed by Ke et al.²³ considered ETV and TDF as similarly effective and safe after 24 and 48 weeks of treatment. Finally, Maratea et al.²⁴ did not find any significant differences in effectiveness, after an indirect comparison between both drugs.

Regarding renal safety, no significant differences were found in our study between both treatment arms, for any of the renal parameters analyzed. When we compared our outcomes with the comparative study conducted by Gish et al.²⁵ who evaluated the risk of renal toxicity (Cr, eGFR<60ml/min and renal events) with TDF (monotherapy or combination) vs. ETV (monotherapy) in naïve patients, we observed there was an agreement, because they did not find any significant differences in renal parameters. In the same line, another retrospective comparative study conducted by Nguyen et al.²⁶ in patients on monotherapy studied the renal function (Cr, eGFR and P) at baseline, 6 and 12 months of treatment. The study did not find any significant deterioration in renal function after 12 months with TDF, but this was detected in the ETV cohort; however, the authors concluded that this deterioration was due to the worse basal renal function in this arm.

At the time of studying the renal toxicity of ETV and TDF separately, our findings coincided with the information available so far²⁷⁻³⁰, because we did not observe any worsening in renal function over the follow-up period. In our series, a slightly higher deterioration in renal function was observed in the TDF arm, even though there was a lower risk factors associated than in the ETV arm; and there was one case of treatment interruption due to renal toxicity, vs. none in the ETV arm. However, these differences did not achieve statistical significance.

If we analyze the patient who developed Fanconi Syndrome, we will find a 66-year-old male patient, with

Table 3. Initial and 48 weeks later antiviral drugs-based renal function parameters

| Antiviral drug | Parameters | 0 weeks | 48 weeks | 95% CI | Value p |
|-----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------|
| TDF (n=32) | Serum creatinine | 1.09 (SE: 0.04) | 1.12 (SE: 0.04) | -0.03 (-0.08;0.02) | 0.173 |
| | eGFR | 78.99 (SE: 3.48) | 78.15 (SE: 3.9) | 0.85 (-9.5;11.19) | 0.872 |
| | Serum phosphate (n=25) | 3.465 (SE: 0.13) | 3.209 (SE: 0.12) | 0.256 (-0.002;0.514) | 0.051 |
| Dosage TDF (300mg) | Serum creatinine | 1.05 (SE: 0.04) | 1.03 (SE: 0.04) | 0.02 (-0.03;0.07) | 0.364 |
| | eGFR | 81.54 (SE: 3.48) | 83.95 (SE: 3.84) | -2.41 (-12.67;7.84) | 0.642 |
| | Serum phosphate (n=20) | 3.280 (SE: 0.14) | 3.054 (SE: 0.15) | 0.226 (-0.088;0.541) | 0.154 |

TDF: tenofovir; ETV: entecavir; eGFR: estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m²); serum creatinine and phosphate (mg/dl); SE: standard error.

diabetes on treatment with metformin, previously treated with ADV, who presented preexisting kidney failure at baseline. Therefore, he presented various risk factors, according to the multivariate analysis conducted with postmarketing clinical data, which show that advanced age (>60 years), preexisting kidney failure, comorbidities, concomitant nephrotoxic drugs, advanced HIV co-infection, and even male gender, are all risk factors to induce eGFR reductions by TDF^{11,31}. There are limited published data about TDF-induced Fanconi Syndrome in CHB monoinfection patients, which suggests this is a rare adverse effect; by contrast, there are numerous cases published in HIV co-infected patients^{8,9}. Several studies publish cases of Fanconi Syndrome in CHB monoinfection patients treated with TDF; in all of them the patients has associated risk factors (hypertension, preexisting kidney failure, and three of them prior treatment with ADV)^{32,33}. Those cases described are similar to ours in terms of the coincidence of additional risk factors for renal disease, and the reversibility of the disorder; but they differ regarding the time of development, because in their case Fanconi Syndrome appeared after 3-4 years of exposure to TDF, while our patient developed it after one year of treatment.

Some of the limitations of the present study are its retrospective nature and the reduced sample size, that doesn't allow subgroup analysis based on the presence or lack of prior treatment, the HBeAg sign, the magnitude of basal HBV-DNA, and combination treatment with LAM, which can make it difficult to extrapolate our outcomes. Regarding the follow-up period, even though sufficient to assess effectiveness, it is not enough in order to assess long-term safety. On the other hand, in order to evaluate effectiveness, we have only assessed viral suppression, ALT normalization and seroconversion, without considering other parameters such as histological improvement and loss of surface antigen. Regarding the safety study, we have used only eGFR, Cr and P, because the retrospec-

tive nature of the study did not allow an analysis of other parameters, due to the lack of records in most cases. Furthermore, we have not been able to estimate the effect of prior treatment with ADV as a risk factor, due to the small proportion of pre-treated patients in our series. We consider of interest the analysis of its potential influence in the development of nephrotoxicity in subsequent treatments with TDF and ETV; however, we have not found any published evidence on this respect.

As our study was non-randomized, we have adjusted outcomes by using PS, in order to reduce the influence of confounding factors. This index shows the probability that a patient will fall into one arm of the study or the other, when there has been no randomization. When outcomes are adjusted using PS, even though with certain limitations, it can be assumed that the characteristics of the study patients which could have any influence in outcomes will be distributed in an "almost-random" manner. This adjustment offers some robustness to our outcomes; therefore, our study is relevant, because there are only a few studies to this date with a direct comparison between ETV and TDF in CHB patients under real practice conditions.

In summary, we have found that TDF performs as the more potent option vs. ETV during the first year of treatment in CHB patients, both naïve and pre-treated. On the contrary, both drugs are equivalent in term of renal safety in patients with preserved renal function. Given that it is still to be determined if ETV and TDF are equivalent therapeutic options or not, we believe it is necessary to conduct direct comparisons of a prospective nature with a larger population, allowing analysis by subgroups, and to determine in terms of effectiveness which is the NUC to choose based on the basal characteristics of patients. On the other hand, studies on safety are required, both in naïve and pre-treated patients, with long follow-up periods, focused on the renal profile, in

order to obtain more conclusive outcomes. Meanwhile, while waiting for new evidence, the decision of treatment in patients with renal function alteration should include an individualized assessment, and it would be advisable to monitor glomerular and tubular function during TDF treatments.

Acknowledgements

Elia Pérez Fernández (Research Unit at the Hospital Universitario Fundación Alcorcón) for her assistance with statistical analysis.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-42.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009 (AASLD Practice Guidelines). *Hepatology*. 2009;50:661-2.
- Morillo Verdugo R, Madrazo Berenguer A, Gil Navarro MV, Suárez García E. Drugs treatment of hepatitis B. *Farm Hosp*. 2008;32:234-48.
- Petersen J, Buti M. Considerations for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6:683-94.
- Doğan ÜB, Kara B, Gümürdülü Y, Soylu A, Akin MS. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23:247-52.
- Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Review article: nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:35-46.
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010;51:496-505.
- Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1070-3.
- Krummel T, Parvez-Braun L, Frantzen L, Lalanne H, Marcellin L, Hannedouche T, et al. Tenofovir-induced acute renal failure in an HIV patient with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:473-4.
- Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1559-85.
- Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:354908.
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307:1941-51.
- Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med*. 2005;118:1094-1101.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70:41-55.
- D'Agostino RB. Propensity Score Methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998;17:2265-81.
- Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med*. 1997;16:2349-80.
- Gao L, Trinh HN, Li J, Nguyen MH. Tenofovir is superior to entecavir for achieving complete viral suppression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:629-37.
- Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DKH, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Gastroenterology*. 2010;139:1218-29.
- Gova L, Wu O, Xin Y, Hutchinson SJ, Hawkins N. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:882-94.
- Zuo SR, Zuo XC, Wang CJ, Ma YT, Zhang HY, Li ZJ, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of entecavir and tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:288-97.
- Güzelbulut F, Ovünç AOK, Oetinkaya ZA, Senates E, Gökden Y, Saltürk AGD, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:477-80.
- Dakin H, Fidler C, Harper C. Mixed treatment comparison meta-analysis evaluating the relative efficacy of nucleos(t)ides for treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Value Health*. 2010;13:934-45.
- Ke W, Liu L, Zhang C, Ye X, Gao Y, Zhou S, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e98865.
- Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Letter: First-line monotherapies for chronic hepatitis B - indirect comparison between entecavir and tenofovir. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:584-5.
- Gish RG, Clark MD, Kane SD, Shaw RE, Mangahas MF, Baqai S. Similar risk of renal events among patients treated with tenofovir or entecavir for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:941-6.
- Nguyen HL, Al-Freah MA, Joe D, Carey I, Boyer T, Suddle A, et al. A single centre, large 'real-life' cohort treated with tenofovir versus entecavir: no deterioration in renal function in tenofovir cohort over 12 months of therapy. *Hepatology*. 2011;54 Suppl 1:604A.
- Ridruejo E, Silva MO. Safety of long-term nucleos(t)ide treatment in chronic hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:357-60.
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359:2442-55.
- Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140:132-43.
- Fung J, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:428-34.
- Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS Lond Engl*. 2007;21:1273-81.
- Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, Strasser SI. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B mono-infection. *Antivir Ther*. 2013;18:945-48.
- Viganò M, Brocchieri A, Spinetti A, Zaltron S, Mangia G, Facchetti F, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in chronic hepatitis B mono-infected patients that reverted after tenofovir withdrawal. *J Clin Virol*. 2014;61:600-3.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Perceptions about HIV pre-exposure prophylaxis among healthcare professionals in Spain (PERPPRES Study)

Percepción de los profesionales sanitarios sobre la profilaxis preexposición al VIH en España (Estudio PERPPRES)

Javier Sánchez-Rubio Ferrández¹, José Manuel Martínez Sesmero²,
Herminia Navarro Aznárez³, Sergio Fernández Espínola⁴, Ismael Escobar Rodríguez⁵,
José Manuel Ventura Cerdá⁶, Group of Pharmaceutical Care for HIV+ Patients

¹Pharmacy Unit. Hospital Universitario de Getafe, Madrid. ²Pharmacy Unit. Complejo Hospitalario de Toledo. ³Pharmacy Unit. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁴Pharmacy Unit. Hospital de Antequera, Málaga. ⁵Pharmacy Unit. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. ⁶Deputy Director of Therapeutic Positioning and Pharmacoeconomics. General Administration of Pharmacy and Healthcare Products, Valencia. Spain.

Abstract

Objective: To determine the level of support, knowledge and perceptions of pre-exposure prophylaxis (PrEP) by Infectious Disease Specialists and Hospital Pharmacists in Spain.

Methods: Cross-sectional study through an on-line 31-item survey (sociodemographical data, employment status/experience, knowledge of PrEP, use, identified barriers and economic issues). A univariate analysis was performed to evaluate the variables associated with support for PrEP, and compare the assessments by Specialists and Pharmacists.

The questions about support for PrEP and agreement with the indication approval were repeated after showing data from published studies. The significance of the change in the answers was analyzed using the McNemar Test.

Results: 211 questionnaires were received (80.1% from Pharmacists). 40.3% had low/no familiarity with PrEP (46.2% Pharmacists vs. 16.7% Physicians; $p < 0.01$). A 53.6% of them would support the use of PrEP (49.7% Pharmacists vs. 69% Physicians; $p = 0.038$).

The minimum acceptable efficacy in order to support PrEP was $85.0 \pm 15.5\%$ ($82.6 \pm 12.1\%$ by Physicians vs. $85.6 \pm 15.0\%$ by Pharmacists; $p = 0.02$).

The variables associated with support were: medical profession (OR=2.26; 95%CI 1.1-4.6; $p = 0.038$) and lower demand for efficacy (difference=10.5%; 95%CI 6.9 to 14.1; $p < 0.001$).

Resumen

Objetivo: Determinar el grado de apoyo, conocimientos y percepciones respecto a la profilaxis preexposición (PrEP) de los médicos infectólogos y farmacéuticos hospitalarios en España.

Métodos: Estudio transversal mediante encuesta de 31 ítems (datos sociodemográficos, situación laboral/experiencia, conocimiento sobre PrEP, uso, opiniones, barreras detectadas y aspectos financieros). Se realizó un análisis univariante para evaluar las variables relacionadas con el apoyo a PrEP y comparar las valoraciones de médicos y farmacéuticos.

Las preguntas sobre apoyo a la PrEP y el acuerdo sobre aprobar la indicación se repitieron tras mostrar datos de estudios publicados. Se analizó la significación del cambio en la respuesta mediante la prueba de McNemar.

Resultados: Se recibieron 211 cuestionarios (80,1% farmacéuticos). El 40,3% estuvieron nada/poco familiarizados con la PrEP (46,2% farmacéuticos vs. 16,7% médicos; $p < 0,01$). El 53,6% apoyaría su uso (49,7% farmacéuticos vs. 69% médicos; $p = 0,038$).

La eficacia mínima considerada aceptable fue $85,0 \pm 15,5\%$ ($82,6 \pm 12,1\%$ médicos vs. $85,6 \pm 15,0\%$ farmacéuticos; $p = 0,02$). Las variables relacionadas con el apoyo fueron: profesión médica (OR=2,26 IC95% 1,1-4,6; $p = 0,038$) y menor exigencia de eficacia (diferencia 10,5% IC95% 6,9-14,1; $p < 0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.sanchez@salud.madrid.org.

Recibido el 20 de febrero de 2016; aceptado el 8 de abril de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10489



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.

After receiving the information, there was an increase in their support for use and indication approval. Most participants (81.5%) did not support its reimbursement.

The main barriers identified were: an increase in risk behaviour (24.1%), increase in sexually transmitted diseases (19.0%), resistance (16.6%) and cost (16.0%).

Conclusions: More than half of participants were familiar with PrEP. The majority of them would support its use and the approval of the indication, but would not reimburse it. The use of PrEP in real practice is currently low.

KEYWORDS

Pre-exposure prophylaxis; HIV; Spain

Farm Hosp. 2016;40(4):287-301

Tras recibir la información, aumentaron el apoyo al uso y la aprobación. El 81,5% no apoyaron la financiación.

Las principales barreras señaladas fueron: aumento de conductas de riesgo (24,1%), aumento de enfermedades de transmisión sexual (19,0%), resistencias (16,6%) y coste (16,0%).

Conclusiones: Más de la mitad de los encuestados estaban familiarizados con la PrEP. La mayoría apoyaría su uso y la aprobación de la indicación, pero no la financiaría. El uso en la práctica real de la PrEP es escaso en la actualidad.

PALABRAS CLAVE

Profilaxis preexposición; VIH; España

Farm Hosp. 2016;40(4):287-301

Contribution to Scientific Literature

The PERPRESS Study has evaluated for the first time in our country the knowledge and perception of Physicians and Pharmacists about the HIV Pre-Exposure Prophylaxis.

The outcomes obtained indicate that a high proportion of professionals would support the use of this strategy, but there are still doubts about its impact on high-risk behaviours, the development of sexually transmitted conditions and resistances, as well about its reimbursement, which will require real-practice data.

Introduction

Infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is still a major health problem in our country. The most recent data on epidemiological monitoring for HIV and AIDS in Spain state that, regardless of the efforts made, there is still a high rate of newly diagnosed patients. Thus, there were 7.25 cases per 100,000 inhabitants in 2014, above the mean rate in the European Union and Western European countries.

The main transmission way is sexual, particularly among men who have sex with men (MSM). For this reason, without excluding other ways of transmission, it will be necessary to implement and reinforce effective actions to prevent the transmission through this way, adapting them to the circumstances¹.

The "Pre-exposure Prophylaxis" (PrEP) consists in the administration of antiretroviral drugs to non-infected individuals who present high exposure or risk of infection.

The concept of prophylaxis in order to reduce the risk of an infectious disease is well established; an example would be the chemoprophylaxis for malaria in travellers. The idea that PrEP could reduce the risk of HIV was based on the prevention of mother-to-child transmission of HIV through antiretroviral prophylaxis, and on the studies conducted on primates that showed that PrEP offered partial or complete protection against the infection².

The proof of concept test was obtained by evaluating the efficacy of the tenofovir 1% vaginal gel. However, regardless of the positive outcomes of the CAPRISA004³ clinical trial, two subsequent studies did not confirm the efficacy of the gel in reducing the rate of transmission^{4,5}.

Regarding the use of oral agents, clinical trials have been conducted mostly with daily administration of tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC), though there are also studies on the administration of tenofovir only or the pericoital use of TDF/FTC. The reduction of the relative risk of transmission in these studies has ranged from 6 to 92%⁶. However, outcomes have been more consistent among patients with high levels of adherence⁷, and therefore PrEP has become a strategy of great interest in the future fight against HIV infection.

However, PrEP implementation has just started, or is still under consideration; for the time being, until the EMA (European Medicines Agency) completes its evaluation, this use of antiretroviral medication has not been approved in our country. The future implementation of this type of prevention measures will undoubtedly require setting up an adequate care structure, with the collaboration of different healthcare agents.

The objective of the present study is to determine the current level of support, knowledge and perceptions about PrEP by Infectious Disease Specialists and Hospital Pharmacists in Spain.

Methods

A cross-sectional study was designed, using an anonymous "on-line" survey through the "Google Drive®" tool, including 31 items regarding sociodemographical data, employment status / experience, level of knowledge about PrEP, use, opinions, barriers detected for its implementation, and economic aspects. The survey was based on that conducted by Yoong D *et al*⁸, and included dichotomous, multiple choice, and Likert-type questions (1=no agreement, and 5=high agreement). The questions asked are shown in Table 1. All questions

Table 1. Model of survey used in the study.

- 1) How old are you?
 - 2) In which Autonomous Community do you live?
 - 3) Are you a Physician or a Pharmacist?
 - 4) How long have you been working in HIV patient management?
 - 5) What is your gender?
 - 6) Which of the following better describes your current employment status?
 - 7) Please state your level of agreement with this statement: I consider myself a professional with specialized knowledge regarding HIV+ patient management. Please assign a score from 1 (no agreement) to 5 (complete agreement).
- PrEP (PRE-EXPOSURE Prophylaxis) is a biomedical intervention against HIV in which HIV NEGATIVE persons will take medications against HIV in order to prevent the infection. PrEP is initiated BEFORE EXPOSURE TO HIV.
- 8) To what extent are you familiar with Pre-Exposure Prophylaxis in the HIV setting? Please assign a score from 1 (no familiarity) to 5 (high familiarity).
 - 9) Have you been asked about PrEP by any health system user during the past year?
 - 10) Have you ever suggested the use of PrEP?
 - 11) Have you dispensed / prescribed drugs to be used in PrEP outside the clinical trial setting?
 - 12) Do you know any patients in Spain who have used it?
 - 13) With your current knowledge about PrEP, would you support its use in individuals with behaviours entailing a high-risk of HIV infection?
 - 14) What is the minimum efficacy % that you would accept in order to consider the use of PrEP in HIV negative persons was reasonable?
 - 15) Do you think that the regulatory authorities should APPROVE the indication for use of PrEP in our country?
 - 16) Considering that the use of daily tenofovir/emtricitabine amounts to 364 to 410€/month, do you think that the health authorities should REIMBURSE the indication of the use of PrEP in our country?

PrEP efficacy has been evaluated in clinical trials, where it has demonstrated partial protection against the infection; outcomes have been improved in adherent patients. On July, 2012, Truvada (emtricitabine+tenofovir) received FDA approval for this use. Taking into account the outcomes of the main studies that appear below:

| Study | Population | Intervention | Overall Risk Reduction | Risk Reduction in Adherent Patients |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| PROUD | MSM | Daily oral TDF/FTC | 86% (CI 95%; 58-96%) | N/A |
| IPERGAY | MSM | Pericoital oral TDF/FTC | 86% (CI 95%; 40-99%) | N/A |
| iPrEX | MSM and transgender | Daily oral TDF/FTC | 44% CI 95%; 15-63%) | 92% |
| Partners PrEP | Heterosexual serodiscordant couples | Daily oral TDF/FTC | 75% (CI 95%; 55-87%) | 90% |
| | | Daily oral TDF | 67% CI 95%; 44-81%) | 86% |
| TDF2 | Heterosexual men and women | Daily oral TDF/FTC | 62% (CI 95%; 17-78%) | 78% |
| Bangkok Tenofovir Study | Parenteral drug users | Daily oral TDF | 49% (CI 95%; 10-72%) | 70% |
| FEM-PrEP | Women | Daily oral TDF/FTC | 6% (CI 95%; -52;41%) | N/A |
| VOICE | Women | Daily TDF gel | 15% (CI 95%; 20;40%) | 66% |
| CAPRISA004 | Women | Pericoital TDF gel | 39% (CI 95%; -6-60%) | 74% |

N/A = Not available.

Table 1 (cont). Model of survey used in the study.

-
- 17) Would you support the use of PrEP for individuals at high risk of HIV infection?
- 18) Do you think that the health authorities should APPROVE the indication for use of PrEP in our country?
- 19) Do you think that the health authorities should REIMBURSE the indication for use of PrEP in our country?
- 20) In a hypothetical scenario of approval of PrEP use, which do you think would be the best setting for PrEP dispensing?
- 21) Do you think that PrEP dispensing from the Hospital Pharmacy Units would be feasible with current resources?
- 22) Please state your level of agreement with the following statements; (1 = no agreement, to 5 = high agreement).
- PrEP is an interesting prevention strategy, and should be widely available as soon as possible.
 - A widespread use of PrEP can reduce the incidence of HIV infections among the population.
 - PrEP can lead to a medicalization of HIV prevention, and reduce the attention paid to other important prevention strategies.
 - The benefit/risk ratio of PrEP is not adequate.
 - Resources should be assigned to PrEP research.
 - PrEP use should be paid for by the user.
 - PrEP is a cost-effective strategy.
- 23) Which concerns / barriers do you find more relevant for the use of PrEP? (Choose three.)
- Low level of protection.
 - Risk of developing resistances.
 - Adverse effects and their severity.
 - Potential increase in risk behaviours.
 - Adherence to medication.
 - Adherence to clinical follow-up.
 - Cost / Source of funding.
 - Increase in Sexually Transmitted Diseases.
 - Lack of real-use data.
 - Lack of time for education / determining adherence.
- 24) Which moment do you think would be a good opportunity to discuss the use of PrEP with the potential candidates to receive it?
- 25) What price (€/month) would seem adequate to you for a PrEP strategy to be reimbursed by the public health system?
-

required an obligatory answer, except the one about the cost considered acceptable. The questionnaire underwent a pilot test, where it was initially answered by a group of 4 Pharmacists in order to assess if it was clear and easy to understand.

The questions about the support for PrEP by the participants and their agreement with the approval for indication / reimbursement by health authorities were repeated after showing them a Summary Table with data of the studies published so far.

The Pharmacist participants were recruited through the Spanish Society of Hospital Pharmacy website, and from the e-mail list of the Group of Pharmaceutical Care for HIV+ Patients. Participants were asked to hand out the questionnaire to Infectious Disease Specialists in their hospitals.

The analysis included those answers collected from September, 1st to October, 1st, 2015.

The minimum sample size needed was estimated for the primary endpoint, that is to say, to estimate the pro-

portion of participants who would support the use of PrEP of 50% with a 95% Confidence Level, 10% accuracy, and an expected loss rate of 5%. Therefore, the minimum sample size needed was estimated in 101 participants.

A descriptive and analytical univariate analysis was conducted through Chi-Square Test (qualitative variables), or Mann-Whitney's U Test (quantitative variables), in order to evaluate the potential variables associated with support for PrEP, as well as to compare the assessments conducted by Physicians and Pharmacists with a 95% level of statistical significance. A multivariate analysis was additionally conducted, through logistical regression and using the Step-Forward Method (Likelihood Ratio), considering the variables with $p < 0.1$ in the univariate analysis. The goodness-of-fit of the model was determined through the Hosmer-Lemeshow Test.

The significance of the change in the answer regarding support for its use, as well as for approval of its indication and reimbursement, was analyzed through Mc-

Nemar Test, before and after receiving the information from the published data. The analyses were conducted using the SPSS statistical package, version 19.0.

Results

In total, 211 completed questionnaires were received, that were adequate for analysis. 80.1% (169) of participants were Pharmacists; of them 60.7% were female, and their age was (mean±SD) 39.6±10.1 years. Their mean experience with HIV patients was of 8.6±8.3 years. Regarding the employment status of the participants, the majority were hospital specialists (69.2%), followed by residents (17.0%), heads of department (9%), unemployed specialists (1.4%) and others (3.4%).

The distribution by autonomous communities was: Andalusia (13.7%), Aragon (4.7%), Asturias (0.5%), Cantabria (4.3%), Castille La Mancha (7.6%), Castille and León (2.4%), Catalonia (14.7%), Ceuta (0.5%), Community of Madrid (21.8%), Community of Valencia (9%), Extremadura (1.9%), Galicia (3.3%), Balearic Islands (3.3%), Canary Islands (1.9%), La Rioja (0.9%), Murcia (1.9%), Navarre (2.4%) and the Basque Country (5.2%).

Table 2 details the characteristics of the Physician and Pharmacist participants.

40.3% of them acknowledged that they had low / no familiarity with PrEP (46.2% for Pharmacists and 16.7% for Physicians; $p < 0.01$). Regarding their use of PrEP, results are shown in Table 3.

The minimum efficacy in order to consider PrEP would be reasonable was 85.0±15.5% (82.6±12.1% for Physicians and 85.6±15.0% for Pharmacists; $p = 0.02$).

The only variables associated with support for PrEP in the univariate analysis were: medical profession (OR=2.26 CI 95% 1.1-4.6; $p=0.038$) and the lower demand in the minimum rate of efficacy acceptable (difference of 10.5% CI 95% 6.9-14.1; $p < 0.001$). In the multivariate analysis, the influence of the minimum percentage of efficacy considered acceptable was sustained ($p < 0.001$), and not the one regarding profession ($p=0.087$). There was an adequate fit according to the Hosmer-Lemeshow Test ($p > 0.05$).

