



Originales

- 333 Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida**
Lucía Villamayor-Blanco, Leticia Herrero-Poch, Jose Carlos de-Miguel-Bouzas y M.ª Carmen Freire-Vazquez
- 341 Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica**
Marina Sáez Belló, Ana Moya Gil, M.ª Ángeles López-Montenegro Soria, Pablo Sánchez Sancho, Pau Frías Ruiz y Mónica Climente Martí
- 352 Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria**
Anxo Fernández-Ferreiro, Miguel González-Barcía, María Gil-Martínez, María Santiago-Varela, María Pardo, José Blanco-Méndez, Antonio Piñero-Ces, María Jesús Lamas y Francisco J. Otero-Espinar
- 371 Ensayo clínico aleatorizado sobre la eficacia de un equipo multidisciplinar en la morbilidad de pacientes ancianos atendidos en un servicio de urgencias. Diseño y resultados preliminares**
Rosario Santolaya-Perrin, Gregorio Jiménez-Díaz, Nuria Galán-Ramos, María Teresa Moreno Carvajal, Juan Manuel Rodríguez-Camacho, Jesús Francisco Sierra-Sánchez, Juan Arévalo-Serrano y Beatriz Calderón-Hernanz
- 385 Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención**
Raquel Moreno, Marisa Gaspar Carreño, José María Alonso Herreros, José Antonio Romero Garrido y Piedad López-Sánchez
- 394 Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing**
Fernando Bermejo-San José, Mireia Barceló-Bru, Miquel Ribera-Pibernat, José Luis Poveda-Andrés y Luciano Sanromán-Álvarez en representación del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing
- 412 Análisis de minimización de costes del tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral con toxina botulínica tipo A: un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo**
Gloria Tapías, Mar García-Romero, Carlos Crespo, Maribel Cuesta, Carles Forné y Samuel Ignacio Pascual-Pascual
- 427 Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas**
M.ª José Cabañas Poy, Carme Cañete Ramírez, Sabina X González di Lauro, Virginia Rodríguez Garrido, Gloria Roig Carbajosa, Aurora Fernández-Polo y Susana Clemente Bautista

Comunicación breve

- 436 ¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico ambulatorio?**
Meritxell Pujal Herranz

Cartas al director

- 447 Poliserositis en paciente con hepatitis C en tratamiento con los nuevos antivirales**
Marina Lombardero Pin, Cristina Otero Villalustre, Beatriz Nucete Gallego, Elena Mateos Egido, Lourdes García Reina, Leonor Santos Morín y Alicia Díez Del Pino
- 449 Colestasis disociada secundaria a tratamiento con tiamazol en hipertiroidismo por amiodarona**
Elena García Lobato, Claudia García Lobato, Daniel Briegas Morera y Juan Francisco Rangel Mayoral
- 451 Ideación suicida en paciente a tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®), dasabuvir (Exviera®) y ribavirina (Rebetol®)**
José Carlos de Miguel Bouzas, Eva Castro Tubío, Leticia Herrero Poch y Carlos González Portela
- 453 Paciente joven con tuberculosis multifármaco-resistente complicada**
Cristóbal Gallego Muñoz, Nieves Guerrero Navarro y Elisa Parra Alonso
- 455 Rotación en una farmacia de hospital alemana: un mismo objetivo.... distinto enfoque**
Isolina Gutiérrez Pérez y Monika Trojan





Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Directora

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

Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

Dña. Ana Lozano Blázquez

Farmacia Hospitalaria es una revista bimestral (6 números al año), dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria.

Desde 1977 es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y publica artículos que tengan relación con algún aspecto de la farmacoterapia o del desarrollo profesional de la especialidad a la que la representa y que le sean remitidos en idioma español o inglés.

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

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

Cuadro estadísticas SJR

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

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



Dirección postal

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

Soporte editorial

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

Contacto principal

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

Contacto de soporte

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

Dep. Legal: M-39.835-2012

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

Tesorero

D. Javier García Pellicer

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufrategui

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Vocal de Residentes

D. Manuel Soria Soto



Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

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

Comité editorial

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

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

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

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

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

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

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

Irene Mangués Bafalluy
Hospital Arnau De Vilanova - Lérida
imangués.lleida.ics@gencat.cat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité científico

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

Teresa Bermejo Vicedo
*Hospital Ramon y Cajal
Madrid*

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

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

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

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

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

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

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

William Thornhill
*Evelina London Children's Hospital
Londres*

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

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

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

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

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

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

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

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

Tipos y extensión de los artículos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Extensión orientativa de los artículos

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

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

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

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

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

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

Guías para la publicación de diseños específicos

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

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

Adherencia a recomendaciones éticas

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

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

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

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

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

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

Primer documento

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

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

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Segundo documento (cuerpo del artículo)

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

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

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

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

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

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

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

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

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

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

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

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

Figuras

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

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

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

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

5. Capítulo de libro:

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

6. *Informe científico o técnico:*

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

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

7. *Tesis doctoral:*

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

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

8. *Documentos legales:*

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

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

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

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

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

Monografía en Internet:

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

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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 40. Número 5.
Septiembre-Octubre 2016

Originales

- 333 Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida
Lucía Villamayor-Blanco, Leticia Herrero-Poch, Jose Carlos de-Miguel-Bouzas y M.ª Carmen Freire-Vazquez
- 341 Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica
Marina Sáez Belló, Ana Moya Gil, M.ª Ángeles López-Montenegro Soria, Pablo Sánchez Sancho, Pau Frías Ruiz y Mónica Climente Martí
- 352 Evaluación de la toxicidad ocular **in vitro** de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria
Anxo Fernández-Ferreiro, Miguel González-Barcia, María Gil-Martínez, María Santiago-Varela, María Pardo, José Blanco-Méndez, Antonio Piñeiro-Ces, María Jesús Lamas y Francisco J. Otero-Espinar
- 371 Ensayo clínico aleatorizado sobre la eficacia de un equipo multidisciplinar en la morbimortalidad de pacientes ancianos atendidos en un servicio de urgencias. Diseño y resultados preliminares
Rosario Santolaya-Perrín, Gregorio Jiménez-Díaz, Nuria Galán-Ramos, María Teresa Moreno Carvajal, Juan Manuel Rodríguez-Camacho, Jesús Francisco Sierra-Sánchez, Juan Arévalo-Serrano y Beatriz Calderón-Hernanz
- 385 Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención
Raquel Moreno, Marisa Gaspar Carreño, José María Alonso Herreros, José Antonio Romero Garrido y Piedad López-Sánchez
- 394 Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing
Fernando Bermejo-San José, Mireia Barceló-Bru, Miquel Ribera-Pibernat, José Luís Poveda-Andrés y Luciano Sanromán-Álvarez en representación del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing
- 412 Análisis de minimización de costes del tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral con toxina botulínica tipo A: un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo
Gloria Tapias, Mar García-Romero, Carlos Crespo, Maribel Cuesta, Carles Forné y Samuel Ignacio Pascual-Pascual
- 427 Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas
M.ª José Cabañas Poy, Carme Cañete Ramírez, Sabina X González di Lauro, Virginia Rodríguez Garrido, Gloria Roig Carbajosa, Aurora Fernández-Polo y Susana Clemente Bautista

Sumario *(cont.)*

Volumen 40. Número 5.
Septiembre-Octubre 2016

Comunicación breve

- 436 ¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico ambulatorio?
Meritxell Pujal Herranz

Cartas al director

- 447 Poliserositis en paciente con hepatitis C en tratamiento con los nuevos antivirales
Marina Lombardero Pin, Cristina Otero Villalustre, Beatriz Nucete Gallego, Elena Mateos Egido, Lourdes García Reina, Leonor Santos Morín y Alicia Díez Del Pino
- 449 Colestasis disociada secundaria a tratamiento con tiamazol en hipertiroidismo por amiodarona
Elena García Lobato, Claudia García Lobato, Daniel Briegas Morera y Juan Francisco Rangel Mayoral
- 451 Ideación suicida en paciente a tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®), dasabuvir (Exviera®) y ribavirina (Rebetol®)
José Carlos de Miguel Bouzas, Eva Castro Tubío, Leticia Herrero Poch y Carlos González Portela
- 453 Paciente joven con tuberculosis multifármaco-resistente complicada
Cristóbal Gallego Muñoz, Nieves Guerrero Navarro y Elisa Parra Alonso
- 455 Rotación en una farmacia de hospital alemana: un mismo objetivo... distinto enfoque
Isolina Gutiérrez Pérez y Monika Trojan



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 40. Number 5.
September-October 2016

Originals

- 333 Medicines reconciliation at hospital admission into an electronic prescribing program
Lucía Villamayor-Blanco, Leticia Herrero-Poch, Jose Carlos de-Miguel-Bouzas and M.^a Carmen Freire-Vazquez
- 341 Clinical outcomes of the inclusion of the therapeutic drug monitoring report in the electronic clinical record
Marina Sáez Belló, Ana Moya Gil, M.^a Ángeles López-Montenegro Soria, Pablo Sánchez Sancho, Pau Frías Ruiz and Mónica Climente Martí
- 352 Evaluation of the *in vitro* ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments
Anxo Fernández-Ferreiro, Miguel González-Barcia, María Gil-Martínez, María Santiago-Varela, María Pardo, José Blanco-Méndez, Antonio Piñeiro-Ces, María Jesús Lamas and Francisco J. Otero-Espinar
- 371 A randomised controlled trial on the efficacy of a multidisciplinary health care team on morbidity and mortality of elderly patients attending the Emergency Department. Study design and preliminary results
Rosario Santolaya-Perrín, Gregorio Jiménez-Díaz, Nuria Galán-Ramos, María Teresa Moreno Carvajal, Juan Manuel Rodríguez-Camacho, Jesús Francisco Sierra-Sánchez, Juan Arévalo-Serrano and Beatriz Calderón-Hernanz
- 385 Platelet-rich plasma: updating of extraction devices
Raquel Moreno, Marisa Gaspar Carreño, José María Alonso Herreros, José Antonio Romero Garrido and Piedad López-Sánchez
- 394 Interdisciplinary recommendations document to improve adherence in patients with chronic inflammatory diseases: Adhing recommendations
Fernando Bermejo-San José, Mireia Barceló-Bru, Miquel Ribera-Pibernat, José Luís Poveda-Andrés and Luciano Sanromán-Álvarez en representación del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing
- 412 Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study
Gloria Tapias, Mar García-Romero, Carlos Crespo, Maribel Cuesta, Carles Forné and Samuel Ignacio Pascual-Pascual
- 427 Microbiological quality of pediatric oral liquid formulations
M.^a José Cabañas Poy, Carme Cañete Ramírez, Sabina X González di Lauro, Virginia Rodríguez Garrido, Gloria Roig Carbajosa, Aurora Fernández-Polo and Susana Clemente Bautista

Contents (cont.)

Volume 40. Number 5.
September-October 2016

Brief communication

- 436 Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment?
Meritxell Pujal Herranz

Letters to the editor

- 447 Poliserositis in a patient with hepatitis C under treatment with new antivirals
Marina Lombardero Pin, Cristina Otero Villalustre, Beatriz Nucete Gallego, Elena Mateos Egido, Lourdes García Reina, Leonor Santos Morín and Alicia Díez Del Pino
- 449 Dissociated cholestasis secondary to methimazole in amiodaron-related hyperthyroidism
Elena García Lobato, Claudia García Lobato, Daniel Briegas Morera and Juan Francisco Rangel Mayoral
- 451 Suicidal ideation in patients treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®), dasabuvir (Exviera®) and ribavirina (Rebetol®)
José Carlos de Miguel Bouzas, Eva Castro Tubío, Leticia Herrero Poch and Carlos González Portela
- 453 Young patient with complicated multidrug-resistant tuberculosis
Cristóbal Gallego Muñoz, Nieves Guerrero Navarro and Elisa Parra Alonso
- 455 Clinical rotation in a German Hospital Pharmacy: the same goal... different approach
Isolina Gutiérrez Pérez and Monika Trojan

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Villamayor-Blanco L, Herrero-Poch L, de-Miguel-Bouzas JC, Freire-Vázquez
- MC. Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de
- prescripción electrónica asistida. Farm Hosp. 2016;40(5):333-340.



ORIGINALES

Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida

Lucía Villamayor-Blanco, Leticia Herrero-Poch, Jose Carlos de-Miguel-Bouzas y M.^a Carmen Freire-Vazquez

Servicio de Farmacia. Hospital Povisa, Vigo. España.

Resumen

Objetivo: Describir y analizar los resultados obtenidos durante un año con un nuevo procedimiento de conciliación de la medicación al ingreso hospitalario basado en un programa de prescripción electrónica asistida.

Método: Estudio observacional, prospectivo, no aleatorizado y no controlado de 12 meses de duración, en el que se incluyeron todos los pacientes que ingresaron, durante ese año, en un hospital general concertado de 450 camas. Para la conciliación de la medicación se utilizó el programa de prescripción electrónica como medio para el abordaje multidisciplinar (enfermería, médicos y farmacéuticos). La conciliación se realizó al ingreso hospitalario y se midieron los errores de conciliación.

Resultados: Se incluyeron 23.701 pacientes, conciliándose 53.920 medicamentos, de los cuales no tenían discrepancias 48.744 (90,4%) y 5.176 (9,6%) presentaban discrepancias: 4.731 (8,8 % de los fármacos) justificadas y 445 (0,8% de los fármacos) no justificadas. La mayor parte de las discrepancias no justificadas, (n=310; 69,7%) se debieron a errores en el registro de la medicación domiciliar al ingreso: medicación no registrada o errores de medicamentos, dosis, frecuencia o vía de administración, omisiones de prescripción, 23,6% (n = 105) y duplicidades, 6,7% (n = 30). En ningún caso el error de conciliación llegó al paciente.

Conclusiones: Mediante las ayudas informáticas incluidas en el programa de prescripción electrónica asistida y el abordaje multidisciplinar del proceso de conciliación se consigue realizar la conciliación de la medicación al ingreso en el 98% de los

Medicines reconciliation at hospital admission into an electronic prescribing program

Abstract

Objective: To describe and to analyse a new method of integrated medicines reconciliation in an electronic prescribing program results.

Method: 12-month, prospective, observational, non-randomized and uncontrolled study, in which all patients who were admitted, during that year, to a general hospital of 450 beds. The electronic prescribing program was used for medication reconciliation as a means to multidisciplinary approach (nurses, doctors, pharmacists). This reconciliation was done at the time of hospital admission and reconciliation errors were measured. **Results:** A total of 23 701 patients were included, with 53 920 medications being reconciled, of which 48 744 (90.4%) had no discrepancies and 5 176 (9.6%) had discrepancies: 4 731 (8.7%) justified and 445 (0.8%) not justified. The majority of unjustified discrepancies were due to the drugs in use at home not recorded well on the hospital admission record in 310 (69.7%), prescription omissions in 105 (23.6%) and duplications in 30 (6.7%). In any case the reconciliation errors reached patients.

Conclusions: Using an electronic prescribing program and an interdisciplinary approach in the reconciliation of chronic medication, medication reconciliation at the time of hospital admis-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lvillamayor@povisa.es (Lucía Villamayor-Blanco).

Recibido el 8 de abril de 2015; aceptado el 30 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.9080



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.

pacientes en el momento del ingreso, evidenciando errores de conciliación solo en el 1,3% de los pacientes.

PALABRAS CLAVE

Conciliación; Medicación; Prescripción; Electrónica; Ingreso

Farm Hosp. 2016;40(5):333-340

Introducción

El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos define los errores de medicación como cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos¹.

Según recoge el estudio ENEAS realizado en España en el 2005, un 8,4% de los pacientes ingresados en los hospitales presenta algún acontecimiento adverso, el 43% de estos son evitables y la causa más frecuente (37,4%) fueron los medicamentos².

Al menos la mitad de los errores de medicación se producen cuando cambia el responsable del paciente; por esta razón, en las transiciones asistenciales el paciente es especialmente vulnerable a este tipo de errores³.

Una manera de minimizar estos errores es realizar en cada transición asistencial (ingreso en el hospital, cambio de servicio, alta hospitalaria...) una correcta conciliación de la medicación.

Existen muchas definiciones de conciliación. Para Olga Delgado es el proceso formal que consiste en valorar el listado completo y exacto de la medicación previa del paciente conjuntamente con la prescripción farmacoterapéutica después de una transición asistencial, al ingreso en el hospital, después de un cambio del responsable médico o al alta hospitalaria³.