Before receiving the information regarding the published studies, 45% of the participants answered that they would support the use of PrEP (40.2% of Pharmacists vs. 64.3% Physicians; $p=0.009$), and 45.5% of them were in favour of approving the indication (42.0% of Pharmacists vs. 59.5% of Physicians; $p=0.062$); while 24.2% and 25.1% respectively had no formed opinion. Once they received the information, the percentages increased to 53.6% for support (49.7% of Pharmacists vs. 69.0% of Physicians; $p=0.038$) and 56.9% for approval of the indication (53.8% of Pharmacists vs. 69% of Physicians; $p=0.108$), while the proportion of undecided respondents decreased to 13.7% and 13.3% respectively. The change was statistically significant according to the McNemar Test ($p=0.007$ and $p < 0.001$ respectively).

Table 2. Characteristics of Physician and Pharmacist participants

| | Physicians | Pharmacists |
|------------------------------------------------|------------|-------------|
| n | 42 | 169 |
| Age (mean±SD) | 49.8±8.9 | 37.1±8.8 |
| Gender (% of women) | 31% | 68% |
| Years of experience with HIV (mean±SD) | 18.0±4.3 | 6.5±6.4 |
| Professional with specialized knowledge of HIV | 100% | 83.4% |
| Employment status: | | |
| Head of Department | 21.4% | 5.9% |
| Hospital Specialist | 73.8% | 68.1% |
| Resident | 2.4% | 20.7% |
| Unemployed Specialist | 0% | 1.8% |
| Other | 2.4% | 3.5% |

Table 3. Data on PrEP Use and Perceptions

| Regarding PrEP... | Physicians | Pharmacists | Total | p* |
|---------------------------------|------------|-------------|-------|------------|
| Has been asked by some user | 50.0% | 24.3% | 29.4% | $p=0.02$ |
| Has suggested its use | 28.6% | 5.9% | 10.4% | $p < 0.01$ |
| Has prescribed / dispensed it | 9.5% | 6.5% | 7.1% | $p=0.730$ |
| Knows patients who have used it | 19% | 13.0% | 14.2% | $p=0.451$ |

* Chi-Square Test with a 95% statistical significance level.

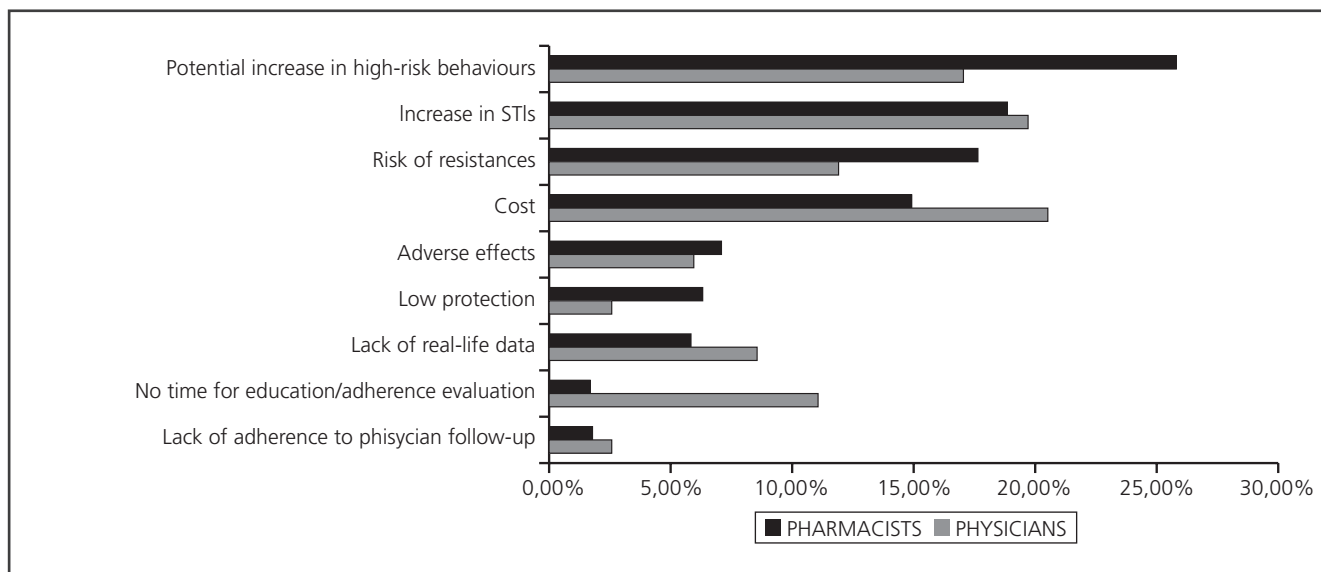


Figure 1. Main barriers detected by Physicians and Pharmacists.

Regarding reimbursement, the majority of respondents (84.4%) did not agree with reimbursement for this strategy (84.6% of Pharmacists vs. 83.3% of Physicians; $p=0.838$). When they became aware of the data from the studies, the proportion stayed at 81.5% (81.1% for Pharmacists vs. 83.3% for Physicians; $p=0.907$), and no significant change was observed ($p=0.180$).

The main barriers mentioned for its use were: a potential increase in high-risk behaviours (24.1%), increase in STIs (sexually transmitted infections) (19.0%), risk of resistances (16.6%) and its cost (16.0%). Figure 1 shows in detail the main barriers detected by Physicians and Pharmacists.

Regarding the best setting for dispensing PrEP in the hypothetical scenario of approval and reimbursement by the health authorities, the results appear in Table 4.

A 65.4% of participants considered that it would not be feasible to dispense PrEP from the Hospital Pharmacy Units, given their current resources (54.8% of Physicians and 68% of Pharmacists), while only 18% of them considered it possible (19% of Physicians and 17.8% of Pharmacists). However, both Physicians and Hospital Pharmacists considered that the Hospital Pharmacy Unit is the most adequate point of care for dispensing PrEP.

Figure 2 shows the degree of agreement by participants for certain claims about PrEP, according to the pre-established Likert Scale.

The question about the adequate price (€/month) so that a PrEP strategy could be reimbursed by the public health system was answered by 110 participants (52.1%); the mean price suggested was 95.4 ± 87.2 € per month.

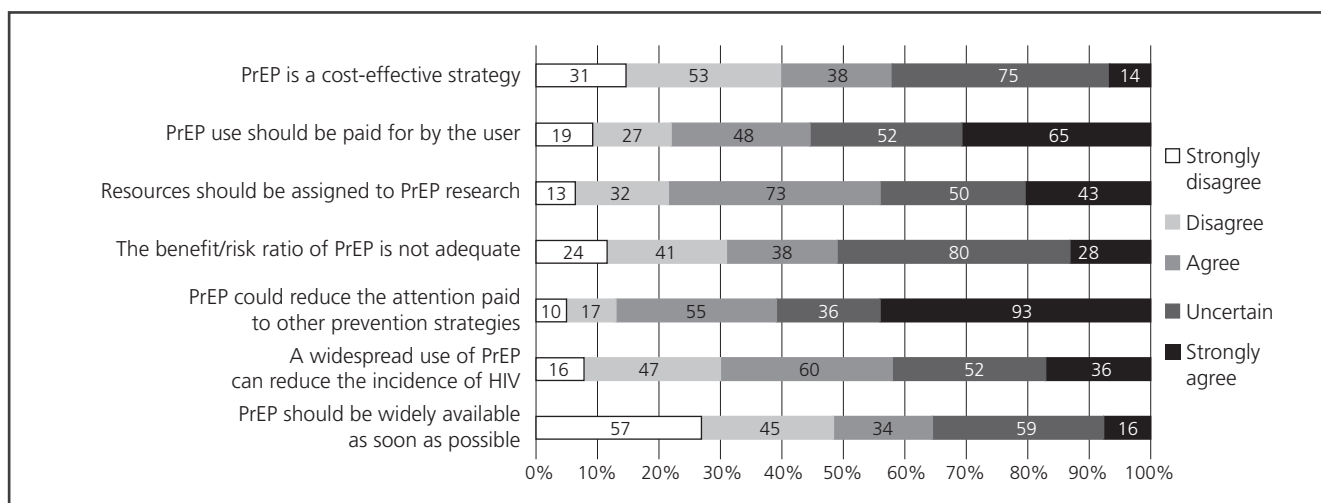


Figure 2. Level of agreement by participants with certain statements on PrEP.

Table 4. The most adequate setting for PrEP dispensing according to the participants

| | Total | Physicians | Pharmacists |
|---------------------------|-------|------------|-------------|
| Hospital Pharmacy | 76.8% | 64.3% | 80.5% |
| Retail Pharmacy | 11.9% | 14.3% | 9.7% |
| Primary Care | 7.1% | 14.3% | 6.2% |
| NGOs/Patient associations | 2.8% | 0% | 3.6% |
| STD centres | 0.9% | 4.7% | 0% |
| Specific centres | 0.5% | 2.4% | 0% |

STD: Sexually Transmitted Diseases.

Discussion

The study presented has evaluated for the first time in our country the knowledge and perception by Physicians and Pharmacists about the HIV Pre-Exposure Prophylaxis. PrEP represents a strategy with increasing interest in the setting of the prevention of HIV transmission. For this reason, the *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) recommends its use in risk groups⁹, after this indication was approved for the tenofovir/emtricitabine combination in the United States on July, 2012¹⁰. Though its use has been recently accepted in some European countries¹¹, in Spain there are still no drugs with this approved indication. However, as shown in our study, this application of the therapy in healthy individuals is already being conducted in certain patients, as off-label or non-regulated use.

The PERPPRES Study (Perception of Pre-Exposure Prophylaxis among Healthcare Professionals in Spain) has evaluated for the first time in our country the level of support for PrEP by Physicians and Pharmacists. Yoong D *and col*⁸ evaluated in 2013 the perception of Canadian Pharmacists regarding PrEP. In a similar way to these data presented, they found that the majority of participants supported their use; 69% of participants were in favour, compared with 49.7% in our country. However, this difference could be due to the higher number of Pharmacists not familiar with PrEP in our setting (46.2% vs. 6%).

Regarding Physicians, the majority would support its use, according to the outcomes obtained; the support is higher than among Pharmacists, and above the level of support obtained by other authors¹².

On the other hand, it was observed that a higher knowledge of the published clinical trials led to a slight increase in the level of support by participants of the use of PrEP. Other studies have associated similarly the level of knowledge with the willingness to prescribe PrEP, pointing out that the education for potential providers of PrEP can be a key component for its future implementation¹³.

The main barriers detected coincide in a qualitative way with those stated by other authors¹⁴; it was considered that the most relevant barriers were those regarding the risk compensation / increase of STIs, potential development of resistances, and cost.

Risk compensation, that is to say, an increase in high-risk sexual behaviours, represents the Achilles' heel of prevention strategies¹⁵ and one of the main concerns when faced with a potential widespread use of PrEP. However, data from the published studies suggest that, even though it is high, the frequency of this type of practices is not encouraged by the use of PrEP. On the other hand, there are still not enough real-practice data; and even though no significant differences have been found, it is worth pointing out that some PrEP users have declared having a higher number of unprotected relationships; therefore, it is necessary to implement complementary educational strategies, as well as an adequate follow-up which, on the other hand, could be used as an opportunity for STI screening^{16,17}.

Regarding resistances, even though the studies demonstrate that their development during PrEP is low¹⁸, these could be selected in those individuals that initiate it during an unknown acute infection. In any case, selected resistances seem to decay rapidly after drug cessation; it is still not known whether this fact could have any clinical relevance during antiretroviral treatment¹⁹.

Another aspect that will undoubtedly be decisive in the potential implementation of PrEP is the cost associated to its use, and the potential reimbursement by public health systems. Even though the majority of participants were in favour of the use of PrEP and the approval of its indication, the majority opposed its reimbursement. Drugs used in PrEP represent a high cost; it has been estimated that the cost of its implementation for MSM at risk in Europe would be 9,100 million euros per year²⁰. The price considered acceptable by participants indicates that this opinion could change if there was an eventual reduction in the price of the medications used, which allowed an escalation of the strategy to a significant group of population. In any case, as with any other healthcare technology, PrEP should be strictly analyzed from a cost-effectiveness point of view; because the cost of each infection prevented cannot be dismissed, if the chronic nature of this treatment is taken into account²¹.

Finally, the majority of participants agreed that the Hospital Pharmacy Unit would be the most adequate setting for dispensing this strategy, if implemented; on the

other hand, it includes drugs that in our country must be dispensed from these settings. However, current resources were not considered sufficient in order to undertake this task; it was pointed out that a structural improvement was required previous to PrEP implementation.

As a limitation, given the methodology of the study, it was not possible to know the rate of response achieved, or the number of centres involved; and, on the other hand, the recruitment of Physicians was lower. In the "ORIGEN" study, Morillo *et al* identified 92 centres registered in the Spanish Society of Hospital Pharmacy that were dispensing antiretroviral medication²², which shows that the number of Pharmacist participants recruited can be highly representative of the professionals providing pharmaceutical care for HIV+ patients in our country.

On the other hand, the influence of the different political and social settings in the different Autonomous Communities was not taken into account.

Conclusions.

More than half of the participants were familiar with PrEP; this knowledge was higher among Physicians. The majority would support the use of PrEP and the approval of its indication; while only a low proportion of them would be in favour of its reimbursement. In a hypothetical scenario of approval and reimbursement, the majority of respondents considered that Hospital Pharmacy Units would be the most adequate setting for its dispensing. Currently there is a low use of PrEP in real practice in our country.

Bibliography

- Vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España. Actualización 30 de junio de 2015. 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.
- Baeten JM, Haberer JE, Liu AY, Sista N. Preexposure prophylaxis for HIV prevention: where have we been and where are we going? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jul;63 Suppl 2:S122-9.
- 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.
- Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi 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.
- 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.
- 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*. 2016;44(2):151-8.
- Marcus JL, Buisker T, Horvath T, Amico KR, Fuchs JD, Buchbinder SP et al. Helping our patients take HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a systematic review of adherence interventions. *HIV Med*. 2014 Aug;15(7):385-95.
- Yoong D, Naccarato M, Sharma M, Wilton J, Senn H, Tan DH. Preparing for pre-exposure prophylaxis: perceptions and readiness of Canadian pharmacists for the implementation of HIV pre-exposure prophylaxis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(8):608-16.
- US Public Health Service. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. [citado Diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prep/guidelines2014.pdf>
- FDA. Truvada® (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Full prescribing information. [Cited December]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021752s030lbl.pdf
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) Truvada (association fixe emtricitabine / fumarate de tenofovir disoproxil) 200 / 245 mg, comprimé pelliculé. Protocole de suivi des personnes traitées par truvada pour une prophylaxie pre-exposition au vih. 25 November 2015. [Cited January 2016]. Available from: <http://ansm.sante.fr>
- Sharma M, Wilton J, Senn H, Fowler S, Tan DH. Preparing for PrEP: perceptions and readiness of canadian physicians for the implementation of HIV pre-exposure prophylaxis. *PLoS One*. 2014 Aug 18;9(8):e105283. doi: 10.1371/journal.pone.0105283. eCollection 2014.
- Blumenthal J, Jain S, Krakower D, Sun X, Young J, Mayer K, et al. Knowledge is Power! Increased Provider Knowledge Scores Regarding Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) are Associated with Higher Rates of PrEP Prescription and Future Intent to Prescribe PrEP. *AIDS Behav*. 2015 May;19(5):802-10.
- Krakower D, Ware N, Mitty JA, Maloney K, Mayer KH. HIV providers' perceived barriers and facilitators to implementing pre-exposure prophylaxis in care settings: a qualitative study. *AIDS Behav*. 2014 Sep;18(9):1712-21.
- Cassell MM, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? *BMJ*. 2006 Mar 11;332(7541):605-7.
- Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*. 2013 Dec 18;8(12):e81997. doi: 10.1371/journal.pone.0081997. eCollection 2013.
- Scott HM, Klausner JD. Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis: challenges and opportunities among men who have sex with men in the US. *AIDS Res Ther*. 2016 Jan 19;13:5. doi: 10.1186/s12981-016-0089-8. eCollection 2016
- Molina JM, Pintado C, Gatey C, Ponscarne D, Charbonneau P, Loze B. Challenges and opportunities for oral pre-exposure prophylaxis in the prevention of HIV infection: where are we in Europe? *BMC Med*. 2013; 11: 186. Published online 2013 August 23. doi: 10.1186/1741-7015-11-186.
- Weis JF, Baeten JM, McCoy CO, Warth C, Donnell D, Thomas KK, et al. Preexposure prophylaxis-selected drug resistance decays rapidly after drug cessation. *AIDS*. 2016 Jan 2;30(1):31-5.
- Kenyon CR, Osbak K. How many MSM in Europe could benefit from PrEP--a 9 billion Euro question? *Int J STD AIDS*. 2015 Nov;26(13):988-90.
- Sánchez-Rubio Ferrández J, Martínez Sesmero JM. Profilaxis preexposición al vih: ¿un nuevo paradigma de prevención? *Farm Hosp* 2016 ;40(3):219-24.
- Morillo-Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen. *Farm Hosp*. 2014; 38(2):89-99.

Aportación a la literatura científica

El estudio PERPPRES ha evaluado por primera vez en nuestro país el conocimiento y la percepción de los profesionales médicos y farmacéuticos sobre la profilaxis preexposición al VIH.

Los resultados obtenidos señalan que un alto porcentaje apoyaría el uso de esta estrategia pero aún existen dudas sobre su impacto sobre las conductas de riesgo, el desarrollo de enfermedades de transmisión sexual y resistencias, así como su financiación, que requieren de datos de práctica real.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un problema de salud de primera magnitud en nuestro país. Los datos más recientes sobre la vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España señalan que, a pesar de los esfuerzos realizados, la tasa de nuevos diagnósticos continúa siendo elevada. Así, se alcanzaron los 7,25 casos por 100.000 habitantes en 2014, por encima de la media de la Unión Europea y de los países de Europa Occidental.

La vía de transmisión prioritaria es la vía sexual, especialmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Por este motivo, sin menoscabo de otras formas de transmisión, es necesario implantar y reforzar actuaciones eficaces para prevenir la transmisión por esta vía, adecuándolas a las circunstancias¹.

La "profilaxis preexposición" (PrEP) consiste en la administración de fármacos antirretrovirales a individuos no infectados que tienen una elevada exposición o riesgo de contagio.

La idea de la profilaxis para reducir el riesgo de una enfermedad infecciosa está bien establecida, como por ejemplo en la quimioprofilaxis de la malaria en viajeros. La idea de que la PrEP podría reducir el riesgo de VIH surgió a partir de la prevención de la transmisión de madre a hijo del VIH con profilaxis antirretroviral y de los estudios en primates que mostraron que la PrEP ofrecía protección parcial o completa contra la infección².

La prueba de concepto se obtuvo evaluando la eficacia del gel vaginal de tenofovir al 1%. Sin embargo, a pesar de los resultados positivos del ensayo CAPRISA004³, dos estudios posteriores no confirmaron la eficacia del gel en la disminución de la tasa de transmisión^{4,5}.

En cuanto al uso de agentes orales, se ha ensayado mayoritariamente la administración diaria de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC), aunque también existen estudios sobre la administración únicamente de tenofovir o de TDF/FTC de manera pericoital. La reducción del riesgo relativo de transmisión ha variado en estos ensayos entre el 6 y 92%⁶. Sin embargo, entre los pacientes con altos niveles de adherencia, los resultados son más con-

sistentes⁷, convirtiendo la PrEP en una estrategia de gran interés en la lucha futura contra la infección por el VIH.

Sin embargo, la aplicación de la PrEP acaba apenas de empezar o está siendo considerada, siendo por el momento, hasta que finalice la evaluación por parte de la EMA (European Medicines Agency), un uso no aprobado de la medicación antirretroviral en nuestro país. La implementación futura de este tipo de medidas de prevención necesitará sin duda del establecimiento de un marco asistencial adecuado en el que colaboren diferentes agentes sanitarios.

El objetivo del presente estudio es determinar en el momento actual el grado de apoyo, conocimientos y percepciones respecto a la PrEP de los médicos infectólogos y farmacéuticos hospitalarios en España.

Métodos

Se diseñó un estudio de corte transversal mediante una encuesta anónima "on-line" a través de la herramienta "Google Drive®" de 31 ítems relativos a datos sociodemográficos, situación laboral/experiencia, grado de conocimiento sobre la PrEP, uso, opiniones, barreras detectadas para la implementación y aspectos financieros. La encuesta se basó en la realizada por Yoong D y col⁸ incluyó preguntas dicotómicas, multi-respuesta y de escala tipo Likert (1=nada de acuerdo y 5=muy de acuerdo). Las preguntas formuladas se muestran en la tabla 1. Todas las preguntas fueron de respuesta obligatoria salvo la referente al coste considerado aceptable. El cuestionario fue sometido a una prueba piloto siendo realizado en primer lugar por un grupo de 4 farmacéuticos para evaluar la claridad y la comprensión del mismo.

Las preguntas sobre el apoyo del participante a la PrEP y su acuerdo con la aprobación de indicación/financiación por parte de las autoridades sanitarias se repitieron después de mostrar al encuestado una tabla resumen con los datos de los estudios publicados hasta el momento.

Los participantes farmacéuticos se reclutaron a través de la página web de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y mediante la lista de correo electrónico del Grupo de Atención Farmacéutica al paciente VIH positivo. Se pidió a los participantes que distribuyeran el cuestionario entre médicos infectólogos en sus hospitales.

Se analizaron respuestas recogidas del 1 de septiembre al 1 de octubre de 2015.

El tamaño de muestra mínimo necesario se calculó para el objetivo principal, es decir, estimar una proporción de participantes que apoyaran el uso de PrEP del 50% con un nivel de confianza del 95%, una precisión del 10% y una proporción esperada de pérdidas del 5%. Por lo tanto el tamaño muestral mínimo necesario se estimó en 101 participantes.

Tabla 1. Modelo de encuesta utilizado en el estudio

- 1) ¿Cuál es su edad?
- 2) ¿En qué Comunidad Autónoma ejerce?
- 2) ¿Es usted médico o farmacéutico?
- 4) ¿Cuántos años lleva trabajando en atención al paciente VIH?
- 5) ¿Cuál es su sexo?
- 6) ¿Cuál de los siguientes define mejor tu situación laboral actual?
- 7) Señale su grado de acuerdo con esta afirmación: Me identifico como un profesional con conocimientos especializados en el cuidado del paciente VIH positivo. Puntúe del 1 (nada de acuerdo) al 5 (totalmente de acuerdo).

La PrEP (Profilaxis PRE-EXPOSICIÓN) es una intervención biomédica contra el VIH en la cual personas VIH NEGATIVAS toman medicamentos anti VIH para evitar contraer la infección. PrEP se inicia ANTES DE LA EXPOSICIÓN al VIH

- 8) ¿En qué grado está familiarizado con la profilaxis preexposición en el campo del VIH? Puntúe del 1 (nada familiarizado) al 5 (muy familiarizado).
- 9) ¿Ha sido preguntado respecto a la PrEP por algún usuario del sistema de salud en el último año?
- 10) ¿Ha sugerido el uso de PrEP alguna vez?
- 11) ¿Ha dispensado/prescrito fármacos para su uso en PrEP fuera del ámbito de los ensayos clínicos?
- 12) ¿Conoce a pacientes en España que la hayan utilizado?
- 13) Con sus conocimientos actuales sobre la PrEP, ¿apoyaría su uso en individuos con conductas de alto riesgo de infección por VIH?
- 14) ¿Qué % mínimo de eficacia aceptaría para considerar razonable el uso de PrEP en personas seronegativas?
- 15) ¿Cree que las autoridades reguladoras deberían APROBAR la indicación del uso de PrEP en nuestro país?
- 16) Considerando que el uso de tenofovir/emtricitabina diario supone de 364 a 410€/mes, ¿cree que las autoridades reguladoras deberían FINANCIAR la indicación del uso de PrEP en nuestro país?

La eficacia de la PrEP se ha evaluado ensayos clínicos donde ha demostrado una protección parcial contra la infección, mejorando los resultados en aquellos pacientes adherentes. En Julio de 2012, Truvada (emtricitabina+tenofovir) recibió la aprobación de la FDA para este uso. Teniendo en cuenta los resultados de los principales estudios que se muestran a continuación:

| Study | Population | Intervention | Overall Risk Reduction | Risk Reduction in Adherent Patients |
|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| PROUD | HSH | TDF/FTC oral diario | 86% (CI 95%; 58-96%) | ND |
| IPERGAY | HSH | TDF/FTC oral pericoital | 86% (CI 95%; 40-99%) | ND |
| iPrEX | HSH y transexual | TDF/FTC oral diario | 44% CI 95%; 15-63%) | 92% |
| Partners PrEP | Parejas heterosexuales serodiscordantes | TDF/FTC oral diario | 75% (CI 95%; 55-87%) | 90% |
| | | TDF oral diario | 67% CI 95%; 44-81%) | 86% |
| TDF2 | Hombres y mujeres heterosexuales | TDF/FTC oral diario | 62% (CI 95%; 17-78%) | 78% |
| Bangkok Tenofovir Study | Usuarios a drogas parenterales | TDF oral diario | 49% (CI 95%; 10-72%) | 70% |
| FEM-PrEP | Mujeres | TDF/FTC oral diario | 6% (CI 95%; -52;41%) | ND |
| VOICE | Mujeres | TDF gel diario | 15% (CI 95%; 20;40%) | 66% |
| CAPRISA004 | Mujeres | TDF gel pericoital | 39% (CI 95%; -6-60%) | 74% |

ND = No disponible

Tabla 1 (cont). Modelo de encuesta utilizado en el estudio

- 17) ¿Apoyaría el uso de PrEP en individuos con alto riesgo de infección por VIH?
- 18) ¿Cree que las autoridades reguladoras deberían APROBAR la indicación del uso de PrEP en nuestro país?
- 19) ¿Cree que las autoridades reguladoras deberían FINANCIAR la indicación del uso de PrEP en nuestro país?
- 20) ¿En un hipotético escenario de aprobación del uso de PrEP, cuál cree que sería el mejor lugar para la dispensación de la PrEP?
- 21) ¿Cree que la dispensación de la PrEP desde los Servicios de Farmacia de Hospital sería factible con los recursos actuales?
- 22) Señale su grado de acuerdo con las siguientes afirmaciones: (1 nada de acuerdo a 5 muy de acuerdo):
- La PrEP es una estrategia de prevención interesante y debería hacerse disponible de manera generalizada lo más pronto posible.
 - La generalización del uso de PrEP puede disminuir la incidencia de infecciones por VIH en la población.
 - La PrEP puede conllevar la medicalización de la prevención del HIV y disminuir la atención sobre otras importantes estrategias de prevención.
 - La relación beneficio/riesgo de la PrEP no es adecuada.
 - Deben destinarse recursos a la investigación de la PrEP.
 - El uso de PrEP debería ser costeado por el usuario.
 - La PrEP es una estrategia coste-efectiva.
- 23) ¿Qué preocupaciones/barreras le parecen más relevantes para el uso de PrEP? (Elija tres)
- Nivel de protección bajo.
 - Riesgo de desarrollo de resistencias.
 - Efectos adversos y su severidad.
 - Potencial de aumento de conductas de riesgo.
 - Adherencia a la medicación.
 - Adherencia al seguimiento médico.
 - Coste/ Fuente de financiación.
 - Aumento de Enfermedades de Transmisión Sexual.
 - Faltan datos de uso real.
 - Falta de tiempo para educación/determinación adherencia.
- 24) ¿Qué momento cree que podría suponer una buena oportunidad para discutir el uso de PrEP con los posibles candidatos a recibirla?
- 25) ¿Qué precio (€/mes) le parecería adecuado para que una estrategia de PrEP fuera financiada por el sistema público?