El objetivo del proceso de conciliación de la medicación es garantizar que los pacientes reciben todos los medicamentos necesarios que estaban tomando previamente, asegurándose de que están prescritos con la dosis, la vía y la frecuencia correctas, y que son adecuados a la situación del paciente y a la nueva prescripción. También intenta evitar las interacciones y duplicidades entre la medicación crónica y la aguda, ajustándose a la situación clínica actual⁴. Toda discrepancia no justificada por el médico se considera un error de conciliación³.

En Estados Unidos, la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) establece la conciliación de forma exacta y completa como un elemento de seguridad para el cumplimiento de los estándares del uso de medicamentos⁵. Otras organizaciones como la Organización Mundial de la Salud⁶ y el *National Institute for Health and Clinical Excellence* también han destacado su importancia⁷.

El proceso de conciliación de la medicación debería ser una práctica integrada en la actividad asistencial

is achieved in 98% of patients, showing medication errors only in 1.3% of patients.

KEYWORDS

Drugs; Reconciliation; Electronic; Prescribing; Admission

Farm Hosp. 2016;40(5):333-340

diaria en todos los hospitales ya que ha demostrado ser una estrategia importante para reducir los errores de medicación, los costes de los tratamientos y los riesgos potenciales para los pacientes^{8,9,10}, siempre y cuando se revisen los tratamientos farmacológicos en las primeras 24-48 h de la admisión y el responsable de realizar este proceso posea suficiente conocimiento y experiencia en el manejo de la medicación, siendo generalmente personal de enfermería¹¹, médicos¹² o farmacéuticos³, aunque en muchos casos puede haber una responsabilidad compartida^{4, 13}.

Sin embargo, una de las principales barreras para la conciliación de la medicación es la disponibilidad de tiempo del personal sanitario para añadir este proceso en sus tareas habituales.

Por esta razón muchos hospitales han optado por hacer una selección de pacientes según diferentes criterios de prioridad: en función de la edad, número de medicamentos prescritos o número de patologías o priorizar algunos servicios^{14,15,16}. Otro punto débil es la posibilidad de solapamiento de funciones con otros profesionales o la duplicidad del trabajo.

El objetivo de este estudio es describir y analizar los resultados obtenidos durante un año con un nuevo procedimiento de conciliación de la medicación, al ingreso hospitalario, basado en un programa de prescripción electrónica (PEA) de elaboración propia con abordaje multidisciplinar.

Método

Estudio observacional, prospectivo, no aleatorizado y no controlado de 12 meses de duración, de diciembre del 2013 a diciembre de 2014. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron en un hospital general concertado de 450 camas que presta atención sanitaria a 134.000 personas del sistema público de salud, además de pacientes de compañías de seguros y privados. La conciliación se realizó al ingreso hospitalario.

En octubre del 2008 se creó un equipo multidisciplinar formado por 3 informáticos, 4 médicos, 3 enfermeras, 3 farmacéuticos y 2 directivos del hospital, con el fin de diseñar y perfeccionar un programa de PEA de elaboración propia. Este equipo de mejora se reunió con periodicidad quincenal para el seguimiento del PEA y propuesta de oportunidades de mejora del programa para diseñar e implantar.

Entre las medidas que se pusieron en marcha con el objeto de mejorar la seguridad de los pacientes, una fue un sistema que facilitase la conciliación de la medicación al ingreso, al alta y al cambiar de servicio dentro del hospital.

Se creó, en el programa, una pantalla destinada a la medicación domiciliar del paciente que permite registrar el listado completo de medicamentos, dosis, pauta y última dosis administrada, incluyendo los hábitos de automedicación, medicamentos sin receta (OTC) para síntomas menores y otros productos, la historia de alergias, intolerancias medicamentosas o interrupciones previas de tratamiento por efectos secundarios y el cumplimiento del tratamiento prescrito (Fig. 1).

El personal de enfermería fue el encargado -en las primeras 24 horas tras el ingreso- de introducir la información relativa a la medicación crónica del paciente, así como el cumplimiento y las alergias e intolerancias a me-

dicamentos, incluyendo la especialidad, dosis, unidades, vía y frecuencia de administración y fecha y hora de la última toma.

Para obtener esta información, el personal de enfermería utilizó como fuentes de información: la PEA de atención primaria, prescripción de ingresos previos y la entrevista con el paciente o cuidador.

Es el médico responsable del paciente fue el responsable de realizar la conciliación de la medicación habitual del paciente propiamente dicho, en relación a la información y medicación domiciliar recogida en la pantalla de prescripción activa (Fig. 2). La PEA se diseñó con un sistema de alertas que obliga al médico a revisar la medicación domiciliar del paciente antes de las 36 horas del ingreso para decidir si acepta cada uno de los fármacos, en caso afirmativo, se transfiere la información automáticamente a la página de tratamiento activo de la PEA. También existen otras posibilidades en el sistema:

Medicamento	Dosis	Unidades	Vía	Frecuencia	Periodo
ESPECIALIDAD					
ACICLOVIR 200 MG TABLETS	1.0	TABLETS	ORAL	CADA 8 HORAS	Concluida
POVORASTO 20 MG CAPSULES	1.0	CAPSULES	ORAL	ANTES DE DORMIR Y A LAS 6:00H	Concluida
PAROXETINA 30 MG COMPRIMIDOS RECOBERTOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	d - a - m - c	Concluida
ACICLOVIR 200 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	d 1.0 a m c	Concluida
OSLOXAMID 100 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	d 1.0 a m c	Concluida
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	d a m 1.0 c	Suspendida
TRAMADOL 300 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	d 1.0 a m c	Suspendida
PAROXETINA 30 MG COMPRIMIDOS RECOBERTOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL		Suspendida
PAROXETINA 30 MG COMPRIMIDOS RECOBERTOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL		Suspendida
PAROXETINA 30 MG COMPRIMIDOS RECOBERTOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL		Suspendida

Figura 1. Ejemplo del visor de la medicación domiciliar del paciente en el PEA.

Especialidad	Dosis	Unidades	Vía	Frecuencia	Periodo
ESPECIALIDAD					
ACICLOVIR 200 MG TABLETS	1.0	TABLETS	ORAL	CADA 8 HORAS	Día 1
ACICLOVIR 200 MG TABLETS	1.0	TABLETS	ORAL	CADA 8 HORAS	Día 2
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 1
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 2
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 3
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 4
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 5
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 6
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 7
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 8
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 9
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 10
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 11
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 12
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 13
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 14
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 15
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 16
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 17
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 18
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 19
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 20
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 21
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 22
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 23
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 24
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 25
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 26
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 27
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 28
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 29
AMITRIPTILINA 150 MG COMPRIMIDOS	1.0	COMPRIMIDOS	ORAL	CADA 24 HORAS	Día 30

Figura 2. Ejemplo de la hoja de prescripción activa con PEA durante el ingreso.

suspender durante el ingreso, o durante un período de tiempo.

Para agilizar el procedimiento de conciliación, se introdujo en la base de datos de la PEA: el programa de equivalentes terapéuticos del hospital, las recomendaciones de interrupción de tratamientos de eficacia dudosa, protocolos de manejo de medicación y terapia secuencial, alertas de dosis máximas, duplicidades, interacciones y alergias (Fig. 3).

En el caso que se aceptó un tratamiento domiciliario como prescripción activa, y dicho medicamento no estaba incluido en la guía farmacoterapéutica del hospital, el programa de PEA ofrece el intercambio por el equivalente terapéutico disponible en el hospital con la dosis, vía y frecuencia equivalente que puede ser aceptado o rechazado por el médico. En los casos que no fueron aceptados los intercambios, de modo excepcional, se solicitó que fuera aportado por el paciente, indicándolo electrónicamente en el sistema. La medicación aportada por los propios pacientes fue custodiada por el personal de enfermería de la planta y enviada al Servicio de Farmacia donde se reenvasó y se dispensó mediante el sistema de dosis unitarias como el resto de medicación.

El sistema de alertas también se definió para identificar duplicidad, superación de dosis máxima de un principio activo, interacción con otros fármacos prescritos o se trata de un fármaco de escasa utilidad terapéutica, al transferir un medicamento de la pantalla de medicación domiciliaria al tratamiento activo o en la medicación al alta (Fig. 4). También se diseñó el sistema de alertas del

procedimiento de conciliación bloqueante en el caso de que se tratase de un principio activo al que el paciente tenía alergia contrastada registrada en la PEA, impidiendo su prescripción.