Se realizó un análisis descriptivo y analítico univariante mediante una prueba Chi-cuadrado (variables cualitativas) o U de Mann-Whitney (cuantitativas) para evaluar las posibles variables relacionadas con el apoyo a la PrEP así como comparar las valoraciones realizadas por los profesionales médicos y farmacéuticos con un nivel de significación estadística del 95%. Adicionalmente se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística por el método de pasos hacia delante (razón de verosimilitud) considerando las variables con $p < 0,1$ en el análisis univariante. La bondad de ajuste del modelo se determinó mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

Se analizó la significación del cambio en la respuesta para el apoyo al uso, aprobación de la indicación y financiación antes y después de recibir la información de los estudios publicados mediante la prueba de McNemar. Los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 19.0.

Resultados

Se recibieron un total 211 cuestionarios completos analizables. El 80,1% (169) de los participantes fueron farmacéuticos, el 60,7% mujeres y la edad (media \pm SD) 39,6 \pm 10,1 años. La experiencia media con pacientes VIH fue de 8,6 \pm 8,3 años. En cuanto a la situación laboral de los participantes, la mayoría eran adjuntos (69,2%), seguido por residentes (17,0%), jefes de servicio (9%), especialistas en paro (1,4%) y otros (3,4%).

La distribución por comunidades autónomas fue: Andalucía (13,7%), Aragón (4,7%), Asturias (0,5%), Cantabria (4,3%), Castilla La Mancha (7,6%), Castilla y León (2,4%), Cataluña (14,7%), Ceuta (0,5%), Comunidad de Madrid (21,8%), Comunidad Valenciana (9%), Extremadura (1,9%), Galicia (3,3%), Islas Baleares (3,3%), Islas Canarias (1,9%), La Rioja (0,9%), Murcia (1,9%), Navarra (2,4%) y País Vasco (5,2%).

En la tabla 2 se detallan las características de los participantes médicos y farmacéuticos.

El 40,3% reconocieron estar nada/poco familiarizados con la PrEP (46,2% farmacéuticos y 16,7% médicos; $p < 0,01$). Con respecto al uso de PrEP los resultados se muestran en la tabla 3.

La eficacia mínima para considerar razonable la PrEP fue $85,0 \pm 15,5\%$ ($82,6 \pm 12,1\%$ médicos y $85,6 \pm 15,0\%$ farmacéuticos; $p = 0,02$).

Las únicas variables relacionadas con el apoyo a la PrEP en el análisis univariante fueron: profesión médica (OR=2,26 IC95% 1,1-4,6; $p = 0,038$) y la menor exigencia en el porcentaje mínimo de eficacia aceptable (diferencia 10,5% IC95% 6,9-14,1; $p < 0,001$). En el análisis multivariante se mantuvo la influencia del porcentaje mínimo de eficacia aceptable ($p < 0,001$) y no la de la profesión ($p = 0,087$). El ajuste según el test de Hosmer y Lemeshow fue adecuado ($p > 0,05$).

Antes de recibir la información con respecto a los estudios publicados, un 45% de los encuestados respondió afirmativamente a que apoyaría el uso de PrEP (40,2 % farmacéuticos vs, 64,3% médicos; $p = 0,009$), y el 45,5% fue partidario de aprobar la indicación (42,0% farmacéuticos vs, 59,5% médicos; $p = 0,062$), mientras que un 24,2% y 25,1% respectivamente no tenían una opinión formada. Una vez recibida la información, los porcentajes aumentaron al 53,6% para el apoyo (49,7 % farmacéuticos vs, 69,0% médicos; $p = 0,038$) y el 56,9% para

la aprobación de la indicación (53,8 % farmacéuticos vs, 69% médicos; $p = 0,108$), mientras que los indecisos disminuyeron al 13,7% y 13,3% respectivamente. El cambio fue estadísticamente significativo según el test de McNemar ($p = 0,007$ y $p < 0,001$ respectivamente).

Respecto a la financiación, la mayoría (84,4%) no estuvieron de acuerdo en financiar la estrategia (84,6% farmacéuticos vs, 83,3% médicos; $p = 0,838$). Una vez conocidos los datos de los estudios el porcentaje se mantuvo en el 81,5% (81,1 % farmacéuticos vs, 83,3% médicos; $p = 0,907$), sin que se observara un cambio significativo ($p = 0,180$).

Las principales barreras para la utilización señaladas fueron: aumento potencial de conductas de riesgo (24,1%), aumento de ITS (infecciones de transmisión sexual) (19,0%), riesgo de resistencias (16,6%) y el coste (16,0%). En la Figura 1 se muestran de manera detallada las principales barreras detectadas por médicos y farmacéuticos.

En cuanto al mejor lugar para la dispensación de la PrEP en un hipotético escenario de aprobación y financiación por parte de las autoridades sanitarias, los resultados se muestran en la tabla 4. Un 65,4% de los participantes consideraron que dispensación de la PrEP desde los Servicios de Farmacia de Hospital no sería factible con los recursos actuales (54,8% de los médicos y 68% de los farmacéuticos), mientras que sólo lo consideraron posible un 18% (19% de los médicos y 17,8%

Tabla 2. Características de los participantes médicos y farmacéuticos

| | Médicos | Farmacéuticos |
|--------------------------------------------------|----------|---------------|
| n | 42 | 169 |
| Edad (media±SD) | 49,8±8,9 | 37,1±8,8 |
| Sexo (% mujer) | 31% | 68% |
| Años experiencia VIH (media±SD) | 18,0±4,3 | 6,5±6,4 |
| Profesional con conocimientos especializados VIH | 100% | 83,4% |
| Situación laboral: | | |
| Jefe de Servicio | 21,4% | 5,9% |
| Adjunto | 73,8% | 68,1% |
| Residente | 2,4% | 20,7% |
| Especialista en paro | 0% | 1,8% |
| Otros | 2,4% | 3,5% |

Tabla 3. Datos sobre la utilización y percepciones sobre la PrEP

| Respecto a la PrEP... | Médicos | Farmacéuticos | Total | p* |
|---------------------------------------|---------|---------------|-------|-------------|
| Ha sido preguntado por algún usuario | 50,0% | 24,3% | 29,4% | $p = 0,02$ |
| Ha sugerido su uso | 28,6% | 5,9% | 10,4% | $p < 0,01$ |
| La ha prescrito/dispensado | 9,5% | 6,5% | 7,1% | $p = 0,730$ |
| Conoce pacientes que la han utilizado | 19% | 13,0% | 14,2% | $p = 0,451$ |

* Prueba Chi-cuadrado con un nivel de significación estadística del 95%.

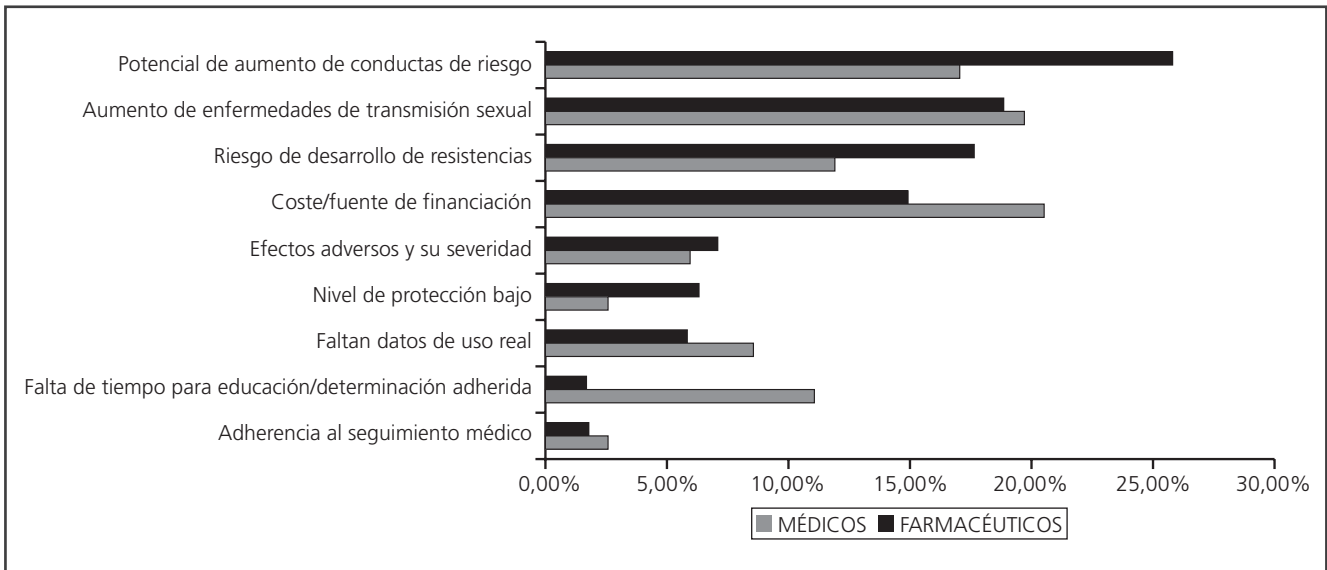


Figura 1. Principales barreras detectadas por médicos y farmacéuticos.

de los farmacéuticos). No obstante, tanto médicos como farmacéuticos hospitalarios consideraron que el Servicio de Farmacia Hospitalaria es el punto asistencial más adecuado para la dispensación de la PrEP.

En la Figura 2 se muestra el grado de acuerdo de los participantes con determinadas afirmaciones sobre la PrEP según la escala Likert preestablecida.

La cuestión sobre el precio (€/mes) adecuado para que una estrategia de PrEP fuera financiada por el sistema público fue contestada por 110 participantes (52,1%) siendo el precio medio propuesto 95,4±87,2€ al mes.

Discusión

El estudio presentado ha evaluado por primera vez en nuestro país el conocimiento y la percepción de los profesionales médicos y farmacéuticos sobre la profilaxis

preexposición al VIH. La PrEP constituye una estrategia de interés creciente en el ámbito de la prevención de la transmisión del VIH. Por este motivo el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda su utilización en grupos de riesgo⁹, tras haber sido aprobada esta indicación para la combinación de tenofovir/emtricitabina en Estados Unidos en julio de 2012¹⁰. Aunque recientemente ha sido aceptado su uso en algún país del entorno europeo¹¹, en España aún no existen fármacos con la indicación reconocida. Sin embargo, como muestra nuestro estudio, esta aplicación de la terapia en individuos sanos ya se está llevando a cabo en determinados pacientes como uso fuera de indicación o no regulado.

El estudio PERPPRES (Percepción sobre la profilaxis preexposición entre profesionales sanitarios en España) ha evaluado por primera vez en nuestro país el grado de respaldo a la PrEP por parte de los profesionales sanita-

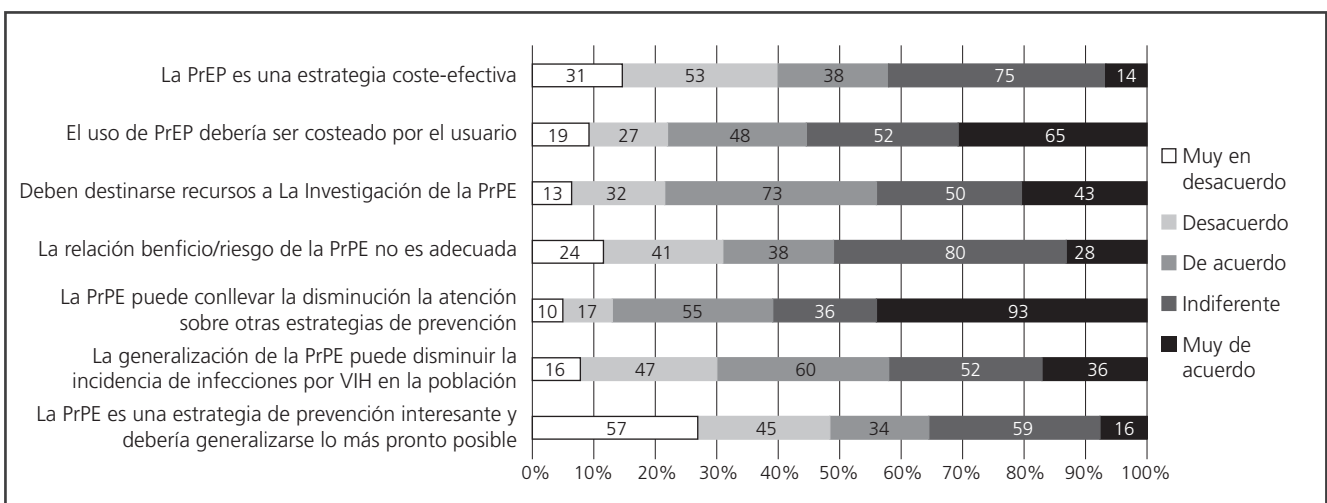


Figura 2. Grado de acuerdo de los participantes con determinadas afirmaciones sobre la PrEP.

Tabla 4. Lugar más adecuado para la dispensación de PrEP según los participantes

| | Total | Médicos | Farmacéuticos |
|--------------------------------|-------|---------|---------------|
| Farmacia de Hospital | 76,8% | 64,3% | 80,5% |
| Oficina de Farmacia | 11,9% | 14,3% | 9,7% |
| Atención Primaria | 7,1% | 14,3% | 6,2% |
| ONGs/Asociaciones de pacientes | 2,8% | 0% | 3,6% |
| Centros de ETS | 0,9% | 4,7% | 0% |
| Centros específicos | 0,5% | 2,4% | 0% |

ETS: Enfermedades de transmisión sexual.

rios médicos y farmacéuticos. Yoong D y col⁸ evaluaron en 2013 la percepción de los farmacéuticos canadienses con respecto a la PrEP.

De manera similar a los datos presentados, encontraron que la mayoría respaldaba su utilización con un 69% de los participantes a favor en comparación al 49,7% en nuestro país. Esta diferencia sin embargo puede deberse al mayor número de farmacéuticos no familiarizados con la PrEP en nuestro entorno (46,2% vs. 6%).

En cuanto a los profesionales médicos la mayoría apoyarían su uso según los resultados obtenidos, siendo mayor el apoyo que entre los farmacéuticos y por encima del grado de respaldo obtenido por otros autores¹².

Por otro lado, se observó que un mayor conocimiento de los ensayos publicados aumentó ligeramente el grado de apoyo de los participantes a la utilización de PrEP. Otros estudios han relacionado de manera similar el grado de conocimiento con la disposición a la prescripción de PrEP señalando que la educación de los proveedores potenciales de PrEP puede resultar un componente clave para su implantación en el futuro¹³.

Las principales barreras detectadas coinciden cualitativamente con las señaladas por otros autores¹⁴, debiendo reseñarse que se consideraron como más relevantes las relativas a la compensación de riesgo/aumento de ITS, el posible desarrollo de resistencias y el coste.

La compensación del riesgo, es decir, un aumento de los comportamientos sexuales de riesgo, constituye el talón de Aquiles de las estrategias de prevención¹⁵ y una de las principales preocupaciones ante una posible generalización del uso de la PrEP. Sin embargo, los datos de los estudios publicados sugieren que, aunque elevada, la frecuencia de este tipo de prácticas no se ve favorecida por el uso de PrEP. Sin embargo, los datos de práctica real aún resultan escasos, y si bien no se han encontrado diferencias significativas, cabe reseñar que algunos usuarios de PrEP han declarado un mayor número de relaciones desprotegidas, por lo que es necesaria la aplicación de estrategias educativas complementarias así como un adecuado seguimiento que, por otro lado, sea asumido como una oportunidad para el despistaje de ITS^{16,17}.

En cuanto a las resistencias, aunque los estudios demuestran que su desarrollo es escaso durante la PrEP¹⁸,

podrían seleccionarse en aquellos individuos que la inician durante una infección aguda no conocida. En cualquier caso, las resistencias seleccionadas parecen decaer rápidamente tras la suspensión de los fármacos sin que aún se conozca si este hecho puede tener relevancia clínica durante el tratamiento antiretroviral¹⁹.

Otro de los aspectos que sin duda resultará determinante en la posible implantación de la PrEP es el coste asociado a su uso y su posible financiación por los sistemas sanitarios públicos. Aunque la mayoría de encuestados fue favorable a la utilización de PrEP y la aprobación de la indicación, la mayoría fue contraria a su financiación. Los fármacos empleados en la PrEP presentan un coste elevado, estimándose en 9.100 millones de euros anuales el coste de su implantación para los HSH de riesgo en Europa²⁰. El precio considerado aceptable por los encuestados señala que esta opinión podría cambiar ante una eventual reducción del precio de los medicamentos empleados que permitieran escalar la estrategia a un grupo poblacional significativo. En cualquier caso, como cualquier otra tecnología sanitaria, la PrEP deberá analizarse de manera rigurosa desde el prisma del coste-efectividad pues el coste de cada infección evitada no es nada desdeñable si se tiene en cuenta el carácter crónico del tratamiento²¹.

Por último, la mayoría de participantes coincidieron en que el Servicio de Farmacia de Hospital sería el lugar más adecuado para la dispensación en caso de aplicarse esta estrategia, que por otro lado, incluye fármacos de uso hospitalario que deben dispensarse desde estas estructuras. Sin embargo, no se consideraron suficientes los recursos actuales para acometer esta tarea, señalando la necesidad de mejora estructural de manera previa a la implantación de la PrEP.

Como limitación, dada la propia metodología del estudio, no se pudo conocer la tasa de respuesta obtenida ni el número de centros participantes y, por otro lado, el reclutamiento de médicos fue menor. Morillo et al identificaron en el estudio "origen" 92 centros registrados en la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria que dispensaban medicación antirretroviral²², lo que señala que el número de participantes farmacéuticos obtenido puede ser altamente representativo de los profesionales

dedicados a la atención farmacéutica la paciente VIH positivo en nuestro país.

Por otro lado no se consideró la influencia de los diferentes contextos políticos y sociales en las diferentes comunidades autónomas.

Conclusiones

Más de la mitad de los encuestados se mostraron familiarizados con la PrEP siendo mayor el conocimiento entre los médicos. La mayoría apoyaría el uso de PrEP y la aprobación de la indicación, mientras que un escaso porcentaje la financiaría. En un hipotético escenario de aprobación y financiación la mayoría de los encuestados consideran a los Servicios de Farmacia de Hospital como el lugar más adecuado para su dispensación. El uso en práctica real de PrEP es escaso en la actualidad en nuestro país.

Bibliografía

- Vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España. Actualización 30 de junio de 2015. 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.
- Baeten JM, Haberer JE, Liu AY, Sista N. Preexposure prophylaxis for HIV prevention: where have we been and where are we going? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jul;63 Suppl 2:S122-9.
- 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.
- 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.
- 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*.
- 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*. 2016;44(2):151-8.
- Marcus JL, Buisker T, Horvath T, Amico KR, Fuchs JD, Buchbinder SP et al. Helping our patients take HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a systematic review of adherence interventions. *HIV Med*. 2014 Aug;15(7):385-95.
- Yoong D, Naccarato M, Sharma M, Wilton J, Senn H, Tan DH. Preparing for pre-exposure prophylaxis: perceptions and readiness of Canadian pharmacists for the implementation of HIV pre-exposure prophylaxis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(8):608-16.
- US Public Health Service. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. [citado Diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
- FDA. Truvada® (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Full prescribing information. [citado Diciembre 2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021752s030lbl.pdf
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) Truvada (association fixe emtricitabine / fumarate de tenofovir disoproxil) 200 / 245 mg, comprimé pelliculé. Protocole de suivi des personnes traitées par truvada pour une prophylaxie pré-exposition au vih. 25 Noviembre 2015. [citado Enero 2016]. Disponible en: <http://ansm.sante.fr>
- Sharma M, Wilton J, Senn H, Fowler S, Tan DH. Preparing for PrEP: perceptions and readiness of canadian physicians for the implementation of HIV pre-exposure prophylaxis. *PLoS One*. 2014 Aug 18;9(8):e105283. doi: 10.1371/journal.pone.0105283. eCollection 2014.
- Blumenthal J, Jain S, Krakower D, Sun X, Young J, Mayer K, et al. Knowledge is Power! Increased Provider Knowledge Scores Regarding Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) are Associated with Higher Rates of PrEP Prescription and Future Intent to Prescribe PrEP. *AIDS Behav*. 2015 May;19(5):802-10.
- Krakower D, Ware N, Mitty JA, Maloney K, Mayer KH. HIV providers' perceived barriers and facilitators to implementing pre-exposure prophylaxis in care settings: a qualitative study. *AIDS Behav*. 2014 Sep;18(9):1712-21.
- Cassell MM, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? *BMJ*. 2006 Mar 11;332(7541):605-7.
- Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*. 2013 Dec 18;8(12):e81997. doi: 10.1371/journal.pone.0081997. eCollection 2013.
- Scott HM, Klausner JD. Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis: challenges and opportunities among men who have sex with men in the US. *AIDS Res Ther*. 2016 Jan 19;13:5. doi: 10.1186/s12981-016-0089-8. eCollection 2016
- Molina JM, Pintado C, Gatey C, Ponscarne D, Charbonneau P, Loze B. Challenges and opportunities for oral pre-exposure prophylaxis in the prevention of HIV infection: where are we in Europe? *BMC Med*. 2013; 11: 186. Published online 2013 August 23. doi: 10.1186/1741-7015-11-186.
- Weis JF, Baeten JM, McCoy CO, Warth C, Donnell D, Thomas KK, et al. Preexposure prophylaxis-selected drug resistance decays rapidly after drug cessation. *AIDS*. 2016 Jan 2;30(1):31-5.
- Kenyon CR, Osbak K. How many MSM in Europe could benefit from PrEP--a 9 billion Euro question? *Int J STD AIDS*. 2015 Nov;26(13):988-90.
- Sánchez-Rubio Ferrández J, Martínez Sesmero JM. Profilaxis preexposición al vih: ¿un nuevo paradigma de prevención? *Farm Hosp* ;40(3):219-24.
- Morillo-Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen. *Farm Hosp*. 2014; 38(2):89-99.



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Reflection on the pharmaceutical service in nursing homes; understanding reality to cover needs

Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades

Juan F. Peris-Martí¹, Elia Fernández-Villalba¹, Patricia Bravo-José², Carmen Sáez-Lleó² and María García-Mina Freire³

¹Servicio de Farmacia RPMD La Cañada, Valencia. ²Servicio de Farmacia RPMD Burriana, Castellón. ³Servicio de Farmacia Residencia La Vaguada, Pamplona. Spain.

Abstract

The increasing concern regarding chronic care, which is a consequence of the current demographic progression, and the need to decrease the costs associated with its care, places a focus on social care homes caring for highly dependent patients. Simultaneously, the residential facilities are progressing in order to care for fragile patients with increasingly complexity, even though, with some exceptions, it is in parallel with the healthcare system.

Within this reality, pharmaceutical care is developing very differently in all the autonomic regions, and has become a reason for controversy. In this sense, diverse factors related with the patient care setting, but also linked to different pharmaceutical levels, make it difficult to implement a patient care model.

Faced with this scenario, it seems reasonable to analyze the situation from the perspective of the healthcare requirements of the institutionalized persons in these facilities, and in terms of the patient care that we can and should provide; subsequently, and based on this, we should be able to propose the basic guidelines for developing an efficient model of pharmaceutical care integrated within this patient care setting.

KEYWORDS

Nursing homes; Residential facilities; Frail elderly; Pharmaceutical care

Farm Hosp. 2016;40(4):302-315

Resumen

La creciente preocupación por la atención a la cronicidad, consecuencia de la progresión demográfica actual, y la necesidad de disminuir los costes asociados a su cuidado, sitúa uno de sus focos en los centros de asistencia social que atienden a personas de alta dependencia. A su vez, el ámbito sociosanitario está evolucionando para atender a un paciente frágil cada vez más complejo aunque, salvo excepciones, lo hace de forma paralela al sistema de salud.

Dentro de esta realidad, la prestación farmacéutica se está desarrollando de forma muy heterogénea entre las comunidades autónomas y es motivo de controversia. En este sentido, diversos factores relacionados con el ámbito asistencial, pero también con los distintos estamentos farmacéuticos, dificultan el establecimiento de un modelo asistencial.

Ante esta situación, parece razonable realizar un análisis de la situación desde la perspectiva de las necesidades sanitarias de las personas institucionalizadas en estos centros y de la atención que podemos y debemos prestar para, posteriormente, ser capaces de proponer las líneas básicas sobre las que desarrollar un modelo de atención farmacéutica eficiente e integrado para este ámbito asistencial.

PALABRAS CLAVE

Centro de asistencia social; Anciano frágil; Atención farmacéutica

Farm Hosp. 2016;40(4):302-315

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: peris_jua@gva.es (Juan F. Peris Martí).

Recibido el 22 de diciembre de 2015; aceptado el 27 de marzo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10430



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.

Introduction

The demographic progression and economic situation are forcing the most developed countries to direct their health systems towards chronic patient care¹; the epidemiological pattern has changed, and currently 80% of Primary Care visits, 60% of hospital admissions, and 70% of healthcare expenses are associated with chronic conditions².

As a consequence of this reality, the Strategy for Addressing Chronicity in the National Health System³ was published in 2012; this document established three key points: patient care by multidisciplinary teams with professionals from the healthcare and social services involved, guarantee of continuity of care, and maximization of the involvement by patients and those around them.

In recent years, public authorities have become increasingly interested in the population institutionalized in nursing homes (NH), in terms of pharmaceutical provision; this is particularly due to the need to reduce the costs associated with the use of medications. In this setting, Royal Decree 16/2012⁴ establishes in its Article 6 the basis for pharmaceutical planning in order to develop a specialized pharmaceutical care: to establish a specific pharmacy department, or a medication storage associated with a public hospital pharmacy department of a public hospital. Private centres with less than 100 beds will also have the possibility to link the storage to a community pharmacy.

Pharmaceutical reality is complex, and its action in this setting is subject to multiple factors difficult to put together. There are pharmacy-related factors, such as the organization of this sector into different pharmaceutical services (hospital, primary and community care); and other non-pharmacy-related factors, such as the geographical dispersion of nursing homes, and the varied distribution among the different healthcare areas. The complexity of this scenario can explain, though only partially, the slow reaction by the different Spanish autonomous regions to the new legal regulations and, at the same time, the publication of many articles and opinions in the specialized press regarding which pharmaceutical area should provide this patient care.

This article is intended to reflect on some basic issues which have not been well clarified, to destroy some preconceptions about the patient care setting, and to identify the needs of institutionalized persons, for the sole aim of collaborating in order to improve the care provided and, therefore, the health outcomes in the patients managed.

A brief analysis of the real situation. Nursing homes and models for pharmaceutical care

It is difficult to conduct a brief analysis, due to the existing diversity between the residential facilities in the

different autonomous regions, particularly among those depending on social services. However, it is possible to declare that, in the same way that services depending on healthcare structures, such as home hospitalization units, have had an important development in recent years, the social care facilities are in continuous evolution, and are currently managing a heterogeneous population with increasingly complex health issues who require multiple levels of care in many cases, halfway between the hospital and their home^{5,6}. And all this, to a high extent, is conducted in parallel with the healthcare system.

From the perspective of Pharmacy, the situation is similar. The variety of pharmaceutical care experiences that we can find in Spain, both from the community pharmacy and from hospital pharmacy departments, is so important that its analysis would require an entire article. This situation led to the publication in 2013 of the report titled "Hospital Pharmaceutical Care in Nursing Homes. Analysis of the Situation and CRONOS-SEFH Proposal", prepared by the CRONOS work team of the Spanish Society of Hospital Pharmacy⁷, where the current situation is analyzed, and a proposal is made to be conducted from pharmacy departments.

There is a baseline problem: the use of non-care criteria (ownership of the centre and/or number of beds) results in a distribution between pharmaceutical services that makes it difficult to develop a real patient care model, which would be the key for developing activities and policies targeted to a rational use of medications and healthcare products and, ultimately, a better quality of patient care.

The objective must be to adapt the care model to the needs of this population and their healthcare setting. We analyze the current situation by reflecting on certain topics and scenarios frequently used in the discussion about which pharmaceutical services are required in this setting, and who must provide them.

Are institutionalized patients considered outpatients?

The nursing home is the place of residence of the patient. When a patient is admitted to a social care centre, the social worker will register him/her in the place where the centre is located. Therefore, the patient will be assigned to a general practitioner in the public health centre of this area.

This assignment does not indicate outpatient nature at all. Any person will have it by the mere fact of registration, regardless of being hospitalized, institutionalized, or living at home. A patient is considered an outpatient when is attended in the health centre and then return home. Drawing a parallel with this, it will be considered home care when patient care takes place in their home, while patients will be considered hospitalized or institutionalized when they stay in a centre in order to be

managed there and by its staff, as occurs in the hospital setting and also in a nursing home.

This institutionalized patient profile is not clear from current regulations; however, the more recent rules go along this line, without specifying it directly. This appears in the previously mentioned RD 16/2012⁴, article 6, which places the social care centre at the same level as the prison system and the hospital setting, in terms of pharmaceutical regulation.

But the reality must be accepted, if an improvement in patient care is the objective; and, if necessary, regulations must be modified and the healthcare structure must be adapted. And the reality is this: patients in a nursing home are not managed by health centre but by a multidisciplinary team in the nursing home which, in the majority of cases, is not integrated within the health system.

Institutionalized patients require complex care, also from the pharmacotherapeutical point of view

Three situations which have a direct impact on medication management can be highlighted: age-associated pharmacokinetic/dynamic changes⁸, the prescription cascade⁹, and drug-drug and drug-disease interactions¹⁰. This complexity is responsible for the high incidence of hospital admissions caused by medication: between 3 and 5% of total hospital admissions (5-10% in terms of cost) in western countries^{11,12}.

Patients with multiple morbidities and functional and/or cognitive deterioration will require a therapeutical approach centred in the person and not in each of the health issues separately. For this reason, the application of current clinical guidelines presents many limitations. It is not possible to extrapolate their indications to complex chronic patients, because the potential associated morbidities are not taken into account. Their objectives are usually focused on clinical benefit, and those aspects associated with safety are assessed with lower accuracy. Except for some cases, these guidelines don't include treatment recommendations for patients with limited life expectancy, and mortality reduction outcomes are prioritized over quality of life. And the functional and/or cognitive deterioration of patients is not taken into account¹³. That is to say, *complexity* is not taken into account by guidelines recommendations.

This complexity entails, as well as multiple morbidity and frailty, a level of functional and/or cognitive deterioration (dependence) leading to complementary health and social care requirements for these patients.

The next question would be: Which is the level of complexity of those patients managed in these centres? Using data from different studies in nursing homes linked to Pharmacy Department *La Cañada* Nursing Home, we can state that almost 60% of residents present moderate

to total dependence (I. Barthel < 60), almost 50% present severe cognitive deterioration (MEC-Lobo < 14), there is a 28% prevalence of malnutrition or high risk of malnutrition, practically half of patients are at medium-high risk of pressure sores (Norton < 12), and >60% would be considered pluripathological patients according to the classification by the Andalusian Regional Government's Ministry of Health and, therefore, according to the characteristics of this tool, at high risk of requiring hospital admissions.

Institutionalized patients are highly polymedicated

This is a widely used phrase, and it is true. Polymedication should not always be understood as poor clinical practice. Institutionalized patients present a major number of comorbidities which will often require using a high number of medications. The problem lies in their unnecessary or inappropriate use.

At the same time, this could be considered a health issue. The use of medications is the main intervention by the health system and, regardless of this, it is estimated that >50% of them are not adequately taken¹⁴. The percentage of patients taking 10 or more medications has increased from 1.9% in 1995 to 5.8% in 2010¹⁵, and it is obvious that the risk of problems associated with medication will increase with the number of medications taken. Causes are varied, and have an impact both on the patient/caregiver and on the health system¹⁶.

In this sense, dispensing by a Hospital Pharmacy Department has been significantly associated with a lower number of medications per patient in public nursing homes for the elderly in Belgium¹⁷ and also in Spain.

For example, a retrospective study on the activity during the past two years of a hospital pharmacist in the setting of comprehensive geriatric assessment in a nursing home with 108 beds allowed to reduce the percentage of polymedicated patients (from 79.3% to 64.6%) and to discontinue 262 medications (2.26 medications/patient); the most frequent drugs were hypnotic-anxiolytics, antipsychotics, anti-ulcer agents, and antidepressants.

This experience goes in line with what Maher *et al*¹⁸ have stated in an opinion article about the clinical consequences of polypharmacy: that the best intervention on this situation would be a multidisciplinary approach by a team including one clinical pharmacist.

Institutionalized patients present a higher risk of suffering drug-related problems

Institutionalized patients present a higher risk of suffering drug-related adverse events than outpatients^{19,20}. This situation is due to multiple factors, depending on patients, their treatment, and the health/social system.

Polypharmacy increases the risk of presenting drug-related reactions from 13% to 82%, when going from 2 to 7 or more drugs as the defining criteria. The drugs most frequently associated with this are: cardiovascular agents, diuretics, anticoagulants, NSAIDs, antibiotics and hypoglycemic drugs²¹. The prevalence of polypharmacy (≥ 5 medications) in institutionalized elderly patients in Europe has been estimated in 75%, and there is a 24.3% rate of excessive polypharmacy (≥ 10 medications)²². This is caused not only by the duplicity in medical units and the number of prescribing professionals involved in patient treatment, but also by the number of pharmacies involved in dispensing, and the type of pharmacy service¹⁶.

For example: When a predefined alert system, or *trigger tool*, was implemented in a nursing home with 96 patients, with a median of 6 medications per patient (range: 2-16), 130 positive alerts were detected, and 72.4% of patients presented at least one. The most frequent were constipation and falls, in 21.9% and 18.3% of patients, respectively. The medications more frequently associated with the alerts were: benzodiazepines, antipsychotics, and oral antidiabetics.

Pharmaceutical care based on the use of prescribing quality endpoints (STOPP/START)

In recent years, there has been a significant increase in the level of concern regarding the availability of procedures to assist healthcare professionals in the adaptation of treatment for polymedicated elderly patients. In this sense, probably due to their easy implementation and their better adaptation to the drug therapy used in Europe, there are multiple publications using the STOPP/START criteria²³ in order to analyze the quality of prescription in nursing homes and other patient care settings²⁴⁻²⁶.

These criteria have not been created as a replacement for the comprehensive assessment of patients; in fact, they have not been designed in order to detect absolutely all potentially inadequate prescriptions, but the most preventable situations in daily practice; this circumstance allows them to be used in primary care as well as in the hospital or residential facilities settings.

In an initial assessment of the utility of these criteria, 41 patients from the nursing home RMD *La Cañada* were included randomly, with 83-years-of-age (SD: 3.9), a medium level of moderate functional dependence, and moderately severe cognitive deterioration. The findings were 33 STOPP criteria and 23 START criteria. After multidisciplinary assessment (by the physician, the pharmacist and the nurse), 60.6% of STOPP criteria were applied, and none of the START criteria. The causes for the lack of implementation of these criteria were: patient stability ($n=10$), limited life expectancy ($n=10$) and treatment directed by specialized care ($n=3$).

Given this situation, the solution is not a systematic implementation of these or other criteria, but a multidisciplinary approach that includes the need for a periodical **review** of medication, and takes into account the benefits of *deprescribing*²⁷. Along this line, we understand the integration of the pharmacist within a nursing home, because this action becomes more relevant when poly-medication is combined with frailty²⁷, in order to achieve the adaptation of treatment to the evolution, prognosis, preferences and quality of life of patients.

Antipsychotics are excessively used in the sociosanitary setting

Another widespread claim, and also true. There have been many publications in recent years about the excessive use of antipsychotic medications in elderly patients with dementia in nursing homes. This situation has led to many centres, companies, and organizations such as CEOMA (Spanish Confederation of Organizations for the Elderly) to lead a critical school of thought regarding this, and to promote the development of programs targeted at a more rational use of these medications, prioritizing non-pharmacological measures, and *untying* patients as much as possible²⁸. This is not the real situation in all centres, but there have been advances in this respect in many of them; and it must be said that this has been achieved without any support by the healthcare structure.

However, there are few articles highlighting another reality: the majority of these patients are already on excessive antipsychotic medication at the time of admission in the nursing home. This is a clear example of the way in which the patient care setting will also determine treatment: the home/outpatient setting is different to the institutionalized patient setting. A patient with dementia and behavioural alterations in his family setting can require a different treatment for many reasons, such as an excessive workload for the caregiver, or lack of carer; on the other hand, a residential facility will have a clinical team with the ability to manage this type of patients and situations, with non-pharmacological and pharmacological measures.

In a multidisciplinary program initiated in 2012 about the adaptation of antipsychotic drugs in patients with dementia in a nursing home with 120 beds, 35 patients were included (mean age: 82.3 years; SD: 5.8) according to predefined selection criteria. After the individual assessment and sequential discontinuation of these medications, the outcomes were: total discontinuation in 28 patients (80%) and dose reduction in 7 patients (20%). It must be highlighted that it was only necessary to re-initiate antipsychotic treatment in two patients whose medication had been discontinued, and in both cases at a lower dose (data from the Pharmacy Department of Burriana Nursing Home).

Institutionalized patients present a high risk of malnutrition

Elderly patients present a higher risk of malnutrition than other age groups. The risk and occurrence of malnutrition in this group is caused by physiological risk factors (lower energy expenditure), physical and clinical factors (chewing and/or swallowing problems, chronic diseases, medication, etc.), and psychosocial factors (cognitive deterioration, depression). The Predyces study indicates that 23% of patients hospitalized in our country are at risk of malnutrition, and those >70-year-old present the higher risk (37%)²⁹. There was a 50% prevalence of malnutrition in >75-year-old patients at hospital discharge²⁹. In the same line, different studies state that the proportion of malnutrition in institutionalized elderly patients ranges between 18 and 38.6%³⁰.

A study conducted in 2008 with 1,148 patients institutionalized in 16 nursing homes of Valencia region showed a malnutrition prevalence of 11.5%, with 16% of patients at risk, and a high prevalence (25%) of obesity³¹.

Malnutrition in institutionalized patients is a key factor in the development of frailty. For this reason, institutionalized patient care demands interventions in order to prevent risks and improve the nutritional status, to a higher extent than in other settings. In this sense, the implementation of a multidisciplinary protocol for nutritional screening and assessment adapted to this population will allow to conduct a follow-up in this type of patients, and interventions for those who require it.

The presence of polymedication can also have a negative impact on the nutritional status of patients³³. The risk of losing weight is three times higher in those patients taking 5 or more medications vs. those who take fewer drugs³⁴. Moreover, the use of antidepressants and/or antipsychotics can have a significant impact on patient's appetite and weight, and this circumstance must be taken into account when adapting treatment to each patient and clinical situation.

Nutritional care is complex and also requires a multidisciplinary approach; the team must include healthcare professionals (physician, pharmacist, nurse) and dieticians, able to offer the individualized care required by each patient³³.

In line with everything stated so far, a pharmacy department targeted to this type of patients should have access to the most adequate nutritional resources (specific for feeding tubes, oral supplements, adapted texture, etc.) and be able to work together with the rest of the team in terms of patient assessment, for an adequate nutritional and pharmacological treatment.

Nursing homes have developed a patient care system parallel to the NHS. How far should this go?

So far, patient complexity and care have been assessed. But, how far should we go in terms of patient

treatment in the nursing homes? *This is the question*. It seems reasonable to think that the level of patient care to be conducted should be determined by the public health system, probably after an assessment of what is more convenient or beneficial for the patient; of course, without forgetting efficiency for the health system. However, this does not happen.

Nursing homes have developed over time a model of multidisciplinary care for institutionalized persons. In fact, this is demanded by current regulations; and there is a team in the majority of these centres, formed at least by the centre management, a clinician, nursing staff, a psychologist, a physiotherapist, a social worker, and a sociocultural entertainment technician; this team will manage patients from a multidimensional perspective, and will try to cover their healthcare and social needs.

In the majority of centres of the different Spanish regions, this patient care is conducted in parallel with the National Health System. The Strategy for Addressing Chronicity³ has acknowledged this, and stated the need to work for an organizational and structural integration able to manage complex chronic patients in the most adequate way possible.

Here we find a critical / troublesome point: On a structural level, the healthcare provided to patients in nursing homes is not integrated and does not have a simple coordination with the healthcare system; and, on the other hand, patients are increasingly complex, with higher frailty and more requirements regarding healthcare. Therefore, it is recommended to avoid the transition between healthcare levels, and to achieve an effective communication with hospital clinician in order to manage situations that can be addressed from the centre³⁵.

The morbidity associated with Alzheimer's Disease, the implementation of palliative care, or the clinical complexity of many of the persons managed, are situations that cannot be left outside the health system, if the objective is to offer the best patient care available.

Speaking in specific clinical terms, as an example, pneumonia acquired in a nursing home should be considered as hospital-acquired pneumonia (and not community-acquired pneumonia), because the prevalence of multi-resistant pathogens is similar to the hospital and, therefore, the need for broad-spectrum hospital use antibiotics will also be similar³⁶.

In line with the previous example, those nursing homes linked with a hospital pharmacy department have access to treatment with hospital use medication, which will be beneficial for patients by avoiding the risks of hospitalization and transition between patient care levels, and will also offer an economic benefit to the public health system by preventing a hospital admission, which is one of the main objectives of the plan for chronic patient care. But the hospital pharmacy is not enough to address this possibility; an integration of resources will be essential.

It is true that steps are being taken in order to improve continuity of care. Some regions have an electronic clinic history which is shared by the different care levels, including the residential facilities setting; others have incorporated the health systems professionals. These are positive initiatives, but still isolated, and often targeted to control the prescription of medications. To incorporate tools or to coordinate certain patient cares could encourage an improvement; but this will be insufficient if structures have not been previously integrated, that is to say, if no clinical integration between teams and professionals has been ensured³⁷.

Acute Care Hospitals cannot manage institutionalized patients in a convenient manner

Nursing homestaff will usually complain about the conditions in which patients return after hospital discharge. Hospital stays will usually cause health issues in fragile patients: pressure ulcers, disorientation, confusion or weight loss. This situation will lead to an increase of their vulnerability, which will be sustained during some time after hospital discharge; some authors have called it "post-hospital syndrome"³⁸. In this sense, data collected in 2014 from 12 nursing homes (n=920) linked to the Pharmacy Department La Cañada Nursing Home show that a fourth of all pressure ulcers have an external source (hospital, home) when the number of hospital stays is much lower.

This reality demands a reflection about how and where these persons should be managed, making the most of the different resources, in order to ensure an adequate care and location at all times. Two points that must be worked upon could be determined: a) Improving the care received by these people in hospital, offering a more patient-centred care, and not focusing all efforts exclusively on the problem leading to their admission³⁷, and b) Encouraging patient care within their centre, avoiding hospitalizations that are not beneficial for the patient.

MDS as a basic tool for pharmaceutical care in sociosanitary centres

The use of monitores dosage systems (MDS) has been widely proposed, and even incorporated in some regulations and/or programs for action, as a basic tool for pharmaceutical care in the setting of social care centres. But are we sure that this is the most adequate system? In this setting, as well as in the hospital setting, this will mean not only dispensing, but also administering the medication and conducting patient follow-up.

The NHS England does not consider that its use would be adequate in this type of centres, because they understand that its contribution to safety is not completely clear, and their use does not seem to reduce the number of medication errors, when centres using these systems

are compared vs. centres that do not use them^{39,40}. On the other hand, they do find an advantage in terms of scale economy, by making easier the preparation of medication in a centralized way³⁹.

In our experience, medication dispensing must be conducted according to a system of individualized single doses, adapted to the clinical setting, that will maximize safety and, at the same time, facilitate nursing work for an adequate administration of medications. In this clinical setting, where institutionalized patients are managed by a healthcare team, the same as in hospitals, the Pharmacy Department does not dispense the medication directly to patients, but prepare it for administration by the nursing staff. And this must be done under the best conditions, that is to say: individualized by patient, correctly identified, and within a system that will make nursing work easier and minimize errors.

From reflection to proposal

Treatment approach for complex chronic patients is difficult, both for the healthcare professional managing them and for the professional who must prepare a plan of care from different social and healthcare resources that must be interconnected.

It could be claimed that any model of care proposed should be sustainable, provide some value, adapt care to the situation of each patient and their empowerment; and therefore it should be multidisciplinary, with the objective of obtaining a synergy with the actions of each professionals, and achieving a better outcome than the sum of each one separately³⁷.

Based on these premises, and on the experience of Hospital Pharmacy in this setting of care, we understand that the model of pharmaceutical care in nursing homes managing complex patients should meet the following characteristics:

- It must be integrated within the Health System, being part of the healthcare structure. In fact, the whole healthcare offered to patients institutionalized in nursing homes should be integrated within the Health System.
- It must be able to adapt to the setting of care. Follow-up for complex chronic patients requires collaboration with different healthcare and social professionals, in an area with few certainties at pharmacotherapeutic assessment.
- It will be linked to the pharmacy departments of the hospital of reference, or implemented in the nursing home in order to have a higher ease of adaptation, according to the reality in each area / healthcare area, and based on the number of centres and patients to be managed.
- Regardless of the structure created, the pharmacist must be able to conduct his patient care work in the nursing home. It is worth insisting in the fact that the best outcomes are obtained when acting at a *micro* level, that is to say, with the healthcare professional

as a member of the healthcare team⁴¹. Only this way it will be possible to provide a value that will have impact on the health status and/or quality of life of the patient managed.

The reflections in the present article are intended to expose the need to place patients in the central axis of the assessment about which level of pharmaceutical care should be conducted in this clinical setting. The type of patient care cannot be the result of a simple analysis of direct costs or vested interests; it should be derived of a somewhat more complex analysis. Developing a system for distribution in single doses adapted to the setting, incorporating a formulary system from a pharmacy and therapeutics committee, adapting pharmacological treatment to the real situation of the patient based on a comprehensive geriatric assessment, or collaborating in the improvement of the patient care ability of the centre in order to prevent transitions in care and to reduce avoidable hospitalizations, are real improvements offered from the Hospital Pharmacy that will provide a clinical *value* and, at the same time, will favour the *sustainability* of the system.

However, this is not enough. The proposal, in four brief items, insists on the need to work in an environment of clinical and not only pharmaceutical integration, as the only possible way to address with security an improvement in the healthcare for these patients, and to guarantee continuity of care.

Bibliography

1. Le Galès-Camus C, Beaglehole R, Epping-Jordan J, coordinadores. Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report [Monografía en Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2005 [Acceso Mayo 2014]. Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf
2. Bengoa R. Empantanados. RISAI [revista en Internet]. 2008 [Acceso Mayo 2014]; 1:1-7.
3. Ferrer-Arnedo C, Orozco-Beltrán D, Román-Sánchez P, coordinadores. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
4. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado, n° 98, (24 de abril de 2012).
5. Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Outcomes of polypharmacy in nursing-home residents. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):217-236.
6. López R, López JA. La reorientación de la asistencia en residencias de ancianos: una perspectiva integradora. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007;42:2-4.
7. Peris JF, Fernandez EM, García-Mina M, Santos B, Albiñana S, Delgado E, Muñoz M, Casajús P, Beobide I. Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios. Análisis de situación y propuesta CRONOS-SEFH. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.
8. Gurwith JH, Rochon P. Improving the quality of medications use in elderly patients: a not-so-simple prescription. *Arch Inter Med*. 2002;162:1670-2.
9. Rochon P, Gurwith JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315:1096-9.
10. Becker ML, Visser LE, van Gelder T, Hofman A, Stricker BH. Increasing exposure to drug-drug interaction between 1992 and 2005 in people > or = 55 years. *Drugs Aging*. 2008; 25:145-52.
11. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1962-8.
12. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging*. 2009;26:475-82.
13. Fusco D, Lattanzio F, Tosato M, Corsonello A, Cherubini A, Volpato S et al. Development of criteria to assess appropriate medication use among elderly complex patients (CRIME) project. *Drugs Aging*. 2009; 26:3-13.
14. Failure to take prescribed medicine for chronic diseases is a massive, world-wide problem [Monografía en Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2003 [Acceso Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/en/>
15. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimization. Making it safe and sound [Monografía en Internet]. London: The King's Fund; 2013 [Acceso Mayo 2014]. Disponible en: http://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf
16. Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Factors associated with polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):199-216.
17. Elseviers MM, Vander Stichele RR, Van Bortel L. Drug utilization in Belgian nursing homes: impact of residents' and institutional characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(10):1041-8.
18. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:57-65.
19. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria review. *Ann Pharmacother*. 2000;34:338-46.
20. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Ecker H. et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med*. 2000;109:87-94.
21. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28:173-186.
22. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. SHELTER Project. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:698-704.
23. Delgado-Silveira E, Muñoz-García M, Montero-Erasquin B, Sánchez-Castellano, Gallagher PF, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:273-9.
24. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:936-47.
25. Galván M, Alfaro ER, Rincón M, Rivas PC, Vega MD, Nieto MD. Factores relacionados con la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Farm Hosp*. 2014;38:405-10.
26. García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, Cuenllas-Díaz Á, Cruz Jentoft AJ. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:885-91.
27. Alldred D. Desprescribing: a brave new world?. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2014; 22:2-3.
28. Comité interdisciplinar de sujeciones. Documento de Consenso sobre Sujeciones Mecánicas y Farmacológicas. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2014.
29. Álvarez J, Planas M, León M, García de Lorenzo A, Celaya S, García P et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients: the PREDICES Study. *Nutr Hosp*. 2012; 27:1049-59.