Por protocolo, los farmacéuticos del Servicio de Farmacia validan diariamente la medicación prescrita a todos los pacientes ingresados en el hospital previamente a su administración. Cuando son nuevos ingresos, además los farmacéuticos validaron la medicación prescrita activa de la PEA, en relación a la medicación domiciliaria introducida en el sistema. Verificando la conciliación realizada por el médico. En el proceso de validación, fue el farmacéutico quien identificó las discrepancias entre el listado de medicación domiciliaria recogida por enfermería y la prescrita por el médico en la prescripción activa, el tipo de discrepancia y si estaban o no justificadas. Se clasificaron según tipo y gravedad. También se clasificaron según la clasificación de Delgado *et al.*, que considera conjuntamente la medicación crónica y la prescrita al ingreso hospitalario, diferenciando las que requieren aclaración de aquellas que no la requirieron³ (Tabla 1).

La gravedad de los errores de conciliación fue evaluada usando la clasificación de *The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention's*: 1. Sin daño potencial (incluye las categorías A-C); 2. Requiere monitorización o intervención para prevenir el daño (incluye la categoría D), y 3. Daño potencial (incluye las categorías E-I) (Tabla 2)¹.

Resultados

Durante los 12 meses de estudio, ingresaron 23.701 pacientes. 15.405 (65%) con tratamiento farmacológico domiciliario al ingreso. El 53% fueron mujeres (n=8.180) y la edad media para la población fue de 63 años (rango min-max=0-84). La media de medicamentos domiciliarios por paciente fue de 4 (rango min-max=0-17).

La conciliación de la medicación domiciliaria al ingreso se realizó en el 98% de los pacientes ingresados. El 2 % restante fueron éxitos o altas antes de 24 horas.

Se conciliaron 53.920 medicamentos crónicos al ingreso. De éstos 48.744 (90,4%) no presentaron ninguna discrepancia. Se encontraron discrepancias en la medicación de 3.450 pacientes (14,5% de los ingresos), con un total de 5.176 discrepancias entre la medicación habitual y la medicación prescrita al ingreso (1,5 discrepancias por paciente), que supone un 9,6% de los medicamentos conciliados: 445 (0,8% de los fármacos) no justificadas y 4.731 (8,8% de los fármacos) justificadas, las cuales estaban justificadas por aceptación del protocolo de intercambio terapéutico, cambio de dosis o vía u omisión debida a la situación clínica del paciente o por tratarse de un medicamento no necesario durante el ingreso.

En cuanto a los pacientes con error de conciliación, es decir con discrepancias no justificadas, se encontraron errores de conciliación en 310 pacientes (1,3%). La

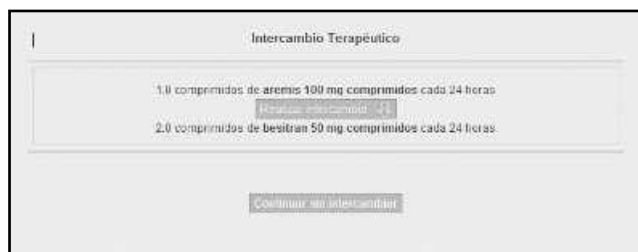


Figura 3. Ejemplo de propuesta de intercambio terapéutico en base al programa de equivalentes terapéuticos del hospital incluido en el PEA.

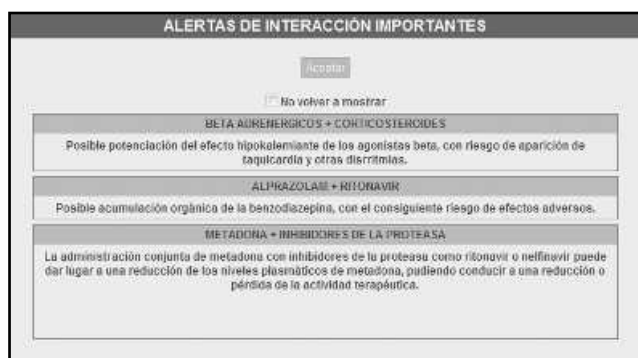


Figura 4. Alerta de interacción entre fármacos.

Tabla 1. Tipo de discrepancias de medicación detectadas en el tratamiento farmacológico al ingreso hospitalario

No discrepancia

Discrepancia justificada

- Inicio de medicación justificada por la situación clínica
- Decisión médica de no prescribir un medicamento o cambiar su dosis, frecuencia o vía, basada en la situación clínica.
- Sustitución terapéutica según la guía farmacoterapéutica del hospital

Discrepancia que requiere aclaración

- Omisión de medicamento. El paciente tomaba un medicamento necesario y no se ha prescrito sin justificación explícita o clínica para omitirlo.
- Inicio de medicación. Se inicia un tratamiento que el paciente no tomaba antes, y no hay explicación explícita ni clínica para iniciarla.
- 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.
- 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.
- Duplicidad. El paciente presenta duplicidad entre los medicamentos crónicos o entre la medicación crónica y la prescrita en el hospital.
- Interacción. El paciente presenta una interacción clínicamente importante entre los medicamentos crónicos o entre la medicación crónica y la prescrita en el hospital.
- Medicamento no disponible en el hospital. Prescripción de medicación crónica no disponible en el hospital sin realizar intercambio terapéutico.
- Prescripción incompleta. La prescripción del tratamiento crónico se realiza de forma incompleta y requiere aclaración.

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de las discrepancias de medicación

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 alcanza al paciente, pero no es probable que cause daño.
Categoría D	Error que alcanza al paciente y habría necesitado monitorización y/o intervención para evitar el daño.
Categoría E	Error que hubiera causado daño temporal.
Categoría F	Error que hubiera causado daño que requeriría hospitalización o prolongación de la estancia.
Categoría H	Error que hubiera requerido soporte vital.
Categoría I	Error que hubiera resultado mortal.
Categoría G	Error que hubiera causado daño permanente.

mayoría de las discrepancias no justificadas, (n=310; 69,7%) se debieron a errores en el registro de la medicación domiciliaria al ingreso en cuanto a la medicación no registrada o errores de medicamento, dosis, frecuencia o vía de administración, el 23,6% (n=105) fue debido a medicación domiciliaria suspendida sin justificación y el 6,7% (n=30) por duplicidades (Tabla 3).

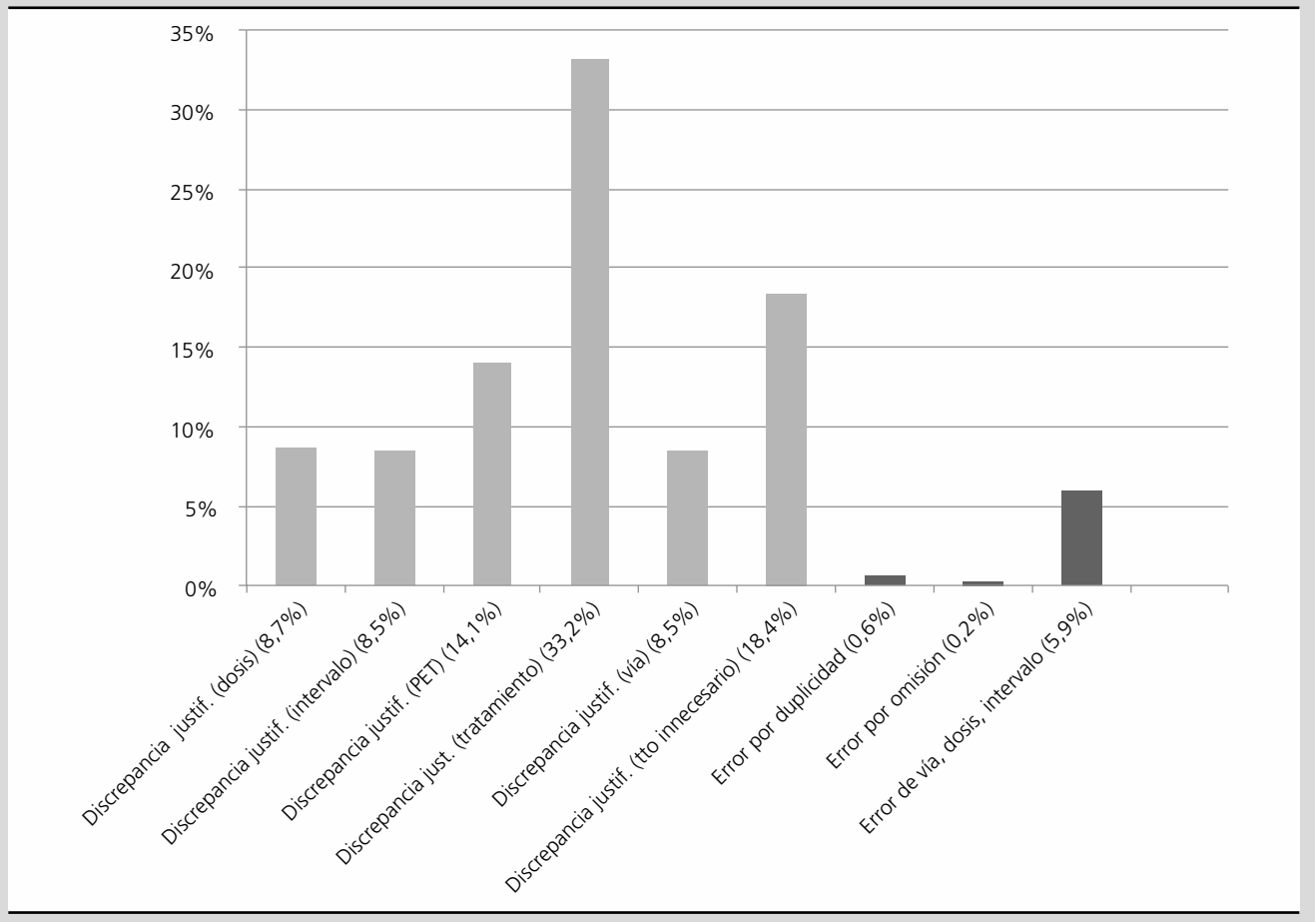
Según la gravedad del error, todas estas discrepancias constituyeron errores de categoría A-B, y no llegaron al paciente. Esto se debe a que, al realizar la validación de la medicación, los farmacéuticos del Servicio de Farmacia corrigieron estos errores antes de la administración (Tabla 4).

Discusión

El problema de los errores de conciliación se ha puesto de manifiesto en muchos países^{13,17}, si bien no se han

establecido soluciones reglamentadas. En España la situación es similar y cada vez es más habitual la incorporación de un farmacéutico clínico en actividades de atención a los pacientes entre las que se encuentra la conciliación de la medicación³, sin embargo, el grado de implantación de la conciliación es habitualmente baja y se limita a algunas unidades^{8,16}.

El objetivo de este estudio utilizando el PEA como medio para el abordaje multidisciplinar (enfermería, médicos y farmacéuticos) de la conciliación ante un cambio de niveles, ha facilitado su realización al estar integrado en el sistema habitual de trabajo así como la implantación de diferentes filtros informáticos, alguno de ellos bloqueantes, y se convirtió en una actividad rutinaria en el personal sanitario haciendo que se llevara a cabo casi en el 100% de los pacientes en el momento de su ingreso y conseguimos tasas de discrepancias y errores de conciliación muy bajas.

Tabla 3. Distribución del porcentaje de los distintos tipos de discrepancias encontradas

Disponer de toda la información de prescripción del paciente en el medio ambulatorio facilita el trabajo de forma importante. Sin embargo, no se puede prescindir de revisar y validar esa información, la valoración del cumplimiento del paciente del régimen terapéutico, los efectos secundarios y otros aspectos relacionados con el éxito terapéutico. Por tanto, la entrevista con el paciente sigue siendo necesaria para recoger la información más completa y precisa posible.

Esta tarea se incluye entre las tareas que realiza diariamente el personal de enfermería ante un nuevo ingreso en su unidad de hospitalización. Lo importante, sin em-

bargo, es conciliar la lista, utilizar esa información para lograr el tratamiento adecuado para la situación clínica del paciente¹⁸.

Pero conocer y registrar de forma precisa la historia medicamentosa de un paciente es sólo el primer paso para una correcta conciliación de la medicación.

Disponer en el mismo programa de una pestaña de medicación domiciliaria, otra de prescripción durante el ingreso y otra al alta, fácilmente accesibles y facilidad de intercambio de información entre ellas, permite a todos los profesionales autorizados tanto al ingreso, como al alta o cambio de servicio, disponer de toda la información necesaria y de un método sencillo que permite al médico activar (y pasar ese medicamento a la prescripción durante el ingreso o a la prescripción al alta), suspender, modificar o intercambiar por un equivalente terapéutico la medicación que tomaba el paciente, adecuando la prescripción a la situación clínica actual. Además esta información queda disponible para futuros ingresos.

Con las ayudas a la prescripción incorporadas en el programa se neutralizaron la mayoría de las duplicidades e interacciones y se eliminaron los medicamentos de escasa utilidad terapéutica, evitando muchos errores

Tabla 4. Distribución de discrepancias en la medicación según clasificación de la gravedad

	n	%
No error	4.731	91,4%
Error que no llega al paciente	445	8,6%
Error que llega al paciente sin causar daño	0	0%
(D-G) Error que llega al paciente y puede producir un daño	0	0%

de conciliación. El doble chequeo de la conciliación del fármaco, fue un filtro más, mejoró la seguridad de los pacientes al evitar los errores cometidos en las fases previas de la conciliación.

Existen diferentes estudios donde se evidencia el grado de errores de conciliación. Un alto porcentaje de pacientes ingresados con varias discrepancias no justificadas entre la medicación crónica que el paciente tomaba y la que se le prescribió en el hospital. Algunos alcanzan niveles de discrepancias al ingreso del 30 al 70%^{11,16,19}.

Algunos autores, como Paez Vives et. al, han apuntado ya los beneficios de la coordinación multidisciplinar de los profesionales sanitarios en la conciliación de la medicación⁴. Paez Vives encuentra un 18% de discrepancias.

En el estudio de Moriel et al.¹² llevado a cabo en pacientes de traumatología encontraron discrepancias en el 71,4% de los pacientes. En este sentido, en nuestro estudio se evidenciaron discrepancias en el 14,5% de los pacientes ingresados en el hospital.

La prescripción electrónica puede contribuir de forma notoria a mejorar y facilitar el proceso de conciliación terapéutica. Stewart AL et al.²⁰, utilizando un programa de PEA para la conciliación de la medicación, encuentran discrepancia en el 75% de los pacientes. Sin embargo, en nuestro estudio, se evidenciaron discrepancias en un 15% de los pacientes.

Respecto a los errores de conciliación, según Zoni AC et al.²¹, se consigue que la proporción de pacientes con errores de medicación disminuya del 23,7% al 14,6% si se conciliaba la medicación al ingreso. El grupo de Delgado et al.³ en un estudio aleatorizado, multicéntrico con pacientes ancianos polimedcados, detectan errores de conciliación en un 52,7% de los pacientes. López-Martin C et al.⁸ encuentran que el 48% de los pacientes críticos tendrán algún error de conciliación. Sin embargo nuestro estudio evidenció errores de conciliación al ingreso sólo en 1,3 % de los pacientes, un valor muy inferior al referenciado en la bibliografía. Esto puede ser debido a la diferente metodología utilizada en cada caso.

A nuestro juicio, los programas de PEA pueden ser una herramienta esencial para mejorar la conciliación de la terapéutica farmacológica del paciente, siempre que cumplan una serie de premisas: permitir incorporar toda la medicación del paciente, estar disponible a todos los profesionales que intervienen su atención, incorporar mecanismos de seguridad clínica que permitan mejorar la calidad y disminuir errores y efectos adversos y permitir a los profesionales que intervienen en el proceso de atención del paciente conciliar la terapéutica siempre que se introduzca algún cambio.

Las limitaciones del estudio estuvieron relacionadas con los tiempos de conciliación, el registro de todas las plantas medicinales y productos dietéticos que no siempre se realiza. Además no se han medido las diferencias en el número de errores de conciliación en diferentes

tipos de pacientes, ni diferentes servicios médicos, como por ejemplo si había diferencias significativas entre si los pacientes ingresaban en servicios médicos o quirúrgicos, ni tampoco si había diferencias entre si el ingreso era programado o no, o en un día laborable o festivo.

Con los resultados obtenidos, se podría considerar como oportunidad de mejora la conciliación de la medicación cuando se produce un cambio de servicio clínico o ante el alta hospitalaria.