30. Crogan NL, Pasvogel A. The influence of protein-calorie malnutrition on quality of life in nursing homes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:159-64.
31. Bravo P, Moreno E, Sáez C, Rodríguez G, Martínez P, De la Vega A et al. Prevalencia de malnutrición en ancianos institucionalizados de la Comunidad Valenciana. *Nut Hosp*. 2008;23 (S1):S27.
32. Bravo P, Martínez P, coordinadoras. *Protocolo de Valoración Nutricional*. 2ª ed. Valencia: Conselleria de Benestar Social; 2010.
33. Jyrkkä J, Mursu J, Enlund H, Lönnroos E. Polypharmacy and nutritional status in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15:1-6.
34. Agostini JV, Han L, Tinetti ME. The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1719-1723.
35. Fulton AT, Rhodes-Kropf J, Corcoran AM, Chau D, Herskovits Castillo E. Palliative care for patients with dementia in long-term care. *Clin Geriatric Med*. 2011;27:153-170.
36. Jamshed N, Woods C, Desai S, Dhanani S, Taler G. Pneumonia in the long-term resident. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2011;27:117-134.
37. Amblàs J, Espauella J, Blay C, Molist N, Lucchetti GE, Anglada A et al. Tópicos y reflexiones sobre la reducción de ingresos hospitalarios: de la evidencia a la práctica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48:290-296.
38. Harlan M, Krumholz MD. Post-hospital syndrome-an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013;368:100-2.
39. Oxfordshire CHUMS Working Group & Medicines Management Team. *Good Practice Guidance E: Monitored Dosage Systems (MDS) in Care Homes* [Monografía en Internet]. Oxford: NHS Oxfordshire Clinical Commissioning Group; 2013 [Acceso Octubre 2014]. Disponible en: <http://www.oxfordshireccg.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/05/Good-Practice-Guidance-E-Monitored-Dosage-Systems-MDS-in-Care-Homes.pdf>
40. Alldred D, Baqir W, Bennison G, Brown B, La Motte A, George K, et al. *Managing medicines in care homes* [Monografía en Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 [Acceso Octubre 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/sc1>
41. Cornwell J. *The care of frail older people with complex needs: Time for a revolution* [Monografía en Internet]. London: The King's Fund; 2012 [Acceso Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.kingsfund.org.uk/publications/care-frail-older-people-complex-needs-time-revolution>

Introducción

La progresión demográfica y la situación económica están obligando a los países más desarrollados a orientar sus sistemas de salud hacia la atención del paciente crónico¹; el patrón epidemiológico ha cambiado y, en la actualidad, el 80% de las consultas de Atención Primaria, el 60% de los ingresos hospitalarios y el 70% del gasto sanitario está relacionado con las enfermedades crónicas².

Fruto de esta realidad es la publicación en 2012 de la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud³, documento que establece tres puntos clave: atención desde equipos interdisciplinarios con profesionales de los servicios sanitarios y sociales implicados, garantizar la continuidad asistencial y maximizar la participación del paciente y su entorno.

En los últimos años es creciente el interés de las administraciones públicas hacia la población institucionalizada en centros de asistencia social, o sociosanitarios (CSS), en cuanto al nivel de la prestación farmacéutica debido principalmente a la necesidad de reducir los costes asociados al uso de los medicamentos. En este contexto se sitúa el Real Decreto 16/2012⁴ que, en su artículo 6, establece las bases de la ordenación farmacéutica para el desarrollo de una atención farmacéutica especializada: establecer un servicio de farmacia propio o un depósito de medicamentos vinculado al servicio de farmacia de un hospital del sector público. Los centros de menos de 100 camas del sector privado tienen, además, la posibilidad de vincular el depósito a una oficina de farmacia.

La realidad farmacéutica es compleja y su prestación en este ámbito está sujeta a múltiples factores de difícil conjunción. Unos propios de la farmacia, como es la ordenación del sector con distintos estamentos farmacéuticos (atención especializada, primaria, comunita-

ria), y otros ajenos, como puede ser la dispersión de los centros y la desigual distribución entre las distintas áreas de salud. La complejidad de esta situación explica, pero solo en parte, la lenta reacción de las distintas comunidades autónomas (CCAA) ante la nueva normativa legal y, al mismo tiempo, la aparición de numerosos escritos y opiniones publicadas en la prensa especializada sobre qué estamento farmacéutico debe prestar esta atención.

El presente artículo pretende reflexionar sobre algunas cuestiones básicas poco aclaradas, romper algunos prejuicios sobre el ámbito asistencial e identificar las necesidades de las personas institucionalizadas con la única finalidad de colaborar en la mejora de la asistencia prestada y, con ello, los resultados en salud de los pacientes atendidos.

Breve análisis de la realidad. Recursos sociosanitarios y modelos de atención farmacéutica

La diversidad existente entre los recursos sociosanitarios de las distintas CCAA, especialmente entre los que dependen de servicios sociales, hace complejo un análisis breve. A pesar de esto, es posible afirmar que, de la misma forma que los servicios dependientes de las estructuras sanitarias, como las unidades de hospitalización domiciliaria, han tenido un desarrollo importante en los últimos años, los centros de asistencia social están en continua evolución y constituyen, a día de hoy, centros que atienden a una población heterogénea con problemas de salud cada vez más complejos y con necesidad en muchos casos de cuidados múltiples que se sitúan a medio camino entre el hospital y el domicilio^{5,6}. Y todo ello, en gran medida, de forma paralela al sistema sanitario.

Desde la perspectiva de la farmacia la situación es similar. La variedad de experiencias de prestación farma-

céutica que podemos encontrar en España, tanto desde la oficina de farmacia como desde servicios de atención especializada, es tan importante que exigiría para su análisis un artículo entero. Fruto de esta situación es la publicación en 2013 del informe "Prestación Farmacéutica Especializada en Centros Sociosanitarios. Análisis de Situación y Propuesta CRONOS-SEFH", realizado por el grupo de trabajo CRONOS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria⁷ en el que se analiza la situación actual y hace una propuesta para su desarrollo desde los servicios de farmacia.

El problema es de base. La utilización de criterios no asistenciales (titularidad del centro y/o nº de plazas) da como resultado un reparto entre estamentos farmacéuticos que dificulta el desarrollo de un auténtico modelo de prestación, clave para el desarrollo de actividades y políticas dirigidas al uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y, en definitiva, de una mejor calidad asistencial.

El objetivo debe ser adecuar el modelo de prestación a las necesidades de esta población y del entorno asistencial en el que se encuentra. Analicemos la realidad reflexionando sobre ciertos tópicos y situaciones utilizadas frecuentemente en el debate sobre qué prestación farmacéutica se precisa en este ámbito y a quién le corresponde.

¿Es el paciente institucionalizado un paciente ambulatorio?

La residencia es el domicilio del paciente. Cuando un paciente ingresa en un centro de asistencia social la trabajadora social del centro procede a su empadronamiento en la localidad en la que está el centro. De esta forma, el paciente tiene asignado un médico de cabecera del centro de salud de referencia en la zona.

Esta asignación no marca de forma alguna el carácter ambulatorio de un paciente. Lo tiene cualquier persona por el mero hecho de estar empadronada, independientemente de que esté hospitalizada, institucionalizada o que viva en su casa. Un paciente se considera ambulatorio cuando acude al centro sanitario para ser atendido y vuelve a su domicilio. Siguiendo el paralelismo, será domiciliario cuando la atención sanitaria se desplace a su domicilio y estará en régimen de internado, o ingresado, cuando el paciente permanezca en un centro para ser tratado en éste y por éste, como ocurre en el ámbito hospitalario y, también, en un centro sociosanitario (CSS).

La normativa actual no deja claro este carácter del paciente institucionalizado aunque normativa más reciente, sin especificarlo directamente, va en esta línea, como ocurre en el citado RD 16/2012⁴, artículo 6, cuando equipara el centro de asistencia social al penitenciario y hospitalario a nivel de la ordenación farmacéutica.

Pero si se trata de mejorar la atención se tiene que asumir la realidad y, si es necesario, modificar la legis-

lación y adaptar la estructura sanitaria. Y la realidad es esta: los pacientes de un centro de asistencia social no son atendidos por el centro de salud de atención primaria sino por un equipo interdisciplinar propio del centro que, en la mayoría de ocasiones, no queda integrado en el sistema de salud.

El cuidado del paciente institucionalizado es complejo, también desde el punto de vista farmacoterapéutico

Se pueden destacar tres situaciones que afectan directamente al manejo de la medicación: los cambios farmacocinéticos/dinámicos asociados a la edad⁸, la prescripción en cascada⁹ y las interacciones medicamento-medicamento y medicamento-enfermedad¹⁰. Esta complejidad es la responsable de la alta incidencia de ingresos hospitalarios motivados por la medicación, entre el 3-5% del total de ingresos hospitalarios (5-10% en términos de coste) en países occidentales^{11,12}.

El paciente con multimorbilidad y deterioro funcional y/o cognitivo requiere un abordaje terapéutico centrado en la persona y no en cada uno de los problemas de salud por separado. Por este motivo, la aplicación de las guías clínicas actuales presenta muchas limitaciones. No es posible extrapolar sus indicaciones al paciente crónico complejo pues no tienen en cuenta las posibles morbilidades asociadas. Suelen centrar sus objetivos en el beneficio clínico, valorando con menor precisión los aspectos relacionados con la seguridad. Salvo excepciones, no incluyen recomendaciones de tratamiento en pacientes con esperanza de vida limitada y priorizan resultados en disminución de mortalidad sobre calidad de vida. Y tampoco tienen en cuenta el deterioro funcional y/o cognitivo del paciente¹³. Es decir, no tienen en cuenta la *complejidad*.

La complejidad conlleva, además de la propia relativa a la multimorbilidad y fragilidad, un grado de deterioro funcional y/o cognitivo (dependencia) que hacen que estos pacientes requieran cuidados sanitarios y sociales de forma complementaria.

La siguiente pregunta sería: ¿qué grado de complejidad tienen los pacientes atendidos en estos centros?. Utilizando datos de diferentes estudios en centros vinculados al SF La Cañada podemos indicar que alrededor del 60% de los residentes tienen una dependencia entre moderada y total (I. Barthel<60), cerca del 50% presentan un deterioro cognitivo grave (MEC-Lobo < 14), la prevalencia de desnutrición, o de un riesgo alto de desnutrición, es del 28%, prácticamente la mitad de los pacientes tiene un riesgo medio-alto de úlceras por presión (Norton<12) y que más del 60% serían considerados pluripatológicos (según la clasificación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía) y, por tanto, de acuerdo con las características de esta herramienta, con riesgo alto de precisar ingresos hospitalarios.

El paciente institucionalizado está muy polimedcado

Esta es una frase muy manida, y cierta. La polimedcación no siempre debe entenderse como una mala práctica asistencial. El paciente institucionalizado presenta una multimorbilidad importante que hace necesario en muchas ocasiones utilizar un número elevado de medicamentos. El problema radica cuando su utilización no es necesaria o es inadecuada.

Al mismo tiempo podría considerarse un problema de salud. La utilización de medicamentos es la principal intervención del sistema sanitario y, a pesar de esto, se estima que más del 50% no se toman correctamente¹⁴. La proporción de pacientes que toman 10 o más medicamentos ha pasado de 1,9% en 1995 a 5,8% en 2010¹⁵ y es evidente que el riesgo de problemas relacionados con la medicación aumenta con el número de medicamentos. Las causas son variadas y afectan tanto al propio paciente/cuidador como al sistema de salud¹⁶.

En este sentido, la dispensación por parte de un servicio de farmacia hospitalaria se ha relacionado de forma significativa con un menor número de medicamentos por paciente en residencias públicas para personas mayores en Bélgica¹⁷ y también en España.

A modo de ejemplo, un estudio retrospectivo sobre la actividad en los dos últimos años de un farmacéutico especialista en el seno de la valoración geriátrica integral de un centro sociosanitario de 108 camas permitió disminuir la proporción de pacientes polimedcados (del 79,3% al 64,6%) y la retirada de 262 medicamentos (2,26 medicamentos/paciente), destacando los hipnóticos-ansiolíticos, antipsicóticos, antiulcerosos y antidepresivos.

Esta experiencia va en línea con lo expresado por Maher et al.¹⁸ cuando en un artículo de opinión sobre las consecuencias clínicas de la polifarmacia indica que la mejor intervención sobre esta circunstancia es un abordaje interdisciplinar con la presencia de un farmacéutico clínico en el equipo.

El paciente institucionalizado presenta mayor riesgo de sufrir problemas relacionados con la medicación

El paciente institucionalizado presenta un mayor riesgo de sufrir eventos adversos relacionados con la medicación comparado con el paciente ambulatorio^{19,20}. Esta situación es debida a una diversidad de factores dependientes del propio paciente, del tratamiento y del sistema sanitario/social.

La polifarmacia incrementa el riesgo de presentar una RAM desde un 13% a un 82% cuando se pasa de 2 a 7 ó más fármacos como criterio definitorio, siendo los fármacos más frecuentemente relacionados los cardiovasculares, diuréticos, anticoagulantes, AINE, antibióticos e

hipoglucemiantes²¹. La prevalencia de polifarmacia (≥ 5 medicamentos) en pacientes mayores institucionalizados en Europa se ha estimado en un 75% y el de polifarmacia excesiva (≥ 10 medicamentos) en el 24,3%²². A ello contribuye no sólo la duplicidad de servicios médicos y el número de profesionales prescriptores implicados en el tratamiento del paciente, sino también el número de farmacias implicadas en la dispensación y el tipo de servicio farmacéutico¹⁶.

Un dato como ejemplo. Al aplicar un sistema de alertas predefinidas, o *trigger tools*, en un centro de 96 pacientes con una mediana de 6 medicamentos por paciente (rango:2-16) se detectaron 130 alertas positivas y el 72,4% de los pacientes presentó al menos una. Las más frecuentes fueron estreñimiento y caídas en el 21,9% y 18,3% de los pacientes, respectivamente. Los medicamentos más frecuentemente asociados a las alertas fueron: benzodiazepinas, antipsicóticos y antidiabéticos orales.

Atención farmacéutica basada en la utilización de criterios de valoración de la calidad de la prescripción (STOPP/START)

En los últimos años ha aumentado de forma considerable la preocupación por disponer de procedimientos que ayuden al profesional sanitario en la adecuación del tratamiento farmacológico del paciente mayor polimedcado. En este sentido, probablemente por su fácil aplicación y por adaptarse mejor a la farmacoterapia utilizada en Europa, son numerosas las publicaciones que utilizan los criterios STOPP/START²³ para analizar la calidad de la prescripción en centros sociosanitarios y otros ámbitos asistenciales²⁴⁻²⁶.

Estos criterios no nacen como sustitutos de una valoración integral del paciente, de hecho no han sido diseñados para detectar absolutamente todas las prescripciones potencialmente inadecuadas, sino las situaciones más prevenibles en la práctica diaria, circunstancia que les permite ser utilizados tanto en atención primaria, hospitalaria o sociosanitaria.

En una valoración inicial de la utilidad de estos criterios se incluyeron 41 pacientes de la RPMD La Cañada con una edad de 83 (DE: 3,9) años, un nivel medio de dependencia moderada y un deterioro cognitivo moderadamente severo. Se encontraron 33 criterios STOPP y 23 criterios START. Tras la valoración interdisciplinar (médico, farmacéutico, DUE) se aplicaron el 60,6% de los criterios STOPP y ninguno de los criterios START. Las causas de no aplicación de estos criterios fueron la estabilidad del paciente (n=10), pronóstico de vida limitado (n=10) y tratamiento dirigido desde atención especializada (n=3).

A la vista de esta situación, la solución no es la aplicación sistematizada de estos u otros criterios sino que pasa por un abordaje interdisciplinar que incluya la necesidad de **revisar** periódicamente la medicación y tenga en cuenta los beneficios de *desprescribir*²⁷. En esta línea

entendemos la integración del farmacéutico en el equipo interdisciplinar dentro de un centro sociosanitario ya que esta actuación es más relevante cuando se unen polimedicación y fragilidad²⁷ para conseguir la adecuación del tratamiento a la evolución, pronóstico, preferencias y calidad de vida del paciente.

En el ámbito sociosanitario se sobreutilizan los antipsicóticos

Otra afirmación manida, y cierta. Mucho se ha publicado en los últimos años sobre la sobreutilización de medicamentos antipsicóticos en pacientes mayores con demencia en los centros sociosanitarios. Esta situación ha llevado a muchos centros, empresas del sector y entidades como CEOMA a liderar una corriente crítica al respecto y a promover el desarrollo de programas dirigidos a un uso más racional de estos medicamentos, priorizando medidas no farmacológicas y evitando en lo posible *sujetar* al paciente²⁸. No es esta la realidad en todos los centros, pero sí se avanza en este sentido en muchos de ellos y, por qué no decirlo, sin el apoyo de la estructura sanitaria.

Sin embargo pocos son los escritos que resaltan otra realidad: la mayor parte de estos pacientes ya ingresan en el centro con sobremedicación antipsicótica. Este es un claro ejemplo de cómo el ámbito asistencial también condiciona el tratamiento: el ámbito domiciliario/ambulatorio es distinto al del paciente institucionalizado. Un paciente con demencia y alteración conductual en su entorno familiar puede precisar un tratamiento distinto por diversos motivos, como sobrecarga del cuidador o ausencia de este, al que se puede plantear en un centro sociosanitario que cuenta con un equipo asistencial con capacidad para atender, con medidas no farmacológicas y farmacológicas, este tipo de pacientes y situaciones.

En un programa interdisciplinar iniciado en 2012 sobre adecuación de uso de antipsicóticos en pacientes con demencia en un centro de 120 camas se incluyeron 35 pacientes (edad media 82,3 años; DE:5,8) de acuerdo con unos criterios de selección predefinidos. Tras la valoración individual y retirada secuencial de estos medicamentos los resultados fueron: retirada total en 28 pacientes (80%) y disminución de la dosis en 7 (20%). Resaltar que solo fue necesario reintroducir el tratamiento antipsicótico a dos pacientes a los que se les suspendió la medicación, en ambos casos con una dosis menor que la inicial (datos del S. Farmacia RPMD Burriana)

El paciente institucionalizado presenta un elevado riesgo de malnutrición

Los pacientes ancianos presentan un mayor riesgo de malnutrición que otros grupos de edad. Factores de riesgo fisiológicos (menor gasto energético), físicos y clínicos (problemas de masticación y/o deglución, enfermedades crónicas, medicación, etc.) y psicosociales

(deterioro cognitivo, depresión) favorecen el riesgo y la aparición de desnutrición en este colectivo. El estudio Predyces indica que un 23% de los pacientes hospitalizados en nuestro país están en riesgo de desnutrición, siendo los mayores de 70 años los que presentan mayor riesgo (37%)²⁹. La prevalencia de desnutrición en los pacientes mayores de 75 años fue del 50% al alta hospitalaria²⁹. En la misma línea, diversos estudios indican que el porcentaje de malnutrición en los pacientes ancianos institucionalizados oscila entre el 18-38,6%³⁰.

Un estudio realizado en el año 2008 con 1.148 pacientes institucionalizados en 16 centros sociosanitarios de la Comunidad Valenciana evidenció una prevalencia de desnutrición del 11,5%, estando un 16% en riesgo de padecerla, y una alta prevalencia (25%) de obesidad³¹.

La desnutrición en el paciente institucionalizado es un factor clave en el desarrollo de la fragilidad. Por este motivo, el cuidado del paciente institucionalizado exige, en mayor medida que en otros ámbitos, realizar intervenciones dirigidas a prevenir riesgos y mejorar el estado nutricional. En este sentido, la implantación de un protocolo interdisciplinar de cribaje y valoración nutricional adaptado a esta población permite llevar a cabo un seguimiento en este tipo de pacientes e intervenir en aquellos que lo precisen³².

La presencia de polimedicación puede afectar también negativamente al estado nutricional del paciente³³. Los pacientes que utilizan 5 ó más medicamentos tienen un riesgo 3 veces mayor de padecer pérdida de peso que aquellos que utilizan menos fármacos³⁴. Además, el uso de medicación antidepresiva y/o antipsicótica puede afectar de forma significativa al apetito y al peso de los pacientes, circunstancia que debe tenerse en cuenta en la adecuación del tratamiento para cada paciente y situación clínica.

El cuidado nutricional es complejo y requiere también de un abordaje interdisciplinar, incluyendo en el equipo a profesionales sanitarios (médico, farmacéutico, DUE) y dietistas, capaces de individualizar la atención requerida por cada paciente³³.

En línea con lo expuesto, un servicio de farmacia orientado hacia este tipo de pacientes debe tener la posibilidad de disponer de los recursos nutricionales más adecuados (específicos para sonda, suplementación oral, textura adaptada, etc.) y ser capaz de trabajar en colaboración con el resto del equipo en la valoración de los pacientes para un adecuado tratamiento nutricional y farmacológico.

Los centros sociosanitarios han desarrollado una atención sanitaria paralela al del SNS. ¿Hasta dónde debe llegar?

Hasta aquí se ha hecho una valoración de la complejidad del paciente y su cuidado pero, hasta dónde debe-

mos tratar en el propio centro. *This is the question*. Parece razonable pensar que el nivel asistencial a desarrollar lo debería marcar el sistema de salud, probablemente tras una valoración sobre lo más conveniente o beneficioso para el paciente, sin olvidar, claro está, la eficiencia para el propio sistema. Esto, en cambio, no sucede.

Los CSS han desarrollado con el tiempo un modelo de atención interdisciplinar para cuidar a las personas institucionalizadas. De hecho es una exigencia de la normativa actual y la mayor parte de ellos dispone de un equipo formado al menos por la dirección del centro, médico, enfermería, psicólogo, fisioterapeuta, trabajadora social y técnico de animación sociocultural, que cuida al paciente desde una perspectiva multidimensional y que intenta cubrir sus necesidades sanitarias y sociales.

En la mayoría de centros y CCAA esta atención se desarrolla de forma paralela al Sistema Nacional de Salud. La Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad³ así lo reconoce y expresa la necesidad de trabajar por una integración organizativa y estructural capaz de atender de la forma más adecuada posible al paciente crónico complejo.

Nos encontramos con un punto crítico/conflictivo: A nivel estructural, la atención sanitaria prestada a los pacientes en los centros sociosanitarios no está integrada ni dispone de una coordinación sencilla con el sistema sanitario y, por otro lado, los pacientes son cada vez más complejos, con mayor fragilidad y más requerimientos de cuidados sanitarios para los que se aconseja evitar la transición entre niveles asistenciales y disponer de una comunicación efectiva con atención especializada para tratar situaciones que pueden abordarse desde el propio centro³⁵.

La morbilidad asociada a la enfermedad de Alzheimer, el establecimiento de cuidados paliativos o la complejidad clínica de muchas de las personas atendidas son situaciones que no deben quedar al margen del sistema de salud, si de lo que se trata es de dar la mejor atención posible.

Por hablar en términos clínicos concretos, y a modo de ejemplo, la neumonía adquirida en un centro sociosanitario debe ser considerada como neumonía adquirida en un centro sanitario (y no en la comunidad) ya que la prevalencia de patógenos multirresistente es similar a la de un centro hospitalario y, por tanto, similar es también la necesidad de antibióticos de amplio espectro de uso hospitalario³⁶.

En línea con el ejemplo anterior, los centros vinculados a un servicio de farmacia tienen la posibilidad de tratar con medicación de uso hospitalario, lo que genera un beneficio para el paciente, al evitar los riesgos de la propia hospitalización y de la transición entre niveles asistenciales, y un beneficio económico para el sistema al evitar un ingreso hospitalario, uno de los objetivos principales del plan de atención al paciente crónico. Pero la farmacia no es suficiente para abordar esta posibilidad; la integración de recursos es indispensable.

Es cierto que se están dando pasos para mejorar la continuidad de los cuidados. Algunas CCAA disponen de una historia electrónica única compartida por los distintos niveles asistenciales, incluido el ámbito sociosanitario, otras han incorporado a los profesionales médicos al sistema de salud. Se trata de iniciativas positivas, pero aisladas, y la mayor parte de las veces dirigidas hacia un control de la prescripción de medicamentos. Incorporar herramientas o coordinar determinadas atenciones pueden promover una mejora, pero resultan insuficientes si antes no se han integrado las estructuras, es decir, si no se facilita una integración clínica entre equipos y profesionales³⁷.

El hospital de agudos no atiende de forma conveniente al paciente institucionalizado

El personal de los centros sociosanitarios se suele quejar de las condiciones en las que vuelve el paciente tras el alta hospitalaria. La estancia hospitalaria suele provocar problemas de salud en el paciente frágil: úlceras por presión, desorientación, confusión, pérdida de peso, etc. Esta situación favorece un aumento de su vulnerabilidad que continúa durante algún tiempo tras el alta hospitalaria, lo que algunos autores denominan post-hospital syndrome³⁸. En este sentido, datos recogidos en 2.014 de 12 centros (n=920) vinculados al SF La Cañada indican que una cuarta parte de las UPP tienen un origen externo (hospital, domicilio) cuando el número de estancias es mucho menor.

Esta realidad exige una reflexión sobre cómo y dónde deben ser atendidas estas personas, aprovechando los distintos recursos para poder garantizar en cada momento la atención y ubicación adecuada. Se podrían establecer dos frentes sobre los que trabajar: a) mejorar la atención que estas personas reciben en el hospital, prestando una atención más centrada en la persona y no focalizando exclusivamente el esfuerzo en el problema que motiva el ingreso³⁷, y b) favorecer la atención en el propio centro evitando ingresos que no aporten beneficio al paciente.

Los SPD como herramienta básica de la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios

Se propone mucho, incluso se incorpora en alguna normativa y/o programa de actuación, la utilización de los sistemas personalizados de dosificación como herramienta básica de la prestación farmacéutica en el ámbito de los centros de asistencia social. Pero, ¿tenemos claro que es éste el sistema más adecuado? En este ámbito, al igual que en el hospitalario, no se trata solo de dispensar sino también de administrar la medicación y realizar un seguimiento del paciente.

La National Health Service no encuentra adecuado su uso en este tipo de centros al entender que su contribución a la seguridad no está del todo clara y que su uso no parece reducir errores de medicación cuando se comparan centros que utilizan estos sistemas con centros que no los utilizan^{39,40}. Por el contrario sí encuentran una ventaja en términos de economía de escala al facilitar la preparación de la medicación de forma centralizada³⁹.

Desde nuestra experiencia la dispensación de medicamentos debe hacerse de acuerdo con un sistema de dosis unitaria individualizada, adaptada al ámbito asistencial, que maximice la seguridad y facilite, al mismo tiempo, el trabajo de enfermería para una correcta administración de los medicamentos. En este ámbito asistencial, en el que la persona institucionalizada es atendida por un equipo asistencial como ocurre en un centro hospitalario, la farmacia no dispensa la medicación directamente al paciente sino que la prepara para que enfermería la administre. Y esto debe hacerse en las mejores condiciones, es decir: individualizada por paciente, correctamente identificada y en un sistema que facilite el trabajo de enfermería y minimice los errores.