Conclusión

Mediante las ayudas informáticas incluidas en el programa de prescripción electrónica asistida y el abordaje multidisciplinar del proceso de conciliación, se consigue realizar la conciliación de la medicación al ingreso al 98% de los pacientes en el momento del ingreso, evidenciando errores de conciliación sólo en 1,3 % de los pacientes.

Conflicto de interés

No existe ningún tipo de conflicto de interés por parte de ninguno de los autores del presente artículo.

Bibliografía

1. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Errores de Medicación (Internet) (Citado 12 de enero de 2015). Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/19>.
2. Ministerio de Sanidad. Estudio Nacional sobre Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005 (Internet) (Citado 12 de enero de 2015). Disponible en: http://www.errorenmedicina.anm.edu.ar/pdf/recursos/documentos/43_estudio_ENEAS.pdf
3. Delgado-Sánchez O, Nicolás-Picó J, Martínez-López I, Serrano-Fabrá A, Anoz-Jiménez L, Fernández-Cortés F. Errores de conciliación en el ingreso y en el alta hospitalaria en pacientes ancianos polimedcados. Estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico. Med Clin. 2009;133:741-4.
4. Páez-Vives F, Recha-Sancho R, Altadill-Amposta A, Montaña-Raduá RM, Anadón-Chortó N, Castells-Salvadó, M. Abordaje interdisciplinar de la conciliación de la medicación crónica al ingreso en un hospital. Rev Calid Asist. 2010;25(5):308-13.
5. Joint Commission. National Patient Safety Goals Effective (Internet) (Citado 12 de enero de 2015) Disponible en: http://www.jointcommission.org/assets/1/6/2015_npsg_hap.pdf.
6. World Health Organization. Action on Patient Safety (High 5s) Initiative (Internet) (Citado 12 de enero de 2015) Disponible en: http://www.who.int/patientsafety/news/High_5_Release.pdf?ua=1 Organización WWH. Action on Patient Safety: High 5 s Initiative. 2006.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Patient Safety Agency. Technical patient safety solutions for medicines reconciliation on admission of adults to hospital. (Internet) (Citado 12 de enero de 2015). Disponible en: www.nice.org.uk/PSG001.
8. Lopez-Martin C, Aquerreta I, Faus V, Idoate A. Medicines reconciliation in critically ill patients. Med Intensiva 2014 Jun-Jul; 38(5):283-7.
9. Huynh C, Tomlin S, Jani Y, Solaki GA, Haley H, Smith RE, et al. An evaluation of the epidemiology of medication discrepancies and clinical significance of medicines reconciliation in children admitted to hospital. Arch Dis Child 2016 Jan; 101(1): 67-71.

10. Hellström LM, Bondesson Å, Höglund P, Eriksson T. Errors in medication history at hospital admission: prevalence and predicting factors. *BMC Clin Pharmacol*. 2012 Apr 3; 12:9.
11. Ketchum K, Grass CA, Padwojski A. Medication reconciliation: verifying medication orders and clarifying discrepancies should be standard practice. *Am J Nurs*. 2005; 105:78-9.
12. Rogers G, Alper E, Brunelle D, Federico F, Fenn CA, Leape LL, *et al*. Reconciling medications at admission: safe practice recommendations and implementation strategies. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2006; 32:37-50.
13. Holland DM. Interdisciplinary collaboration in the provision of a pharmacist-led discharge medication reconciliation service at an Irish teaching hospital. *Int J Clin Pharm* 2015 Apr, 37(2):310-19.
14. Andreoli L, Alexandra JF, Tesmoingt C, Eerdeken C, Macrez A, Papo T, Arnaud P, Papy E. Medication reconciliation: a prospective study in an internal medicine unit. *Drugs Aging*. 2014 May; 31(5): 387-93.
15. Brownlie K, Schneider C, Culliford R, Fox C, Boukouvalas A, Willan C. Medication reconciliation by a pharmacy technician in a mental health assessment unit. *Int J Clin Pharm* 2014 Apr; 36(2): 303-9.
16. Moriel MC *et al*. Estudio prospectivo de conciliación de la medicación en pacientes de traumatología. *Farm Hosp*. 2008; 32(2):65-70.
17. Urban R, Armitage G, Morgan J, Marshall K, Blenkinsopp A, Scally A. Custom and practice: a multi-center study of medicines reconciliation following admission in four acute hospitals in the UK. *Res Social Adm Pharm* 2014 Mar-Apr; 10(2):355-68.
18. Green CF, Burgul K, Armstrong DJ. A study of the use of medicine list in medicines reconciliation: please remember this, a list is just a list. *In J Pharm Pract*. 2010 Apr; 18(2): 116-21.
19. Buck TC, Gronkjaer LS, Duckent ML, Rosholm JV, Aagaard L. Medication reconciliation and prescribing reviews by pharmacy technicians in a geriatric Ward. *J Res Pharm Pract* 2013 Oct; 2(4):145-50.
20. Stewart AL, Lynch KJ. Identifying Discrepancies in Electronic medical Records Through Pharmacist Medication Reconciliation. *J Am Pharm Assoc*. 2012; 52:59-66.
21. 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 Dec; 23(8): 696-700.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Sáez Belló M, Moya Gil A, López-Montenegro Soria MA, Sánchez Sancho P, Frías Ruiz P, Climente Martí M. Clinical outcomes of the inclusion of the therapeutic drug monitoring report in the electronic clinical record. Farm Hosp. 2016;40(5):341-351.
- Sáez Belló M, Moya Gil A, López-Montenegro Soria MA, Sánchez Sancho P, Frías Ruiz P, Climente Martí M. Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica. Farm Hosp. 2016;40(5):341-351.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Clinical outcomes of the inclusion of the therapeutic drug monitoring report in the electronic clinical record

Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica

Marina Sáez Belló¹, Ana Moya Gil¹, M.^a Ángeles López-Montenegro Soria², Pablo Sánchez Sancho¹, Pau Frías Ruiz¹ and Mónica Climente Martí¹

¹Pharmacy Unit. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, ²Pharmacy Unit. Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, Valencia. Spain.

Abstract

Objectives: To assess the inclusion of the Therapeutic Drug Monitoring Report (TDMR) in the Electronic Clinical Record (ECR).

Method: An observational ambispective cohort study with a duration of 149 days: PRE (retrospective, 49 days) with the TDMR printed in paper, and POST (prospective, 100 days) with the TDMR included in the ECR.

Exclusion criteria: Patients not hospitalized, applications for Therapeutic Drug Monitoring by Critical Care and Neonatal Units, as well as monitoring with an objective other than dose adjustment.

Variables: Number of TDMRs prepared, number of patients admitted with TDMR, time of delay for treatment adjustment, defined as the number of adjustments made to the treatment within over or under 24 hours from the time of TDMR preparation, and medication errors (MEs) associated with said delay, as well as the degree of acceptance of the TDMR.

Results: 690 TDMRs were conducted in 391 patients, 339 in PRE (n=206) and 351 in POST (n=185). The number of treatment modifications made in under 24 hours increased from 73.9% in PRE to 87.3% in POST [RR=1.2 (CI95%=0.97-1.43)]. We identified 35 patients with ME, 9.7% of them in PRE and 8.1% in POST (RR=0.84 (CI95%=0.44-1.58)). The degree of acceptance of the pharmacist recommendation increased from 53.3% in PRE to 68.3% in POST [RR=1.3 (CI95%=1.02-1.62)].

Conclusions: The inclusion of the Therapeutic Drug Monitoring Report (TDMR) in the Electronic Clinical Record increases the

Resumen

Objetivos: Valorar la integración del informe de monitorización farmacocinética (IMFC) en la historia clínica electrónica (HCE).

Método: Estudio observacional ambispectivo de cohortes de 149 días de duración: PRE (retrospectiva, 49 días) con emisión del IMFC en papel y POST (prospectiva, 100 días) con emisión del IMFC integrado en HCE.

Criterios de exclusión: Pacientes no ingresados, solicitudes de monitorización farmacocinética de unidades de críticos y neonatos, así como monitorizaciones cuyo objetivo no era el ajuste posológico.

Variables: Número de IMFC elaborados, número de pacientes ingresados con IMFC, tiempo de demora de las adecuaciones del tratamiento definidas como número de adecuaciones realizadas en el tratamiento en más o en menos 24 horas respecto al momento de emisión del IMFC, y errores de medicación (EM) asociados a dicha demora, así como grado de aceptación del IMFC.