De la reflexión a la propuesta

El abordaje del paciente crónico complejo es difícil, tanto para el profesional sanitario que atiende a estas personas como para el profesional que debe planificar la atención desde diversos recursos, sociales y sanitarios, que deben estar interconectados entre sí.

Se podría asegurar que cualquier modelo de atención que se proponga debe ser sostenible, proporcionar un valor, adecuar el cuidado a la situación del paciente y a su empoderamiento, y por tanto ser interdisciplinar con la finalidad de que el trabajo de cada uno de los profesionales sea sinérgico y el resultado sea mejor que la suma de cada uno por separado³⁷.

Partiendo de estas premisas, y de la experiencia de la farmacia hospitalaria en este ámbito de atención, entendemos que el modelo de atención farmacéutica en centros de asistencia social que atiende a pacientes complejos debe desarrollarse desde la atención especializada y debería cumplir las siguientes características:

Quedar integrado en el sistema de salud, formando parte de la estructura sanitaria. De hecho, el conjunto de la atención sanitaria prestada al paciente institucionalizado en centros de asistencia social debería quedar integrada en el sistema de salud.

Tener suficiente capacidad de adaptación al ámbito asistencial. El seguimiento del paciente crónico complejo requiere colaborar con distintos profesionales (sanitarios y sociales) en un terreno con pocas certezas a nivel farmacoterapéutico.

Quedar vinculado al servicio de farmacia del hospital de referencia o quedar establecido en el propio centro para disponer de una mayor facilidad de adaptación, de

acuerdo con la realidad de cada área/departamento de salud, y en función del nº de centros y pacientes a atender.

Independientemente de la estructura creada, el farmacéutico debe poder desarrollar su trabajo asistencial en el propio centro. Conviene insistir que los mejores resultados se obtienen cuando se actúa a nivel *micro*, es decir, con el profesional sanitario formando parte del equipo asistencial⁴¹. Sólo de esta forma es posible proporcionar un valor que repercuta en el estado de salud y/o calidad de vida de la persona atendida.

Las reflexiones del presente artículo pretenden poner de manifiesto la necesidad de situar al paciente en el eje central de la valoración sobre qué nivel de prestación farmacéutica debe desarrollarse en este entorno asistencial. El tipo de prestación no puede ser fruto de un simple análisis de costes directos o de intereses creados sino derivado de un análisis algo más complejo. El desarrollo de un sistema de distribución en dosis unitarias adaptado al entorno, la incorporación de un sistema de guía farmacoterapéutica, la adecuación del tratamiento farmacológico a la realidad del paciente desde el seno de la valoración geriátrica integral o colaborar en la mejora de la capacidad asistencial del propio centro para evitar transiciones asistenciales y reducir hospitalizaciones evitables son mejoras reales aportadas desde la farmacia hospitalaria que proporcionan un *valor* asistencial y que, al mismo tiempo, favorecen la *sostenibilidad* del sistema.

Sin embargo, esto no es suficiente. La propuesta, en cuatro breves puntos, incide en la necesidad de trabajar en un entorno de integración clínica, y no solo farmacéutica, como única vía posible para abordar con garantías una mejora en el cuidado de estas personas y garantizar la continuidad asistencial.

Bibliografía

1. Le Galès-Camus C, Beaglehole R, Epping-Jordan J, coordinadores. Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report [Monografía en Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2005 [Acceso Mayo 2014]. Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf
2. Bengoa R. Empantanados. RISAI [revista en Internet]. 2008 [Acceso Mayo 2014]; 1:1-7.
3. Ferrer-Arnado C, Orozco-Beltrán D, Román-Sánchez P, coordinadores. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
4. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado, nº 98, (24 de abril de 2012).
5. Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Outcomes of polipharmacy in nursing-home residents. Clin Geriatr Med. 2012;28(2):217-236.
6. López R, López JA. La reorientación de la asistencia en residencias de ancianos: una perspectiva integradora. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2007;42:2-4.
7. Peris JF, Fernandez EM, García-Mina M, Santos B, Albiñana S, Delgado E, Muñoz M, Casajús P, Beobide I. Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios. Análisis de situación y

- propuesta CRONOS-SEFH. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.
8. Gurwith JH, Rochon P. Improving the quality of medications use in elderly patients: a not-so-simple prescription. *Arch Inter Med.* 2002;162:1670-2.
 9. Rochon P, Gurwith JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997;315:1096-9.
 10. Becker ML, Visser LE, van Gelder T., Hofman A, Stricker BH. Increasing exposure to drug-drug interaction between 1992 and 2005 in people > or = 55 years. *Drugs Aging.* 2008; 25:145-52.
 11. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1962-8.
 12. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging.* 2009;26:475-82.
 13. Fusco D, Lattanzio F, Tosato M, Corsonello A, Cherubini A, Volpato S et al. Development of criteria to assess appropriate medication use among elderly complex patients (CRIME) project. *Drugs Aging.* 2009; 26:3-13.
 14. Failure to take prescribed medicine for chronic diseases is a massive, world-wide problem [Monografía en Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2003 [Acceso Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/en/>
 15. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimization. Making it safe and sound [Monografía en Internet]. London: The King's Fund; 2013 [Acceso Mayo 2014]. Disponible en: http://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf
 16. Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Factors associated with polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatr Med.* 2012;28(2):199-216.
 17. Elseviers MM, Vander Stichele RR, Van Bortel L. Drug utilization in Belgian nursing homes: impact of residents' and institutional characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(10):1041-8.
 18. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:57-65.
 19. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria review. *Ann Pharmacother.* 2000;34:338-46.
 20. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Ecker H. et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med.* 2000;109:87-94.
 21. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med.* 2012; 28:173-186.
 22. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. SHELTER Project. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67:698-704.
 23. Delgado-Silveira E, Muñoz-García M, Montero-Erassquin B, Sánchez-Castellano, Gallagher PF, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44:273-9.
 24. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:936-47.
 25. Galván M, Alfaro ER, Rincón M, Rivas PC, Vega MD, Nieto MD. Factores relacionados con la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Farm Hosp.* 2014;38:405-10.
 26. García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, Cuenllas-Díaz Á, Cruz Jentoft AJ. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:885-91.
 27. Alldred D. Desprescribing: a brave new world?. *International Journal of Pharmacy Practice.* 2014; 22:2-3.
 28. Comité interdisciplinar de sujeciones. Documento de Consenso sobre Sujeciones Mecánicas y Farmacológicas. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2014.
 29. Álvarez J, Planas M, León M, García de Lorenzo A, Celaya S, García P et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients: the PREDICES Study. *Nutr Hosp.* 2012; 27:1049-59.
 30. Crogan NL, Pasvogel A. The influence of protein-calorie malnutrition on quality of life in nursing homes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:159-64.
 31. Bravo P, Moreno E, Sáez C, Rodríguez G, Martínez P, De la Vega A et al. Prevalencia de malnutrición en ancianos institucionalizados de la Comunidad Valenciana. *Nut Hosp.* 2008;23 (S1):S27.
 32. Bravo P, Martínez P, coordinadoras. Protocolo de Valoración Nutricional. 2ª ed. Valencia: Conselleria de Benestar Social; 2010.
 33. Jyrkkä J, Mursu J, Enlund H, Lönnroos E. Polypharmacy and nutritional status in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:1-6.
 34. Agostini JV, Han L, Tinetti ME. The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1719-1723.
 35. Fulton AT, Rhodes-Kropf J, Corcoran AM, Chau D, Herskovits Castillo E. Palliative care for patients with dementia in long-term care. *Clin Geriatric Med.* 2011;27:153-170.
 36. Jamshed N, Woods C, Desai S, Dhanani S, Taler G. Pneumonia in the long-term resident. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2011;27:117-134.
 37. Amblàs J, Espauella J, Blay C, Molist N, Lucchetti GE, Anglada A et al. Tópicos y reflexiones sobre la reducción de ingresos hospitalarios: de la evidencia a la práctica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48:290-296.
 38. Harlan M, Krumholz MD. Post-hospital syndrome-an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med.* 2013;368:100-2.
 39. Oxfordshire CHUMS Working Group & Medicines Management Team. Good Practice Guidance E: Monitored Dosage Systems (MDS) in Care Homes [Monografía en Internet]. Oxford: NHS Oxfordshire Clinical Commissioning Group; 2013 [Acceso Octubre 2014]. Disponible en: <http://www.oxfordshireccg.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/05/Good-Practice-Guidance-E-Monitored-Dosage-Systems-MDS-in-Care-Homess.pdf>
 40. Alldred D, Baqir W, Bennison G, Brown B, La Motte A, George K, et al. Managing medicines in care homes [Monografía en Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 [Acceso Octubre 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/sc1>
 41. Cornwell J. The care of frail older people with complex needs: Time for a revolution [Monografía en Internet]. London: The King's Fund; 2012 [Acceso Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.kingsfund.org.uk/publications/care-frail-older-people-complex-needs-time-revolution>



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report^a

Nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH

María Espinosa Bosch¹, Rocío Asensi Díez¹, Sara García Agudo¹ and Ana Clopés Estela²¹Hospital Regional de Málaga, Málaga. ²Hospital Duran I Reynals. Institut Català d'Oncologia. Hospitalet, Barcelona. Spain.**Abstract**

Nintedanib is a triple angiokinase inhibitor that has been approved by the European Agency Medicines (EMA) in combination with docetaxel for the treatment of adult patients with locally advanced, metastatic or locally recurrent non small cell lung cancer (NSCLC) of adenocarcinoma tumour histology, after first-line chemotherapy. In LUME-Lung 1 clinical trial, the combination of nintedanib plus docetaxel vs. placebo plus docetaxel improved progression free survival (PFS) in NSCLC patients, and improved overall survival in the population of adenocarcinoma patients, particularly in those with progression within 9 months after first line treatment initiation, median 10.9 months [95% CI 8.5–12.6] vs. 7.9 months [6.7–9.1]; HR 0.75 [95% CI 0.60–0.92], $p=0.0073$). The toxicity profile of the combination included a higher incidence of neutropenia, gastro-intestinal (GI) disorders, and liver enzyme elevations; however, this did not cause a detrimental effect on patient quality of life.

According to data from the clinical trial mentioned, the addition of nintedanib to docetaxel would lead to an estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per year of life with PFS in the overall population of 134,274.47€ (notified price). In the adenocarcinoma population per each life of year gained (LYG), the ICER of adding nintedanib to docetaxel would be 40,886.14€; while by implementing a sensitivity analysis with a 25% discount in the drug price, the cost per LYG would be 32,364.05€, and would place it close to the threshold of

Resumen

Nintedanib es un inhibidor de la angiogénesis tumoral que está autorizado por la EMA en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea. De acuerdo con los resultados del ensayo LUME-Lung 1, la combinación de nintedanib más docetaxel frente a monoterapia con docetaxel muestra una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes con CPNM y mejora la supervivencia global en el grupo de pacientes con histología de adenocarcinoma, sobre todo en aquellos cuya progresión tras el inicio a la primera línea fue antes de 9 meses. El perfil de toxicidad de la combinación muestra un aumento en la incidencia de neutropenia, trastornos digestivos y aumento de transaminasas; sin embargo, esto no produjo mayor deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Según los datos del citado ensayo, con la adición de nintedanib a docetaxel el coste estimado de cada año de vida con SLP en la población global con el precio notificado sería de 134.274,47€. En el grupo de adenocarcinoma, por cada año de vida ganado (AVG) con la adición de nintedanib al docetaxel el coste eficacia incremental (CEI) sería de 40.886,14€, mientras que aplicando un análisis de sensibilidad que supusiera un descuento de un 25% el coste por AVG sería de 32.364,05€, situándose cerca del umbral de coste-efectividad generalmente considerado en nuestro medio como aceptable.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.espinosa.sspa@juntadeandalucia.es (María Espinosa Bosch).

Recibido el 12 de enero de 2016; aceptado el 13 de abril de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10455

^aThis paper is an abstract of Nintedanib drug evaluation report by GENESIS-SEFH (Group for Innovation, Assessment, Standardization and Research in the Selection of Drugs of the Spanish Society of Hospital Pharmacy) that can be retrieved in his entire form from GENESIS web (<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>). This evaluation has been made with the aid of MADRE 4.0 application1.



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/)
<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.

cost-effectiveness usually considered acceptable in our setting. In view of efficacy and safety results the proposed positioning is to recommend its inclusion in the Hospital Formulary only for adult patients with metastatic or locally recurrent NSCLC with adenocarcinoma histology after first line chemotherapy, with progression < 9 months from the initiation of first line treatment, taking into account the inclusion and exclusion criteria in the pivotal clinical trial.

KEYWORDS

Non small cell lung cancer; Nintedanib; Cost-effectiveness; Docetaxel

Farm Hosp. 2016;40(4):316-327

Introduction

Lung Cancer (LC) is the leading cause of cancer deaths in developed countries, and represents a very significant healthcare issue². Globally, LC accounts for 13% of all new tumours diagnosed each year³. It affects around 26,700 Spanish people per year⁴ with an age-adjusted incidence rate of 76.8/100,000 in men and 15.7/100,000 in women, when using the European standard population as reference⁵.

Prevalence is low due to the poor prognosis of the disease and the low rates of survival at 1 and 5 years⁶. It is estimated that the prevalence at 5 years of Spanish patients with LC is 7.0% for men and 2.1% for women⁷.

Non small cell lung cancer (NSCLC) represents around 80% of LC cases, and has a high impact on the health-related quality of life (HRQoL) of patients and their relatives or caregivers⁸. The presence of symptoms such as dyspnoea, fatigue, coughing, insomnia, loss of appetite and pain, as well as the disease evolution, the presence of metastasis, and the adverse effects of antineoplastic treatments, will have a negative impact on the HRQoL of patients⁹.

Current treatment for advanced or metastatic NSCLC includes different drugs, depending on baseline characteristics of patients. NSCLC must be histological classified (adenocarcinoma, large cell carcinoma or squamous cell carcinoma). After the failure of first line chemotherapy, the treatment will have a palliative objective: to increase survival and quality of life of patients. The drugs approved for second line treatment of patients with no specific mutations are: monotherapy with docetaxel, erlotinib and pemetrexed.

Different studies with new biologic agents have tried to improve the poor results obtained by these drugs as second line. The outcomes of three molecules with impact on overall survival (OS) have been recently published: nintedanib and ramucirumab, both in combination with docetaxel, and nivolumab.

Nintedanib (Vargatef®; Lab. Boehringer Ingelheim International) has been approved by the European Medicines Agency (EMA)¹⁰ and the Spanish Agency of Medicines

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad, el posicionamiento propuesto es recomendar su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica solo en pacientes adultos con CPNM metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea y en los que la progresión sea <9 meses desde el inicio de primera línea teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión del ensayo pivotal.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de pulmón no microcítico; Nintedanib; Coste-efectividad; Docetaxel

Farm Hosp. 2016;40(4):316-327

and Healthcare Products (AEMPS)¹¹, in combination with docetaxel, for the treatment of adult patients with locally advanced, metastatic or locally recurrent NSCLC, with adenocarcinoma histology, after first-line chemotherapy.

Nintedanib is a tumour angiogenesis inhibitor which acts as a triple angiokinase inhibitor blocking vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR 1-3), platelet-derived growth factor receptors (PDGFR α and β) and fibroblast growth factor receptors (FGFR 1-3) kinase activity.

Efficacy

A randomized controlled trial has been carried out for the indication evaluated: the LUME-Lung 1 – 1199.13 study; its outcomes have been detailed in two articles: Reck *et al*¹² published the primary efficacy and safety outcomes, while Novello *et al*¹³ published the quality of life outcomes. LUME-Lung 1 was a international Phase III, multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled study which included adults patients with stage IIIB/IV recurrent NSCLC progressing after failure of first-line chemotherapy, stratified by ECOG performance status, previous bevacizumab treatment, histology (squamous/non-squamous), and presence of brain metastases. 1,314 patients were randomized to receive docetaxel 75 mg/m² by intravenous infusion on day 1 plus either nintedanib 200 mg orally twice daily or matching placebo on days 2–21, every 3 weeks until unacceptable adverse events or disease progression. Eligibility criteria included Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 and at least one target lesion measurable according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.0. Patients with active brain metastases, previous treatment with docetaxel or VEGFR inhibitors with the exception of bevacizumab or a recent history (<3 months) of clinically significant haemoptysis or a major thrombotic or clinically relevant major bleeding event in the past 6 months were also excluded from the study were excluded.

The primary endpoint was progression free survival (PFS) defined as time from randomization to progression

or death according to the modified RECIST 1.0 criteria, by central independent review. Overall survival (OS) was a predefined, key secondary outcome and was assessed hierarchically: first in adenocarcinoma patients with early progression, followed by all adenocarcinoma patients and then in the overall population. Other secondary en-

dpoints were: quality of life, PFS assessed by investigator, objective response rate and disease control rate. Table 1 shows the results of LUME-Lung 1.

The approved indication was supported by another phase III clinical trial (1199.14; LUME-Lung 2). In this trial nintedanib was evaluated in combination with pe-

Table 1. Outcomes of the LUME-Lung 1 study (1199.13)

| Variable evaluated in the study | Nintedanib + docetaxel N = 655 | Placebo + docetaxel N = 659 | HR or OR (CI95%) | P |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| Primary outcome | | | | |
| Progression Free Survival (independent committee)* | 3.4 months (CI95% 2.9-3.9) | 2.7 months (CI95% 2.6-2.8) | +0.7 months HR = 0.79 (0.68-0.92) | 0.0019 |
| Overall Survival** | 10.1 months (CI95% 8.8-11.2) | 9.1 months (CI95% 8.4-10.4) | +1 months HR = 0.94 (0.83-1.05) | 0.272, n.s. |
| Secondary outcomes of interest | | | | |
| Progression Free Survival (investigator) | 4.2 months (CI95% 3.9-4.4) | 3.1 months (CI95% 2.8-3.8) | +1.1 months HR = 0.80 (0.69-0.93) | 0.0034 |
| Objective Response Rate | 29 (4.4%) | 22 (3.3%) | OR = 1.34 (CI95% 0.76-2.39) | 0.3067, n.s. |
| Disease Control Rate | 354 (54.0%) | 272 (41.3%) | OR = 1.68 (1.35-2.09) | p<0.0001 |
| Quality of Life | <i>Rates of questionnaire completion were high. There was no significant difference in time to deterioration of global health status/QoL, or symptoms of cough, dyspnoea or pain, between the treatment groups for both the overall study population and the adenocarcinoma population. Time to deterioration of some gastrointestinal events was shorter with nintedanib versus placebo. Longitudinal analysis for the adenocarcinoma population showed comparable changes between the groups in symptom scores over time, with numerical differences in favour of nintedanib for cough and pain scales, and significant reductions in some pain items with nintedanib versus placebo. There was no statistically significant difference in EQ-5D or EQ-VAS between the groups.</i> | | | |
| Outcomes by pre-determined groups | | | | |
| • Patients with adenocarcinoma and progression < 9 months after the initiation of first line treatment | | | | |
| | N = 206 | N = 199 | | |
| Overall Survival | 10.9 months (CI95% 8.5-12.6) | 7.9 months (CI95% 6.7-9.1) | + 3 months HR = 0.75 (0.6-0.92) | 0.0073 |
| Progression Free Survival | 3.6 months (CI95% 2.8-4.3) | 1.5 months (CI95% 1.4-2.6) | +2.1 months HR = 0.63 (0.48-0.83) | 0.0008 |
| • Patients with adenocarcinoma (APPROVED INDICATION) | | | | |
| | N = 322 | N = 336 | | |
| Overall Survival | 12.6 months (CI95% 10.6-15.1) | 10.3 months (CI95% 8.6-12.2) | +2.3 months HR = 0.83 (0.7-0.99) | 0.0359 |
| Progression Free Survival (determined in the final analysis) | 4.2 months | 2.8 months | +1.4 months HR = 0.84 (0.71 – 1.00) | |

*Analysis conducted at two timepoints: one pre-determined for the primary endpoint (PFS) where the median follow-up was 7.1 months, and another one pre-determined for the main secondary objective (OA) where the median follow-up was 31.7 months.

** After adjusting the outcome according to the sum of the higher diameters of target lesions (this is a prognostic factor, adjustment pre-determined in the protocol), significant differences are achieved in OS (HR = 0.88 (CI 95% 0.78-0.99, p = 0.0365). Research about the interaction between treatment and this variable shows that the combination is more effective in patients with higher disease burden.

metrexed but it was halted based on the futility analysis performed by an independent data monitoring committee and the study was unblinded. Trial 1199.14 did not pass the futility analysis, which indicated that the endpoint PFS based on investigator assessment would likely not be met. (Non-published clinical trial, information extracted from the EPAR report¹⁰).

Safety

Based on the clinical trial experience the most frequent adverse events (AEs) of the nintedanib plus docetaxel combination were: neutropenia (including febrile neutropenia), decreased appetite, electrolyte imbalance, peripheral neuropathy, bleeding, diarrhoea, nausea, vomiting, liver enzyme elevations (AST/ALT), alkaline phosphatase increased, mucositis, and rash. Nintedanib did not increase the haematological toxicity of docetaxel, though it caused a higher rate of diarrhoea (42.3% vs. 21.8%), increases in ALT (28.5% vs. 8.4%), nausea (24.2% vs. 18.0%), increases in AST (22.5% vs. 6.6%), decreased appetite (22.2% vs. 15.6%) and vomiting (16.9% vs. 9.3%). Most of these adverse events were manageable with supportive treatment or dose reduction; however, this did not cause a detrimental effect on patient's quality of life.

The analysis of AEs of special interest associated with antiangiogenic agents, such as hypertension, bleeding or gastrointestinal perforation, were similar in both treatment arms.

There was a higher incidence of AEs leading to death in the nintedanib arm. Time-to-death was similar for these patients when comparing the two treatment arms. Thus, it was that the add-on of nintedanib did not lead to earlier AEs leading to deaths. In the overall population in study LUME-Lung 1 the majority of AEs leading to death were due progression disease (PD). In the placebo arm 25 AEs leading to death were not attributed to PD compared to 35 in the nintedanib arm. The most common were: sepsis, pneumonia, respiratory failure and pulmonary embolism.

The safety of nintedanib in children aged 0-18 years has not been established and no data are available. The safety of nintedanib has not been studied in patients with severe renal or liver impairment

Economic area

On December, 1st, 2015, the notified price for nintedanib (Vargatef®) 100 mg in a package with 120 capsules was 2,403.85€ (List Price).

The economic evaluation has been performed with the notified price (Scenario 1, Tables 2 and 3), and a sensitivity analysis has been performed, because its price will be probably lower in the Public Health System; therefore, we have applied a 25% discount rate, determi-

ning the price per capsule 5€ cheaper than the notified price (Scenario 2, Tables 2 and 4)^b.

According to the results of LUME-Lung 1, with the addition of nintedanib to docetaxel the estimated incremental cost effectiveness ratio (ICER) of PFS in overall population would be 134,274.47€ (notified price) while applying a sensitivity analysis with a 25% discount, its ICER could be 106,340.33€.

In the adenocarcinoma population the ICER could be 40,886.14€/LYG (*life of year gained*) with the addition of nintedanib to docetaxel, while applying a sensitivity analysis with a 25% discount, the ICER would be lower: 32,364.05€/LYG.

In terms of the budget impact at national level, we considered that around 26,715 lung cancer cases were diagnosed in 2012th year in Spain¹⁴. 55% of the cases diagnosed were NSCLC in Stage IIIB and IV, candidate to non-surgical treatment (14,693)¹⁵. In terms of histology, 38% of these patients would have adenocarcinoma (5,583)^{16,17}. According to the study by Leigh¹⁸, mentioned in the article that describes the outcomes of the pivotal study, approximately 30% are candidate to receiving second line treatment. This represents approximately 1,675 patients candidate to receiving second line treatment per year.

If all these patients were treated with the nintedanib plus docetaxel combination, the budget impact at national level would be between 13 and 10 million of Euros, depending on the price considered: whether the notified price or price with 25% discount, respectively.

Probably, not all NSCLC patients with adenocarcinoma in second line will be candidate to receive chemotherapy with docetaxel; therefore, this budget impact could be even lower.

Additional Considerations

Nintedanib is a triple angiokinase inhibitor that has been evaluated in two phase III clinical trials for NSCLC: LUME-Lung 1 and LUME-Lung 2. The LUME-Lung 1 trial provided evidence of a difference in PFS in favour of nintedanib that was statistically significant and clinically relevant in the overall population with NSCLC. The efficacy outcomes in the population with adenocarcinoma state a significant effect in OS. Both the LUME-Lung 1 and the LUME-Lung 2 studies support the beneficial effect of nintedanib on the population with adenocarcinoma.

The LUME-Lung 2 clinical trial for nintedanib plus pemetrexed vs. placebo plus pemetrexed generated the hypothesis that patients who progressed in the first 9 months after initiating their first line of chemotherapy or patients with adenocarcinoma were the most benefited from treatment with nintedanib. This generated a change in the statistical plan of the LUME-Lung 1 trial, through an amendment before closing the da-

^bThe discount indicated for Scenario 2 is a self-made estimation made in order to conduct a sensitivity analysis; the percentage has no origin in any external source to this report.

Table 2. Cost comparison of the treatment evaluated vs. other alternative option/s

| | Nintedanib 100 mg / tablet +Docetaxel Scenario 1 Notified price | Nintedanib 100 mg / tablet +Docetaxel Scenario 2 25% discount | Docetaxel 80 to 160mg / vial |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| List Price (LP) per unit (+IVA)* | 21 € | 16 € | 80mg vial: 182.9€**** 2,28 €/mg |
| Dosing | 200mg/12h on days 2 to 21 + docetaxel 75mg/m ² at day 1. Every 21 days. | 200mg/12h on days 2 to 21 + docetaxel 75mg/m ² at day 1. Every 21 days. | 75mg/m ² at day 1. Every 21 days. |
| Cost per day | 83 € | 63 € | |
| Cost per course of treatment | 1,660 €+291.5= 1,958.16 € | 1,259.29 €+291.5= 1,550.79 € | 291.5 € |
| Direct costs associated** | | | 154.54 € (drug administration from ½ h to 2 hs at chemotherapy unit) |
| Chemotherapy unit costs | | | |
| Cost for 4 courses of treatment*** | 9,616.84 € | 7,987.35 € | 1,784.16 € |
| Incremental cost (differential) vs. treatment of reference | +7,832.68 € | + 6,203.19 € | REFERENCE |

* List Price: this refers to the cost of the pharmaceutical formulation (vial, syringe, tablet). For hospital reports, the price of the medication must be assessed according to offers, prices of framework agreements, centralized tender process, etc.

**Associated direct costs: These are costs that we can consider besides the cost of the medication studied. For example: other additional medications required, monitoring and lab tests, screening tests (pharmacogenetics, biomarkers), infusion materials, or management of complications. These will be taken into account when relevant. The Chemotherapy unit costs extracted from Oblikue will be considered.

***Sum of the cost of complete treatment + direct costs associated. In Oncology, the overall cost will be estimated according to the mean number of courses received (median if mean not available) until progression with each medication.

****Reimbursement Price +4% IVA for the NHS.

Cost of four courses because it is the median of courses received by patients in both arms in the LUME-Lung 1.

Table 3. Incremental Cost-Efficacy (ICE). Scenario 1
(Notified MSP + IVA. Price/Nintedanib 100 mg capsule: 21 €)

| Outcome | VARIABLE evaluated | Efficacy of Nintedanib plus Docetaxel | Efficacy of Placebo plus Docetaxel | Difference in efficacy (CI 95%) | Incremental cost | ICER (CI 95%) |
|------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| Reference Reck et al. LUME- Lung 1 | Primary | PFS | 3.4 months | 2.7 months | 0.7 months (0.058 years) | +7,832.68 € 11,189.54 €/month 134,274.47 €/year |
| Nintedanib | Adenocarcinoma | OS | 12.6 months | 10.3 months | 2.3 months (0.19 years) | +7,832.68 € 3,405.51 €/month 40,866.14 €/year |
| | Adenocarcinoma | PFS | 4.2 months | 2.8 months | 1.4 months (0.12 year) | +7,832.68 € 5,594.77 €/month 67,137.23 €/year |

tabase, which did not affect the initial analysis of PFS but had an impact on the final OS analysis, replacing it by a rank analysis. The LUME-Lung 2 had to be prematurely halted, because the expected outcomes were not achieved in a futility analysis, though a subsequent data review showed a tendency in favour of the experimental arm¹⁰.

In LUME-Lung 1, at the time of final analysis (median follow-up of 31.7months), nintedanib plus docetaxel significantly prolonged OS by 3 months in adenocarci-

noma patients with early progression and by 2.3 months in all adenocarcinoma patients relative to placebo plus docetaxel. No significant between-group difference in OS was seen in the overall population. This outcome shows a statistically significant effect; it is clinically small, though it can be considered relevant within the context in which it has been evaluated. The hazard ratio (HR) for OS in the adenocarcinoma population was 0.83 (CI 95% 0.7-0.99); p=0.0359. In patients with adenocarcinoma and progression < 9 months after the initiation of first

Table 4. Scenario 2. Sensitivity Analysis (25% discount)
(Considering that the price for 1 capsule of Nintedanib 100 mg is 16 €)

| | Outcome | VARIABLE evaluated | Efficacy of Nintedanib plus Docetaxel | Efficacy of Placebo plus Docetaxel | Difference in efficacy (CI 95%) | Incremental cost | ICER (CI 95%) |
|------------------------|----------------|--------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------------|
| Reference Reck et al. | Primary | PFS | 3.4 months | 2.7 months | 0.7 months (0.058 years) | 6,203.19 € | 8,861.19 €/month 106,340.33 €/year |
| LUME-Lung 1 Nintedanib | Adenocarcinoma | OS | 12.6 months | 10.3 months | 2.3 months (0.19 years) | 6,203.19 € | 2,697.04 €/month 32,364.05 €/year |
| | Adenocarcinoma | PFS | 4.2 months | 2.8 months | 1.4 months (0.12 year) | 6,203.19 € | 4,430.85 €/month 53,170.17 €/year |

line treatment, outcomes were slightly better, because the HR for OS was 0.75 (CI 95% 0.6-0.92); $p=0.0073$, with a difference of 3 months in favour of the nintedanib arm, though it is not known whether patient characteristics have been well balanced in this group.

In the analysis of OS by adenocarcinoma patient groups ranked according to their baseline characteristics, a different tendency is shown in OS between patients with <9 months from the initiation of first line treatment and without brain metastasis, however these differences are not statistically significant.

The LUME-Lung 1 study is a well-designed clinical trial, with a low risk of bias. It was conducted as a blind clinical trial until its completion. The baseline characteristics of patients (including the adenocarcinoma population) were well balanced. Comparison with docetaxel was considered adequate.

Nintedanib is an oral drug. The recommended dose of nintedanib is 200 mg twice daily administered approximately 12 hours apart, on days 2 to 21 of a standard 21 day docetaxel treatment cycle. Nintedanib do not improve patient convenience because it does not prevent patients from attending a chemotherapy unit to receive IV treatment.

Currently, the drugs approved for second line treatment in patients with no specific mutations are: docetaxel, erlotinib and pemetrexed as monotherapy.

Different studies with new biologic agents have tried to improve the poor results obtained by these drugs as second line treatment. In this context, three molecules have appeared with impact on OS: nintedanib and ramucirumab, both in combination with docetaxel, and nivolumab as monotherapy.

The Spanish therapeutic positioning report¹⁹ has been published and its conclusions are that those patients candidate to receive second line treatment with nintedanib in combination with docetaxel would be those for whom the status of the activating mutation EGFR is unknown or negative, after a first line of chemotherapy, as long as the first line has not included docetaxel or VEGF inhibitors, except for bevacizumab.

Regarding the economic evaluation, and considering that in Spain no ICER value has been officially established, it is suggested to take as reference the value most frequently used in Spain, according to bibliography: 30.000€/QALY (*quality of life-adjusted life year*). Taking into account the notified price, the efficiency threshold is slightly exceeded. Through the discount assessed in the sensitivity analysis, the result achieved is very close to the value considered efficient.

Conclusion, Therapeutic Positioning and Conditions of Use

In view of the efficacy and safety results, the proposed positioning is considered Category D-1: It is included in the Formulary with specific recommendations: Use for adult patients with the following characteristics:

- Metastatic or locally recurrent NSCLC with adenocarcinoma histology after first line chemotherapy, and with progression < 9 months since first line treatment initiation.
- Life expectancy ≥ 3 months.
- Good Performance Status. ECOG 0-1.
- The status of the activating mutation EGFR is not known or negative, and there is no ALK translocation.

The following will not be considered adequate for treatment with nintedanib:

- Patients who have received more than one previous line of treatment.
- Patients who have received previous treatment with VEGFR, except for bevacizumab.
- Patients who present active brain metastasis.
- Patients who present clinically relevant cardiovascular disease (uncontrolled hypertension, unstable angina, previous history of myocardial infarction within the last 6 months, heart failure, relevant arrhythmia, and any other considered relevant).
- Patients who have received previous treatment with docetaxel.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

Bibliography

- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al.: Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.); 2013. Available at: http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [accessed 2015 Dec 28]. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61:69-90.
- Las cifras del cancer en España 2014, SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) [accessed 2015 Dec 28]. Available at: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49:1374-403.
- Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. *Respir Med.* 2012; 106:1301-8.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010; 46:765-81.
- Sarna L, Padilla G, Holmes C, Tashkin D, Brecht ML, Evangelista L. Quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2920-9.
- Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2012; 21:642-9.
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR). Public Assessment Report: Vargatef®_ 08/01/2015 [accessed 2015 Dec 28]. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=W-C0b01ac058001d124.
- Ficha técnica de Vargatef®. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [accessed 2015 Dec 28]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/>.
- Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15:143-55.
- Novello S, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015; 51:317-26.
- Spain. Estimated cancer prevalence, adult population: both sexes. GLOBOCAN 2012, IARC [accessed 2015 Dec 28]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- National Lung Cancer Audit (LUCADA 2007). Key findings about the quality of care for people with Lung Cancer in England and Wales, for the audit period 2006. The Information Centre [accessed 2015 Dec 28]. Available at: <http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services/NCASP/audits%20and%20reports/19100507%20IC%20Lung%20Cancer%20Audit%20Report%202006-FV.pdf>.
- Sánchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45:341-8.
- Sánchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Nuñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpiclicP-2003). *Arch Bronconeumol.* 2006; 42:446-52.
- Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Curr Oncol.* 2012; 19: S52-8.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Vargatef®) en cáncer de pulmón no microcítico. PT-NINTEDANIB-CA_PULMÓN/V1/21122015 [accessed 2015 Dec 28]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Vargatef.pdf>.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor que más muertes causa en los países desarrollados, representando un problema sanitario de primera magnitud². Globalmente, el CP representa el 13% de todos los nuevos cánceres diagnosticados cada año³. Afecta cada año alrededor 26.700 españoles⁴ con una incidencia ajustada por edad de 76,8 / 100.000 en hombres y de 15,7 / 100.000 en mujeres cuando la población de referencia utilizada es la estándar europea⁵.

La prevalencia es baja debido al mal pronóstico de la enfermedad y a las bajas tasas de supervivencia a 1 año y a 5 años⁶. Se estima que la prevalencia a 5 años de los pacientes españoles con CP es del 7,0% en hombres y del 2,1% en mujeres⁷.

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM, o de células no pequeñas) representa alrededor del 80% de los

casos de CP y tiene un elevado impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes y de sus familiares o cuidadores⁸. La presencia de síntomas como la disnea, la fatiga, la tos, el insomnio, la pérdida de apetito y el dolor, así como la propia evolución de la enfermedad, la presencia de metástasis y los efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos, afectan negativamente a la CVRS de los pacientes⁹.

Actualmente, el tratamiento de CPNM avanzado o metastásico se realiza con distintos fármacos en función de las características basales del paciente. Hay que clasificar histológicamente el CPNM (adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o de células escamosas). Tras fracaso a una primera línea, la finalidad del tratamiento es paliativa, y su objetivo es aumentar la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Los fármacos aprobados en el tratamiento de segunda línea en pacientes en au-

sencia de mutaciones específicas son docetaxel, erlotinib y pemetrexed en monoterapia.

Varios estudios con nuevos agentes biológicos han tratado de mejorar los modestos resultados que obtienen estos fármacos en segunda línea. Recientemente se han publicado los resultados de tres moléculas con impacto en la supervivencia global (SG), nintedanib, ramucirumab y nivolumab, los dos primeros en combinación con docetaxel.

Nintedanib está autorizado por la EMA (*European Medicines Agency*)¹⁰ y la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMyPS)¹¹ en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea.

Nintedanib es un inhibidor de la angiogénesis tumoral que actúa mediante la supresión de la angiocinasa que bloquea tres tipos de receptores celulares: los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR -1-3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3).

Eficacia

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico controlado para la indicación evaluada, el estudio LUME-Lung 1 – 1199.13, cuyos resultados están detallados en dos artículos; Reck et al¹² publicaron los resultados principales de eficacia y seguridad y Novello et al¹³ publicaron los resultados de calidad de vida. Se trata de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo que aleatorizó a 1.314 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de CPNM estadio IIIB/IV tras recaída a primera línea de quimioterapia a recibir nintedanib y docetaxel vs placebo y docetaxel. Los criterios de inclusión requerían una expectativa de vida mayor o igual a 3 meses y buen estado de salud (ECOG 0-1). Entre los criterios de exclusión destacaron haber recibido más de una línea de tratamiento previo, tratamiento previo con inhibidores de VEGFR excepto bevacizumab, tratamiento previo con docetaxel, presencia de metástasis cerebral activa o enfermedad cardiovascular clínicamente relevante.

Los criterios de estratificación fueron ECOG (0/1), bevacizumab previo (sí/no), histología (escamoso/no escamoso) y metástasis cerebrales (sí/no).

La variable principal de eficacia fue SLP evaluada por un comité central independiente, de acuerdo con los criterios RECIST 1.0 modificados.

La variable secundaria principal fue SG analizada en tres grupos de pacientes de manera jerárquica en este orden: pacientes con adenocarcinoma cuya enfermedad progresó en los 9 meses posteriores del inicio de la terapia de primera línea, todos los pacientes con adeno-

carcinoma, y todos los pacientes con CPNM. También se incluyeron como variables secundarias: la calidad de vida, la SLP evaluada por los investigadores del estudio, la tasa de respuesta objetiva y la tasa de control de la enfermedad. Los resultados de este ensayo pueden observarse en la Tabla 1.

La indicación aprobada se apoya en otro ensayo clínico fase III (1199.14, LUME-Lung 2) donde se evaluaba nintedanib en combinación con pemetrexed y que tuvo que ser interrumpido prematuramente por no conseguir los resultados esperados en un análisis intermedio (ensayo no publicado, información extraída del informe EPAR¹⁰).

Seguridad

Los efectos más comunes de la combinación de docetaxel con nintedanib fueron neutropenia (incluyendo neutropenia febril), pérdida de apetito, alteraciones electrolíticas, neuropatía periférica, hemorragia, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de AST, ALT, fosfatasa alcalina, mucositis y rash. Nintedanib no aumentó la toxicidad hematológica de docetaxel, aunque produjo mayor tasa de diarrea (42.3% vs 21.8%), aumento de ALT (28.5% vs 8.4%), náuseas (24.2% vs 18.0%), aumento de AST (22.5% vs 6.6%), pérdida de apetito (22.2% vs 15.6%) y vómitos (16.9% vs 9.3%). La mayoría de los efectos secundarios fueron manejables con tratamiento de soporte o reducción de dosis. A pesar de este aumento de la toxicidad, nintedanib no produjo ningún deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

El análisis de los eventos adversos de especial interés asociados a los agentes antiangiogénicos, como hipertensión, sangrado o perforación gastrointestinal fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Respecto a la muerte por eventos adversos 35 pacientes en el grupo de docetaxel + nintedanib vs 25 en el grupo placebo + docetaxel murieron por eventos adversos posiblemente no relacionados con la progresión de la enfermedad. Los más comunes fueron: sepsis, neumonía, insuficiencia respiratoria y embolia pulmonar.

Nintedanib no se ha investigado en pacientes pediátricos o pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Área económica

A fecha 1 de Diciembre de 2015 el precio notificado de nintedanib (Vargatef®) 100 mg envase de 120 cápsulas es de 2.403,85€ (P.V.L.).

Se ha realizado la evaluación económica con el precio notificado (escenario 1, Tabla 2 y 3) y se ha realizado un análisis de sensibilidad, ya que en el sistema sanitario público el precio previsiblemente será más bajo, por lo que hemos aplicado un porcentaje de descuento del 25% situando el precio por capsula 5€ más barato que el precio notificado (escenario 2, Tabla 2 y 4)^b.

^bEl descuento indicado para el escenario 2 es una estimación de elaboración propia que se realiza a los efectos de poder realizar un análisis de sensibilidad, sin que dicho porcentaje tenga origen en ninguna fuente externa a este propio informe.

Tabla 1. Resultados del ensayo LUME-Lung 1 (1199.13)

| Variable evaluada en el estudio | Nintedanib + docetaxel N = 655 | Placebo + docetaxel N = 659 | HR u OR (IC95%) | P |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|
| Resultado principal | | | | |
| Supervivencia libre de progresión (comité independiente)* | 3,4 meses (IC95% 2,9-3,9) | 2,7 meses (IC95% 2,6-2,8) | +0,7 meses HR = 0,79 (0,68-0,92) | 0,0019 |
| Supervivencia global** | 10,1 meses (IC95% 8,8-11,2) | 9,1 meses (IC95% 8,4-10,4) | +1 meses HR = 0,94 (0,83-1,05) | 0,272, n.s. |
| Resultados secundarios de interés | | | | |
| Supervivencia libre de progresión (investigador) | 4,2 meses (IC95% 3,9-4,4) | 3,1 meses (IC95% 2,8-3,8) | +1,1 meses HR = 0,80 (0,69-0,93) | 0,0034 |
| Tasa de respuesta objetiva | 29 (4,4%) | 22 (3,3%) | OR = 1,34 (IC95% 0,76-2,39) | 0,3067, n.s. |
| Tasa de control de la enfermedad | 354 (54,0%) | 272 (41,3%) | OR = 1,68 (1,35-2,09) | p<0,0001 |
| Calidad de vida | <i>La tasa de respuesta al cuestionario fue alta. No hubo diferencias significativas en el tiempo hasta el deterioro del estado de salud en general (calidad de vida o síntomas como tos, disnea o dolor entre los grupos de tratamiento en la población global o en el subgrupo de adenocarcinoma). El tiempo hasta el deterioro de eventos gastrointestinales fue más corto en el grupo de nintedanibvs placebo. El análisis longitudinal en la población con adenocarcinoma muestra cambios comparables entre los grupos en la puntuación de síntomas a lo largo del tiempo, con diferencias numéricas a favor de nintedanib en las escalas de tos y dolor y reducción significativa en algunos ítems de dolor en nintedanib vs placebo. No hay diferencias significativas en los cuestionarios EQ-5D y EQ-VAS entre los grupos.</i> | | | |
| Resultados por grupos pre especificados | | | | |
| • Pacientes con adenocarcinoma y progresión < 9 meses del inicio de la primera línea | N = 206 | N = 199 | | |
| Supervivencia global | 10,9 meses (IC95% 8,5-12,6) | 7,9 meses (IC95% 6,7-9,1) | + 3 meses HR = 0,75 (0,6-0,92) | 0,0073 |
| Supervivencia libre de progresión | 3,6 meses (IC95% 2,8-4,3) | 1,5 meses (IC95% 1,4-2,6) | +2,1 meses HR = 0,63 (0,48-0,83) | 0,0008 |
| • Pacientes con adenocarcinoma (INDICACIÓN APROBADA) | N = 322 | N = 336 | | |
| Supervivencia global | 12,6 meses (IC95% 10,6-15,1) | 10,3 meses (IC95% 8,6-12,2) | +2,3 meses HR = 0,83 (0,7-0,99) | 0,0359 |
| Supervivencia libre de progresión (determinada en el análisis final) | 4,2 meses | 2,8 meses | +1,4 meses HR = 0,84 (0,71 – 1,00) | |

*Análisis realizado en dos momentos, uno preplaneado para el objetivo principal (SLP) cuando la mediana de seguimiento era de 7,1 meses y otro preplaneado para el objetivo secundario principal (SG) cuando la mediana de seguimiento era de 31,7 meses.

** Después del ajuste del resultado en función de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana (es un factor pronóstico, ajuste preespecificado en el protocolo) se obtienen diferencias significativas en SG (HR = 0,88 (IC95% 0,78-0,99, p = 0,0365). La investigación de la interacción entre el tratamiento y esta variable demuestra que la combinación es más efectiva en pacientes con mayor carga de enfermedad.

Según los datos del estudio LUME-Lung 1, con la adición de nintedanib a docetaxel el coste estimado de cada año de vida libre de progresión en la población global con el precio notificado sería de 134.274,47€; mientras

que aplicando un análisis de sensibilidad que supondría un descuento de un 25%, el coste sería 106.340,33€.

En el grupo de adenocarcinoma por cada año de vida ganado con la adición de nintedanib al docetaxel

Tabla 2. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas

| | Nintedanib 100 mg / comprimido +Docetaxel Escenario 1 Precio notificado | Nintedanib 100 mg / comprimido +Docetaxel Escenario 2 25% de descuento | Docetaxel 80 a 160mg / vial |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Precio unitario (PVL+IVA)* | 21 € | 16 € | Vial de 80mg: 182,9€**** 2,28 €/mg |
| Posología | 200mg/12h días 2 a 21 + docetaxel 75mg/m ² día 1. Cada 21 días | 200mg/12h días 2 a 21 + docetaxel 75mg/m ² día 1. Cada 21 días | 75mg/m ² día 1. Cada 21 días |
| Coste día | 83 € | 63 € | |
| Coste ciclo | 1.660 €+291,5= 1.958,16 € | 1.259,29 €+291,5= 1.550,79 € | 291,5 € |
| Costes directos asociados** | | | 154,54 € (administración de fármacos de ½ h a 2 h en Hospital de Día) |
| Coste 4 ciclos*** | 9.616,84 € | 7.987,35 € | 1.784,16 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | +7.832,68 € | + 6.203,19 € | REFERENCIA |

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. Se consideran los costes de Hospital de día extraídos de Oblikue.

***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

****PVL+4% IVA para el SNS.

Coste de cuatro ciclos porque es la mediana de ciclos que reciben los pacientes en el estudio LUME-Lung 1 en ambos grupos

Tabla 3. Coste Eficacia Incremental (CEI). Escenario 1
(PVL notificado + IVA. Precio /cápsula de Nintedanib 100 mg de 21 €)

| | VARIABLE evaluada | Eficacia de A | Eficacia de B | Diferencia de eficacia (IC95%) | Coste incremental | CEI (IC95%) |
|--------------------------------------------------------|----------------------|------------------|------------------|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------|
| Referencia Reck et al. LUME-Lung 1 Nintedanib | Principal | SLP | 3,4 meses | 2,7 meses | 0,7 meses (0,058 años) | +7.832,68 € 11.189,54 €/mes 134.274,47 €/año |
| | Adenocarcinoma | SG | 12,6 meses | 10,3 meses | 2,3 meses (0,19 años) | +7.832,68 € 3.405,51 €/mes 40.866,14 €/año |
| | Adenocarcinoma | SLP | 4,2 meses | 2,8 meses | 1,4 meses (0,12 año) | +7.832,68 € 5.594,77 €/mes 67.137,23 €/año |

el coste eficacia incremental (CEI) sería de 40.866,14€, mientras que aplicando un análisis de sensibilidad que supondría un descuento de un 25% el coste sería más bajo, de 32.364,05€.

Respecto al impacto económico a nivel estatal, en el año 2012 se diagnosticaron en España alrededor de 26.715 casos de cáncer de pulmón¹⁴. El 55% de los casos que se diagnostican son CPNM en estadios IIIB y IV candidatos a tratamiento no quirúrgico (14.693)¹⁵. En cuanto a la histología, un 38% de estos pacientes

tendrían adenocarcinoma (5.583)^{16,17}. Según el estudio de Leigh¹⁸ mencionado en el artículo que describe los resultados del ensayo pivotal, aproximadamente un 30% son candidatos a recibir tratamiento de segunda línea. Esto supone aproximadamente 1.675 pacientes candidatos a recibir tratamiento de segunda línea por año.

Si todos estos pacientes se tratasen con la combinación de docetaxel + nintedanib, el impacto económico global a nivel estatal se situaría entre los 10 y 13 millones

Tabla 4. Escenario 2. Análisis de sensibilidad (descuento 25%)
(considerando que el precio de 1 capsula de Nintedanib 100 mg es de 16 €)

| | | VARIABLE evaluada | Eficacia de A | Eficacia de B | Diferencia de eficacia (IC95%) | Coste incremental | CEI (IC95%) |
|------------------------|----------------|-------------------|---------------|---------------|--------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Referencia Reck et al. | Principal | SLP | 3,4 meses | 2,7 meses | 0,7 meses (0,058 años) | 6.203,19 € | 8.861,19 €/mes 106.340,33 €/año |
| LUME-Lung 1 Nintedanib | Adenocarcinoma | SG | 12,6 meses | 10,3 meses | 2,3 meses (0,19 años) | 6.203,19 € | 2.697,04 €/mes 32.364,05 €/año |
| | Adenocarcinoma | SLP | 4,2 meses | 2,8 meses | 1,4 meses (0,12 año) | 6.203,19 € | 4.430,85 €/mes 53.170,17 €/año |

de € según se considere el precio notificado o el precio con el 25% de descuento respectivamente.

Seguramente no todos los pacientes con CPNM con adenocarcinoma y segunda línea sean candidatos a recibir quimioterapia con docetaxel, por lo que este impacto presupuestario podría ser aún menor.

Consideraciones adicionales

Nintedanib es un triple inhibidor de la angiocinasa que ha sido evaluado en dos ensayos clínicos fase III para el CPNM: el LUME-Lung 1 y el LUME-Lung 2. El estudio LUME-Lung 1 proporciona evidencia de una diferencia en SLP estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la población global de CPNM a favor de nintedanib. Los resultados de eficacia en la subpoblación de adenocarcinoma indican un efecto significativo en SG. Tanto el estudio LUME-Lung 1 como el LUME-Lung 2 apoyan un efecto beneficioso de nintedanib en la población de adenocarcinoma.

El ensayo LUME-Lung 2 de nintedanib + pemetrexed frente a placebo + pemetrexed generó la hipótesis de que los pacientes que progresaron en los 9 primeros meses tras el inicio de la primera línea de QT o pacientes con adenocarcinoma eran los que más se beneficiaban del tratamiento con nintedanib. Esto provocó un cambio en el plan estadístico del ensayo LUME-Lung 1 a través de una enmienda introducida antes de cerrar la base de datos, que no afectó al análisis inicial de la SLP pero sí al análisis final de SG, cambiándolo por un análisis jerarquizado. El estudio LUME-Lung 2 tuvo que ser interrumpido prematuramente por no conseguir los resultados esperados en un análisis intermedio, aunque los datos revisados posteriormente muestran una tendencia a favor del brazo experimental¹⁰.

En el ensayo LUME-Lung1, en el grupo de pacientes con adenocarcinoma, que es la indicación aprobada, se obtiene una ganancia en SLP de 1,4 meses y en SG de 2,3 meses. Este resultado muestra un efecto estadísticamente significativo, clínicamente es pequeño aunque puede considerarse relevante en el contexto en el que se ha evaluado. El HR de SG en el grupo de adenocarcinoma es de 0,83 (IC95% 0,7-0,99); p=0,0359. En el

grupo de pacientes con adenocarcinoma y progresión < 9 meses desde el inicio de primera línea los resultados son algo mejores ya que el HR de SG fue de 0,75 (IC95% 0,6-0,92); p=0,0073, con una diferencia de + 3 meses a favor del grupo de nintedanib, aunque se desconoce si las características de los pacientes están bien balanceadas en este grupo.