Resultados: Se realizaron 690 IFC en 391 pacientes, 339 en PRE (n=206) y 351 en POST (n=185). El número de modificaciones realizadas en menos de 24 horas aumentó del 73,9% en PRE al 87,3% en POST [RR=1,2 (IC95%=0,97-1,43)]. Se identificaron 35 pacientes con EM, siendo 9,7% en PRE y 8,1% en POST [RR=0,84 (IC95%=0,44-1,58)]. El grado de aceptación de la recomendación farmacéutica se incrementó de 53,3% en PRE a 68,3% en POST [RR=1,3 (IC95%=1,02-1,62)].

Conclusiones: La integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica incrementa el gra-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saez_marbel@gva.es (Marina Sáez Belló).

Recibido el 26 de octubre de 2015; aceptado el 9 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10118



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.

degree of acceptance of recommendations, and may reduce the delay in treatment modifications, reducing MEs and improving the process quality in terms of efficacy and safety.

KEYWORDS

Technological development; Electronic clinical records; Health information systems; Pharmacokinetics; Medication errors; Organizational innovation

Farm Hosp. 2016;40(5):341-351

Abbreviations

MEs: Medication errors.
 TECNO Group: Group for New Technology Assessment.
 ECR: Electronic Clinical Record.
 TDMR: Therapeutic Drug Monitoring Report.
 OC: Orion Clinic®.
 RR: Relative Risk.
 SEFH: Spanish Society of Hospital Pharmacy.
 PhU: Pharmacy Unit.
 ICTs: Information and Communication Technologies.

Contribution to scientific literature

This article is intended to state the importance of the inclusion of the Pharmacist activity in the comprehensive clinical record of patients, which will lead to an improvement in the quality of drug therapy, in terms of reduction of medication errors.

Introduction

Technological innovation is being implemented in the healthcare setting, leading to an improvement in the quality, safety and efficacy of patient care. The Group for New Technology Assessment (TECNO Group) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH), defines as new technologies applied to medication use: the software and hardware of the Hospital Pharmacy Unit (PhU) integrated with other hospital and patient databases, with the objective to share, standardize and unify the information within the Electronic Clinical Record (ECR). Both the Strategy Plan of the 2020 Group of the SEFH and the Regional Ministry of Health of the Community of Valencia have included the incorporation of new technologies within their lines of strategy^{1,2}. These are used in medication selection, information and administration processes, including the record and assessment of the Pharmacist activities, integrated within the multidisciplinary teams for patient care³. Thus, the optimization of individualized drug therapy is encouraged, as well as the improvement in Hospital Pharmacy Care, and therefore, healthcare systems^{4,5}.

There have been previous experiences in our setting with the use of computer systems for management of integrated processes, conducted in the area of clinical pharmacokinetics. The *Hospital de Bellvitge* has expres-

do de aceptación de las recomendaciones y puede disminuir la demora de las adecuaciones del tratamiento reduciendo los EM, mejorando con ello la calidad del proceso en eficacia y seguridad.

PALABRAS CLAVE

Desarrollo tecnológico; Registros electrónicos de salud; Sistemas de información en salud; Farmacocinética; Errores de medicación; Innovación organizacional

Farm Hosp. 2016;40(5):341-351

sed that the computerized automatic integration of lab test and drug therapy data is necessary for planning the Therapeutic Drug Monitoring, including screening and an active and continuous re-assessment of treatments during hospital admission⁶.

According to the outcomes of the ADE Prevention Study, almost 2% of patients in the hospital setting will present adverse events caused by medications that can be prevented during their hospitalization; this fact increases the mean cost of hospitalization by 4,700 dollars⁷. The Medication Error (ME) rates vary among different studies. The rate obtained by the EMOPEM study ranged between 21.7 and 35.6%⁸. Lack of access to information about medications and lack of availability of information about the patient and lab test data at the time of prescription are acknowledged as possible causes of error⁹.

In this setting, clinical pharmacokinetics are essential for dose individualization and optimization of drug treatments, in order to reach maximum efficacy and safety¹⁰. The strategies to prevent and reduce MEs must be based essentially on interventions upon the systems, and new technologies can become tools for improving the use of medications, by increasing the access to information. Regarding Therapeutic Drug Monitoring in our centre, until January, 2012, the communication with the prescribing physician was conducted by sending the Therapeutic Drug Monitoring Report (TDMR) in paper format, in some cases with support by phone. When the ECR was implemented in the Health Department, it was stated that being able to view the TDMR and its availability in real time in the ECR would represent an added value, through an evolution note in the drug therapy follow-up of patients. Therefore, the objective of this study was to assess the impact of the inclusion of the TDMR in the ECR.

Material and methods

An observational ambispective cohort study conducted in a Public University Hospital (539 beds) with 1,800 annual applications for Therapeutic Drug Monitoring in hospitalized patients. In this setting, the implementation of ECR was initiated in 2007 with Orion Clinic® (OC), a system of comprehensive information for management of patient care and clinical processes, diagnostic tests, and treatments, in the Specialized Care Centres of the *Conselleria de Sanitat* (Regional Ministry of Health).

The study had a duration of 149 days, divided into two phases, randomly established and determined by the periods of implementation of the application: PRE (retrospective control cohort, between March and June, 2010: 49 days) with the TDMR issued in paper and sent through an internal pneumatic tube, and subsequently attached physically to the printed clinical record; and POST (prospective study cohort, from February to May, 2014: 100 days) with the TDMR issued in electronic format and included in the ECR as a clinical evolution note for the open episode, ordered chronologically according to patient care. The duration of each phase was determined with the aim to obtain similar sample sizes between both study arms.

The following were excluded: non-hospitalized patients, applications for Therapeutic Drug Monitoring by Critical Care and Newborn Units, and requests for monitoring with an objective other than dose adjustment.

The impact of including the TDMR in the ECR was assessed as the number of drug therapy adjustments made to treatments since the time of TDMR issue, number of MEs associated with said delay, and degree of acceptance of the TDMR. The variables collected were: number of TDMRs prepared, number of patients admitted to hospital with TDMR, number of adjustments made to treatments within a period over or under 24 hours from the time of issue of the TDMR, and MEs associated with said delay, as well as the degree of acceptance of the TDMR.

MEs were defined as any preventable incident which might harm the patient or lead to an inappropriate use of medications, when these are managed by healthcare professionals or patients / users¹¹. The variables collected were: number of patients with MEs and number of MEs per each 100 TDMRs prepared. These were classified according to type of error: dose (higher, lower, extra, or missed), inadequate frequency of administration and/or duration of treatment (higher or lower) and their severity: potential errors (circumstances or incidents with the ability to cause an error, Category A) or without any harm caused (Categories B to D)¹¹.

The repetition of the same ME in the same patient as a consequence of a delay in treatment update, according to

the TDMR recommendation, was not considered an additional ME.

The source of information in the PRE phase was the drug therapy history in the Farmasyst[®] computer application with prescription by hand; while in the POST phase, treatment adjustments were confirmed by consulting the ECR in OC which includes the electronic prescription, pharmacist validation, and treatment administration. The list of patients with Drug Therapy Monitoring during the periods studied was collected through the pKWeb[®] application.

Statistical analysis was conducted with the STATA v12.0 package through relative risk comparison (RR; CI95%) of the PRE phase and the POST phase, and comparison of proportions through Square Chi Test (χ^2). The study potency was calculated through the differences found in the variable "degree of acceptance of the Pharmacist recommendation".

Outcomes

During the period studied, 690 TDMRs were prepared in the Clinical Pharmacokinetics Unit, for 391 patients who met the inclusion criteria: 339 in PRE for 206 patients (mean TDMR per patient: 1.7 (CI95%=1.4-1.9)) and 351 in the POST phase for 185 patients (mean TDMR per patient: 1.9 (CI95%=1.7-2.1)). The drugs with the highest frequency of monitoring were: tacrolimus: 28.4% (n=196), vancomycin; 23.9% (n=165), digoxin 7.2% (n=50), gentamicin: 7.2% (n=50) and cyclosporine: 6.8% (n=47), among others.

Table 1 shows the drugs monitored with the medication errors associated, according to the delay of modification and the phase of the study when they occurred.

The **adjustments** made to treatment since the time of TDMR issue are detailed in Figures 1 (PRE phase) and 2 (POST phase). Differences were observed between the number of treatment adjustments made within less than 24 hours from the time of issue of the TDMR, with an increase from 73.9% (34/46) in PRE to 87.3% (62/71) in POST with a RR=1.18 (CI95%=0.97-1.43; $\chi^2=3.38$; p=0.0659).