En el análisis de SG por grupos jerarquizados en función de las características basales en pacientes con adenocarcinoma se demuestra diferente tendencia en SG en los pacientes con tiempo desde el inicio de la primera línea < 9 meses y sin metástasis cerebrales, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

El ensayo LUME-Lung 1 es un ensayo clínico bien diseñado y con bajo riesgo de sesgos. Se mantiene el ciego hasta el final. Las características basales de los pacientes (incluido el grupo de adenocarcinoma que es el que recibe la indicación por las agencias reguladoras) están bien balanceadas. La comparación con docetaxel es adecuada.

Nintedanib es un medicamento que se administra por vía oral los días 2-21 del ciclo, pero no exime al paciente de acudir a Hospital de Día de Oncología a recibir c/21 días el tratamiento con docetaxel intravenoso, por lo que no mejora la conveniencia del paciente.

Actualmente, los fármacos aprobados en el tratamiento de segunda línea en pacientes en ausencia de mutaciones específicas son docetaxel, erlotinib y pemetrexed en monoterapia.

Varios estudios con nuevos agentes biológicos han tratado de mejorar los modestos resultados que obtienen estos fármacos en segunda línea. En este contexto aparecen tres moléculas con impacto en la supervivencia global, nintedanib, ramucirumab, ambos en combinación con docetaxel y nivolumab en monoterapia.

Recientemente se ha publicado el Informe de Posicionamiento Terapéutico¹⁹ que concluye que los pacientes candidatos a recibir tratamiento de segunda línea con nintedanib en combinación con docetaxel serían aquellos en los que el estado de la mutación activadora EGFR no se conoce o es negativa tras una primera línea de quimioterapia siempre y cuando la primera línea no haya

incluido docetaxel o inhibidores del VEGF, con excepción de bevacizumab.

En cuanto a la evaluación económica, al no disponer de un valor oficial de CEI establecido se propone tomar como referencia al más empleado en España, según la bibliografía: 30.000€/AVAC (*años de vida ajustados por calidad de vida*). Teniendo en cuenta el precio notificado, se supera ligeramente el umbral de la eficiencia. Mediante el descuento evaluado en el análisis de sensibilidad se obtiene un resultado muy próximo al valor considerado como eficiente.

Conclusión-Posicionamiento terapéutico y condiciones de uso

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad, el posicionamiento propuesto es de considerarlo Categoría D-1. Se incluye en la Guía Farmacoterapéutica con recomendaciones específicas: Pacientes adultos con las siguientes consideraciones:

- CPM metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea y en los que la progresión sea < 9 meses desde el inicio de primera línea
- Expectativa de vida ≥ 3 meses.
- Buen estado de salud. ECOG 0-1.
- El estado de la mutación activadora EGFR no se conoce o es negativa y no presentan translocación ALK.

No se consideraran candidatos a tratamiento con nintedanib aquellos pacientes que:

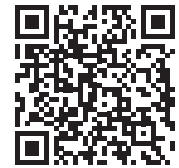
- Hayan recibido más de una línea de tratamiento previo
- Recibieran tratamiento previo con VEGFR salvo bevacizumab.
- Presenten metástasis cerebral activa
- Presenten enfermedad cardiovascular clínicamente relevante (hipertensión no controlada, angor inestable, historial de infarto de miocardio en los últimos 6 meses, insuficiencia cardíaca, arritmia relevante y aquellos que se valoren como relevantes)
- Hayan recibido tratamiento previo con docetaxel.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al.; Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.); 2013. Available from: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204.0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2015 Dec 28]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
4. Las cifras del cancer en España 2014, SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) [cited 2015 Dec 28]. Available from: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49:1374-403.
6. Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. *Respir Med*. 2012; 106:1301-8.
7. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46:765-81.
8. Sarna L, Padilla G, Holmes C, Tashkin D, Brecht ML, Evangelista L. Quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2920-9.
9. Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012; 21:642-9.
10. EPAR. Public Assessment Report: Vargatef®_ 08/01/2015 [cited 2015 Dec 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
11. Ficha técnica de Vargatef®. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [cited 2015 Dec 28]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/>.
12. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15:143-55.
13. Novello S, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51:317-26.
14. Spain. Estimated cancer prevalence, adult population: both sexes. GLOBOCAN 2012, IARC [cited 2015 Dec 28]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
15. National Lung Cancer Audit (LUCADA 2007). Key findings about the quality of care for people with Lung Cancer in England and Wales, for the audit period 2006. The Information Centre [cited 2015 Dec 28]. Available from: <http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services/NCASP/audits%20and%20reports/19100507%20IC%20Lung%20Cancer%20Audit%20Report%202006-FV.pdf>.
16. Sánchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:341-8.
17. Sánchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Nuñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpiclicP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006; 42:446-52.
18. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Curr Oncol*. 2012; 19: S52-8.
19. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Vargatef®) en cáncer de pulmón no microcítico. PT-NINTEDANIB-CA_PULMÓN/V1/21122015 [cited 2015 Dec 28]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Vargatef.pdf>.



Tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en el fracaso reproductivo de repetición sin causas conocidas de infertilidad

Intravenous immunoglobulins treatment for repeated reproductive failure and unexplained infertility

Señor Director:

En los tres primeros meses de embarazo se producen abortos espontáneos en el 1% de las mujeres, de los cuales un 50% son de causa desconocida. Se define aborto de repetición¹ como la pérdida de tres o más fetos de forma consecutiva. Se cree que la mayoría de ellos son debidos a una respuesta inmune al embarazo, ya que los sistemas endocrino e inmune tienen una estrecha interrelación. Se han realizado estudios en los que se ha visto que los abortos de repetición² sin una causa identificable pueden ser debidos a unos niveles elevados de las células T Natural killer (NK) maternas que actúan contra el trofoblasto o en el embrión temprano. Las células natural killer (NK) juegan un papel en la implantación del embrión y en el éxito del embarazo, relacionándose con la fisiopatología del fallo reproductivo³, con la tolerancia materna, con la vasculogénesis y con el crecimiento del embrión, de hecho estas células constituyen la población de leucocitos predominante en la mucosa uterina.

En una revisión sistemática⁴ publicada sobre la utilización de las inmunoglobulinas para mejorar el éxito de la fecundación in vitro, se asoció la administración intravenosa de inmunoglobulinas inespecíficas (IGs) a un incremento significativo de la tasa de implantación, en comparación con placebo, y también de las tasas de embarazo y nacimientos, siendo la tasa de aborto significativamente inferior en las pacientes tratadas con inmunoglobulinas. Estos autores concluyen que las IGs pueden ser una opción útil para mujeres con múltiples fracasos de fecundación in vitro. La pauta de IGs recomendada⁵ para estos casos es la administración de 400 mg/kg de peso cada 3-4 semanas hasta la semana 13 y, posteriormente, 200 mg/kg cada 3-4 semanas hasta la semana 36.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 39 años de edad, 59 kg y talla 160 cm con antecedentes de cuatro abortos espontáneos de siete a diez semanas con embrión vivo. Los estudios de esterilidad que se le habían realizado estaban dentro de la normalidad, excepto un diagnóstico de Factor V Leiden heterocigótico⁶. Esta alteración da lugar a una variante del factor V de la coagulación humana que con frecuencia causa un trastorno de hipercoagulabilidad hereditario, siendo el más común entre los euroasiáticos. En estos casos la variante del factor V Leiden no puede ser inactivada por la proteína C activada. En gestantes con esta anomalía se recomienda la administración profiláctica de heparina de bajo peso molecular (HPBM) a dosis terapéuticas ajustadas por kg de peso, tan pronto como se diagnostique la gestación y hasta 6-8 semanas postparto. Cabe remarcar que en la última gestación la paciente experimentó un aborto a pesar de estar en tratamiento con HBPM, por lo que se descarta el origen hematológico de estos.

Con los antecedentes obstétricos anteriores (G4P0A4) la paciente inicia una nueva gestación con pauta terapéutica de HBPM enoxaparina 40 mg/ 24 h, desde su conocimiento. A las cinco semanas se practica a la paciente un estudio inmunológico. Los resultados muestran unos valores de células NK por encima de la normalidad, presentando un 18% de células NK periféricas y un 95% de ellas con expresión CD56+CD16 (17% de los linfocitos). Según el algoritmo propuesto por Ramos-Medina³ y cols., para la edad de la paciente, estos valores suponen un riesgo elevado de presentar una alteración inmunológica asociada al fallo reproductivo. En base al estudio realizado concluyen que: un porcentaje de células NK > 18% es la mejor variable para discriminar mujeres con fracaso reproductivo, y para mujeres mayores de 35 años unos valores de células CD56+CD16 por encima de un 13% define un subgrupo especial de pacientes con alto riesgo de pérdida de embarazos (100%).



Se solicita el uso "off label" de este fármaco. Tras la autorización por la dirección del centro y la firma de la gestante del consentimiento informado, se comienza la administración de la pauta de IGs recogida en la literatura. Se inicia con IGs 400 mg/kg de peso, cada cuatro semanas, desde el conocimiento de la semana 4 a la semana 13, una vez al mes; posteriormente, 200 mg/kg mensual hasta la semana 36, ya que se ha demostrado que las IGs atraviesan la placenta de manera más intensa después del tercer trimestre. Tras dos dosis de IGs se solicita un nuevo estudio inmunológico en el que se observa una reducción de las células NK a un 8% con un 90% los marcadores CD56+CD16 (7,2% de los linfocitos). Figura 1.

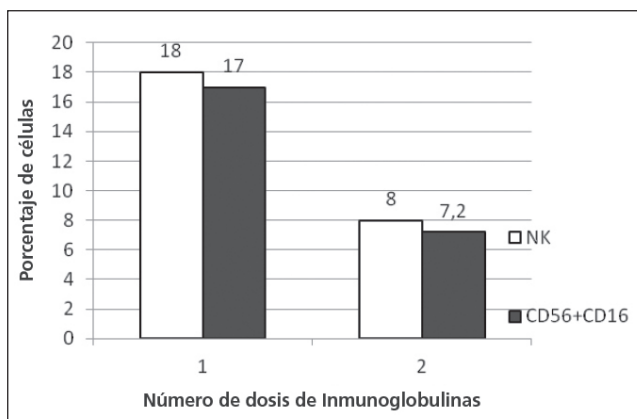


Figura 1. Reducción del número de células NK tras la administración de dos dosis de IGs (400 mg/kg de peso).

Se administró el tratamiento según programación sin incidencias ni efectos adversos relevantes respecto al régimen de IGs establecido.

En la semana 40+1 la gestante tuvo un nacido vivo, mediante una cesárea electiva. Se pasa a pauta trombotopofiláctica de HBPM el día anterior a la intervención y se suspende el mismo día. La dosis terapéutica se reinicia a las 12-24 horas manteniéndose dos meses.

Comentario

Las IGs⁷ humanas contienen los anticuerpos IgG presentes en la población normal. El mecanismo de acción en aquellas indicaciones distintas al tratamiento de reposición no se ha aclarado completamente, pero incluye efectos inmunomoduladores.

En el momento actual se plantea la utilización de IGs en el fallo reproductivo en el contexto de la asunción de

que este es debido a un proceso autoinmune que actúa contra los antígenos fetales, trofoblásticos o placentarios. Las inmunoglobulinas anularían o reducirían los autoanticuerpos que originarían este fracaso. No obstante, el éxito de esta terapia no está claro y lo que parece necesario es una selección de las pacientes candidatas a este tratamiento.

Aunque no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de la administración de IGs existe experiencia de uso en mujeres con fracaso reproductivo reiterado y expansión de células NK. En nuestro caso, la administración de IGs junto con la objetivación de células NK puede haber contribuido al éxito reproductivo.

Conflicto de interés

El autor de esta carta al director declara no tener conflicto de interés.

Bibliografía

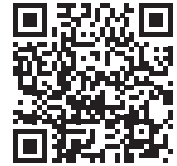
1. Janosević DR, Lilić V, Basić H, Pavlović AT, Stefanović M, Milosević J. Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions. *Vojnosanit* 2011 Jan;68(1):41-45.
2. Bansal AS, Bajardeen B, Thum MY. The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2012 Jan;93(1):41-51.
3. Ramos-Medina R, García-Segovia A, León JA, Alonso B, Tejera-Alhambra M, Gil J, et al. New decision-Tree Model for defining the risk of reproductive failure. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Jul;70(1):59-68.
4. Li J, Chen Y, Liu C, Hu Y, Li L. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Dec;70(6):434-447.
5. Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, Castillo-Rama M, García-Segovia A, Gil J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Jul;68(1):75-84.
6. De Stefano V, Leone G. Resistance to activated protein C due to mutated factor V as a novel cause of inherited thrombophilia. *Haematologica*. 1995 Jul-Aug;80(4):344-56.
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Flebogamma Difâ Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf. Accessed January 2016.

Lucía Velasco Rocés

UGC Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lucia.velasco@sespa.es
(Lucía Velasco Rocés).

Recibido el 17 de febrero de 2016; aceptado el 5 de mayo de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10488



Rotura esplénica asociada a ramucirumab en paciente con cáncer gástrico avanzado

Splenic rupture in a patient with advanced gastric cancer receiving ramucirumab

Introducción

El tratamiento quimioterápico de primera línea del cáncer gástrico avanzado y del adenocarcinoma de la unión esofagogástrica se basa principalmente en la combinación de 2 o 3 fármacos antineoplásicos. Los diferentes esquemas combinan fluoropirimidinas (fluorouracilo o capecitabina) con platinos (cisplatino u oxaliplatino) y con epirubicina o docetaxel. También se utiliza la combinación de fluorouracilo con irinotecan¹.

En la segunda línea de tratamiento, recientemente se ha incorporado un nuevo anticuerpo monoclonal humano, ramucirumab, dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y al que se une específicamente impidiendo su activación ligando dependiente. De esta manera produce la inhibición de la cascada de señalización en la que participan distintas proteínas como la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), la fosfolipasa C-gamma (PLC-Gamma), la proteína quinasa-C (PKC) o la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS), con lo que se evita la proliferación y la migración de las células endoteliales².

Ramucirumab está indicado en segunda línea para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado o el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica cuando existe progresión de la enfermedad tras quimioterapia con platino y una fluoropirimidina, bien en combinación con paclitaxel (resultados del estudio RAINBOW), bien en monoterapia cuando el paclitaxel está contraindicado (resultados del estudio REGARD)³.

Los efectos adversos más frecuentes y descritos son aquellos comunes a los que producen los inhibidores del VEGF, como fatiga o astenia, neutropenia, leucopenia, diarrea, epistaxis e hipertensión. Las reacciones adversas más graves asociadas al tratamiento incluyen hemorragia gastrointestinal grave, perforación gastrointestinal y enfermedad tromboembólica arterial³.

Describimos el primer caso de un paciente que desarrolló un episodio grave de rotura esplénica cuando recibió tratamiento con ramucirumab para carcinoma gástrico avanzado.

Descripción del caso

Paciente varón de 64 años, diagnosticado en mayo de 2014 de adenocarcinoma gástrico subcardial con afectación de la unión esofagogástrica en estadio IV (tras citología de líquido ascítico que dio positivo para malignidad). Recibe como primera línea de tratamiento el esquema EOX: epirubicina 91,5 mg (50 mg/m²) + oxaliplatino 237,9 mg (130 mg/m²) cada 21 días vía intravenosa + capecitabina oral (650 mg/12 h).

Tras la administración de cuatro ciclos de quimioterapia se objetivó una mejoría clínica que, tras su confirmación radiológica, hizo que fuera sometido a una intervención quirúrgica. Se le realizó una gastrectomía total, con escisión de un quiste hepático y colecistectomía. Al mes requirió una segunda intervención por fuga biliar y un mes después precisó la colocación de un drenaje transparietal por colección en el hipocondrio derecho.

El paciente sufre una recidiva a los tres meses de ser sometido a la gastrectomía (cuatro meses y medio después de finalizar la quimioterapia neoadyuvante), por lo que se solicita, en el contexto de un programa de uso expandido, iniciar una segunda línea de tratamiento con ciclos, cada 14 días, de paclitaxel 137 mg (80 mg/m²) los días 1 y 8 + ramucirumab 496 mg (8 mg/kg) el día 1, vía intravenosa.

En febrero de 2015 inicia ramucirumab y al mes recibe seis dosis subcutáneas de 300 mcg de filgrastim (dos dosis consecutivas semanales durante tres semanas). A los cinco meses de tratamiento ingresa en el hospital por fiebre de origen desconocido, probablemente tumoral, por lo que recibe naproxeno (500 mg/12h vía oral) y dexametasona (4 mg/12h vía intravenosa) durante 2 días.

Dos días después del alta recibe el ciclo 12 de ramucirumab con paclitaxel y de nuevo acude a urgencias refiriendo dolor abdominal de inicio brusco y rectorragia



tras la administración del ciclo. En la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal se diagnostica rotura esplénica y fístula perianastomótica esofagoyeyunal (Fig. 1). Se le somete a una esplenectomía de urgencia y a drenaje de la fístula. Durante el ingreso evoluciona tópidamente debido a que sufre varias colecciones intraabdominales adyacentes y derrame pleural bilateral, requiriendo cuidados paliativos en su domicilio tras ser dado de alta al mes y medio del ingreso.

El paciente sufre dos ingresos repetidos por tromboembolismo pulmonar bilateral e infección respiratoria que es tratada con levofloxacino, 500 mg al día, y dolor abdominal de mal control. Tras la realización de un nuevo TAC abdominal y con elevación del marcador tumoral (CA 19,9) es diagnosticado de obstrucción intestinal secundaria a carcinomatosis peritoneal, siendo tratado en la Unidad de Cuidados Paliativos. Dada la situación de deterioro del paciente, se solicitó el traslado al Hospital de Cuidados Paliativos, donde falleció en los meses siguientes.

Discusión

La rotura esplénica es un evento potencialmente mortal. Se presenta con intenso dolor abdominal, signos de shock hipovolémico (hipotensión y taquicardia), dificultad respiratoria y, con frecuencia, se acompaña de esplenomegalia.

La causa más frecuente es un traumatismo abdominal, aunque también puede producirse de manera espontánea sin que exista una enfermedad o alteración del bazo previamente diagnosticada, o bien por procedimientos diagnósticos invasivos como durante la realización de una colonoscopia.

Otras situaciones que pueden originar rotura esplénica espontánea son las enfermedades infecciosas (mononucleosis, infección por citomegalovirus VIH, endocarditis, malaria), hematológicas (linfoma no-Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda), tumorales (angiosarcoma, coriocarcinoma), enfermedades inflamatorias de causa no infecciosa (pancreatitis o amiloidosis primaria) e incluso relacionadas con el embarazo⁴.

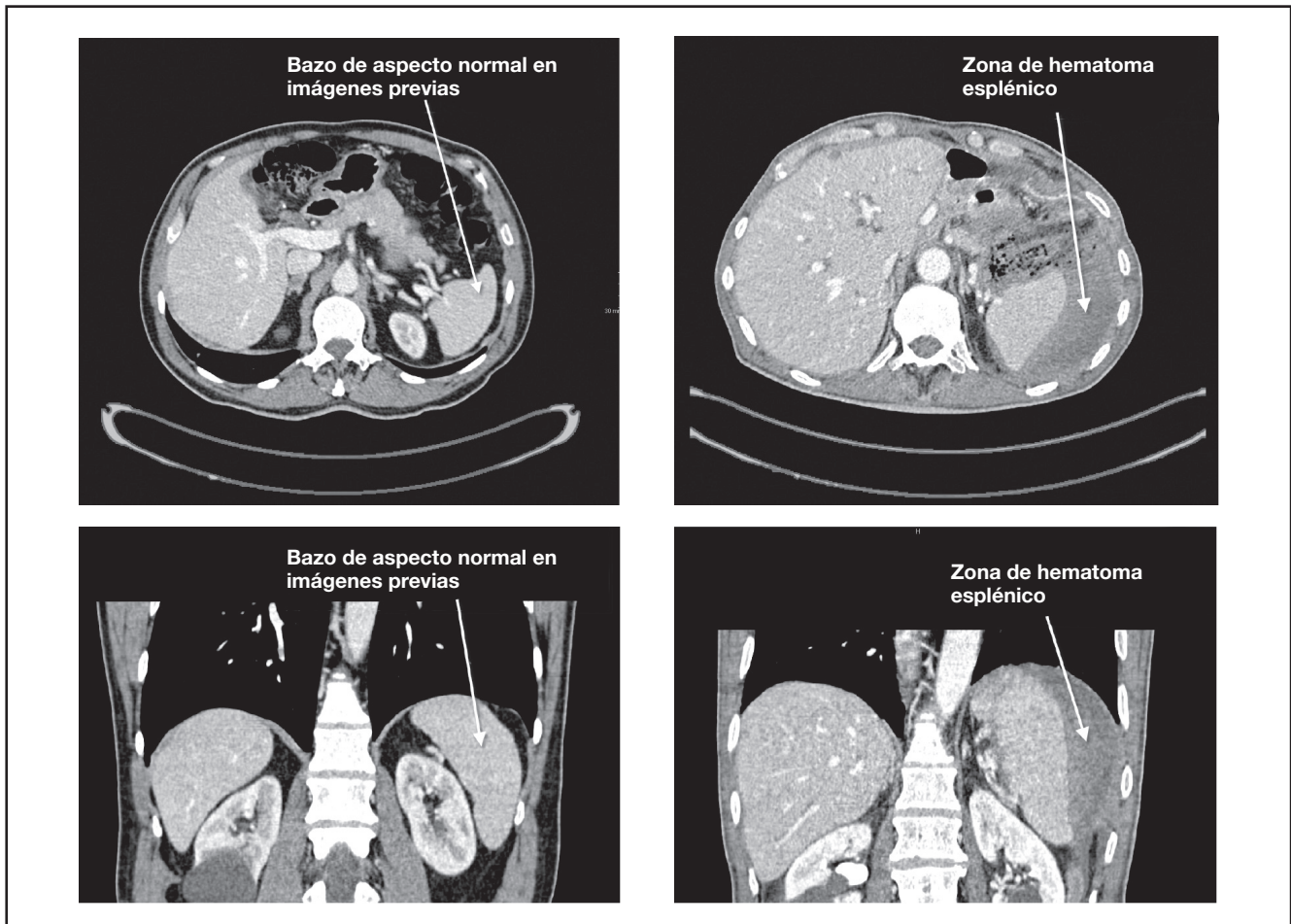


Figura 1. En la imagen de la izquierda, bazo de tamaño y morfología normal. En la imagen de la derecha se observa alteración del contorno esplénico, donde el parénquima muestra áreas de baja atenuación con morfología en cuña, que podrían corresponder con infartos esplénicos. En el estudio actual se observa una mayor alteración del contorno esplénico y desplazamiento del bazo en dirección medial, que sugiere hematoma periesplénico y subcapsular con probable sangrado intraperitoneal.

Entre las causas farmacológicas, se han descrito con mayor frecuencia las relacionadas con el uso de anti-coagulantes o trombolíticos⁴, pero el mayor número de casos que se han publicado se deben a factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), en los que principalmente se involucra la administración de filgrastim^{4,5} y pegfilgrastim.

El paciente estuvo en tratamiento con G-CSF, lo cual no se descartaría como un desencadenante de la rotura esplénica. No obstante, en los casos descritos en la literatura existe una secuencia temporal relativamente corta, casi inmediata, entre la administración de G-CSF y el efecto^{4,6-9}, hecho que en este caso se produce muy posteriormente a la administración de filgrastim. El riesgo de rotura esplénica es mayor en los días inmediatos tras la administración de G-CSF debido a la esplenomegalia.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios indexados en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Google Scholar, sin límite de fechas, en cualquier idioma, utilizando los siguientes términos clave de búsqueda: "Ramucirumab", "Cyramza", "VEGF inhibitor", "VEGF antagonist", "splenic roture", "spleen", "spontaneous", no encontrando resultados.

Esta reacción adversa fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia. Aplicando el algoritmo de imputabilidad de Karch-Lasagna, la reacción adversa fue clasificada como condicional, puesto que no existe información previa de la reacción adversa relacionada con la administración de ramucirumab y no hubo reexposición al fármaco.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines of Gastric Cancer (Version 3.2015) [Internet]. Fort Washington, Estados Unidos: National Comprehensive Cancer Network; 2015 [consultado el 14/01/2016]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
2. Zhong H, Bowen JP. Recent advances in small molecule inhibitors of VEGFR and EGFR signaling pathways. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(12):1571-90.
3. Agemed: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica ramucirumab [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [consultado 16/02/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf
4. Aubrey-Bassler FK, Sowers N. 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. *BMC Emerg Med.* 2012;12:11.
5. Mickelson DM, Hatem SF, Copelan EA. Granulocyte stimulating-colony factor-associated splenic artery rupture. *Leuk Lymphoma.* 2010 Feb;51(2):335-7.
6. Arshad M, Seiter K, Bilaniuk J, Qureshi A, Patil A, Ramaswamy G, et al. Side effects related to cancer treatment: CASE 2. Splenic rupture following pegfilgrastim. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8533-4.
7. Fernandes LR, dos Santos CL, Costa F, Barata F. Spontaneous splenic rupture in a patient with small-cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
8. Masood N, Shaikh AJ, Memon WA, Idress R. Splenic rupture, secondary to G-CSF use for chemotherapy induced neutropenia: a case report and review of literature. *Cases J.* 2008;1(1):418.
9. Watring NJ, Wagner TW, Stark JJ. Spontaneous splenic rupture secondary to pegfilgrastim to prevent neutropenia in a patient with non-small-cell lung carcinoma. *Am J Emerg Med.* 2007 Feb;25(2):247-8.

Esther Legaria Gaztambide, Amparo Lucena Campillo, Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elegaria.gaz@gmail.com

(Esther Legaria Gaztambide).

Recibido el 14 de marzo de 2016; aceptado el 5 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10518