Table 1. Monitored drugs according to the phase of the study

	PRE phase		POST phase	
	ME in adjustments conducted in >24h (n=12/12; 100%)	ME in adjustments conducted in <24h (n=8/34; 25.5%)	ME in adjustments conducted in >24h (n=9/9; 100%)	ME in adjustments conducted in <24h (n=6/62; 9.7%)
Vancomycin	5 (41.7%)	4 (50%)	2 (22.2%)	4 (66.7%)
Digoxin	2 (16.7%) (1 potential)	2 (25%) (1 potential)	4 (44.4%)	0
Cyclosporine	2 (16.7%)	1 (12.5%)	0	0
Tacrolimus	1 (8.3%) (1 potential)	1 (12.5%)	2 (22.2%)	0
Valproic	1 (8.3%)	0	1 (11.1%)	2 (33.3%)
Gentamicine	1 (8.3%)	0	0	0

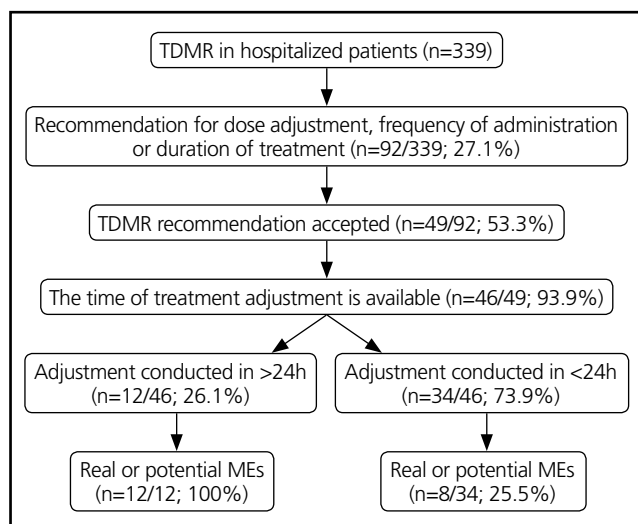


Figure 1. Treatment modifications made within over or under 24 hours from the time of issue of the TDMR in the PRE phase.

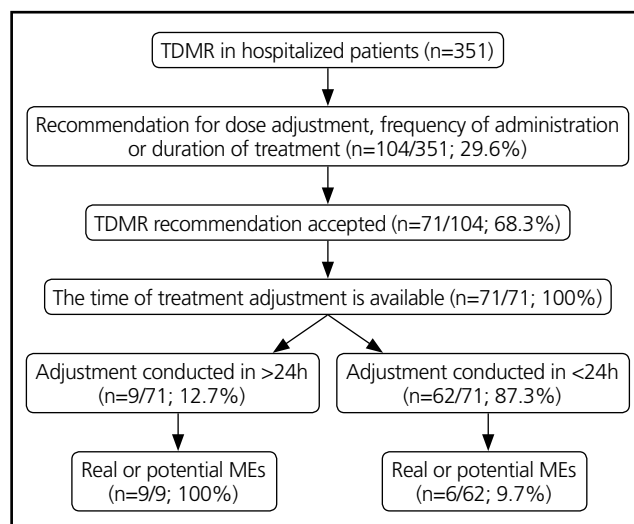


Figure 2. Treatment modifications made within over or under 24 hours from the time of issue of the TDMR in the POST phase.

There were 35 **MEs** identified in 35 patients. The rate of ME was 9.7% (20/206) in PRE and 8.1% (15/185) in POST, with RR=0.84 (CI95%=0.44-1.58; $\chi^2=0.31$; $p=0.5804$).

The number of MEs detected in PRE and POST was 5.9 and 4.3 per 100 TDMRs respectively, with RR=0.69 (CI95%=0.20-2.38; $\chi^2=0.34$; $p=0.5595$).

The number of MEs in adjustments made within >24 hours was 100% in both arms (12/12 and 9/9), while for <24 hours it was 25.5% (8/34) in PRE and 9.7% (6/62) in POST, with RR=0.41 (CI95%=0.16-1.09; $\chi^2=3.35$; $p=0.0673$). The distribution of the different types of errors was similar between the study arms.

Table 2 describes the classification of **errors** according to type of error and severity.

The **degree of acceptance** for Pharmacist recommendations increased from 53.3% (49/92) in PRE to 68.3% (71/104) in POST, with RR=1.3 (CI95%=1.02-1.62; $\chi^2=4.63$; $p=0.0314$). The study potency estimated through the differences in said variable was 90.4%.

Discussion

In the year 2000, the report by the American Institute of Medicine recommended: to avoid trusting memory, to encourage the use of guidelines and linked processes, the simplification and standardization of processes, and the implementation of mechanisms which will allow learning and improving access to information in real time¹². For this reason, different national and international organizations are currently encouraging the use of information systems in healthcare institutions, with the aim to improve the quality, cost-efficacy and safety in patient care¹.

As stated by our outcomes, the impact of including the TDMR in the ECR was an increase in the degree of

acceptance of Pharmacist recommendations, reducing the time of delay for treatment update, and encouraging the involvement of Pharmacists in clinical decisions. This practice is in line with the mission of the TECNO Group, which encourages the incorporation of Pharmacist knowledge in new technologies, promoting effective, efficient and safe practices, with the highest quality, as part of comprehensive patient care².

Published studies which have assessed the impact of Therapeutic Drug Monitoring recommendations in hospitals without ECR have reached the conclusion that 2.4 ± 1.4 days will go by between the first monitoring and the time when the written notification is sent, and 24% of these recommendations will be accepted¹³. However, acceptance studies based on on-line recommendations show that the degree of acceptance rises to 90.7%¹⁴. In this sense, the need for a higher access to information through ECRs is acknowledged; this has not been implemented yet in a great number of hospitals in our national territory¹⁵. The increase of the degree of acceptance of Pharmacist recommendations between both study cohorts probably involved an improvement in clinical practice, associated with the availability of information in real time.

A similar objective has been stated by the Primary Care district of North Jaén, where a communication platform between professionals in the district has been implemented; any doubt associated with the adequate use of medications can be posed and sorted out, with impact on 15,932 patients¹⁶.

The present study also stated that the availability of TDMRs in real time led to a reduction in MEs, though no statistically significant differences were observed, probably due to the low incidence of MEs identified; this could be a potential limitation of the study, which could have been overcome by enlarging the sample size.

Table 2. Medication errors according to phase of the study and type of error

	PRE Phase		POST Phase	
	ME in adjustments conducted in >24h (n=12/12; 100%)	ME in adjustments conducted in <24h (n=8/34; 25.5%)	ME in adjustments conducted in >24h (n=9/9; 100%)	ME in adjustments conducted in <24h (n=6/62; 9.7%)
Dosing	9 (75%)	5 (62.5%)	6 (66.7%)	2 (33.3%)
Higher	3 (25%)	3 (37.5%) (1 potential)	1 (11.1%)	
Lower	3 (25%) (1 potential)		2 (22.2%)	1 (16.7%)
Extra	3 (25%) (1 potential)		3 (33.3%) (1 potential)	1 (16.7%)
Missed		2 (25%)		
Frecuency of administration	2 (16.7%)	3 (37.5%)	2 (22.2%)	4 (66.7%)
Inadequate duration of treatment	1 (8.3%)	0	1 (11.1%)	0
Higher	1 (8.3%)		1 (11.1%)	

Other authors who have conducted observational ambispective cohort studies in similar centres have assigned to the use of the integrated ECR the reduction of MEs of any type (not only associated with the Therapeutic Drug Monitoring process) from 66.5% to 55.2% ($p < 0.007$)¹⁷.

A systematic review conducted in 2013, which included 10 studies, highlighted the efficacy of the use of ICTs by multidisciplinary teams as one of the main strategies for detecting MEs and improving clinical practice¹⁸.

As the clinical manager of patients seen by the *Consejería de Sanitat* centres, the objectives of OC are: to link all phases of pharmacotherapeutical process, to improve safety, to improve health outcomes, to promote the rational use and the efficient use of resources. One of the specific objectives of OC is to promote an active communication between the healthcare professionals responsible for patients, thus ensuring patient care traceability. OC is a technological advance that has identified opportunities for improvement in healthcare by analyzing each process, as well as the activity of all those involved and responsible for patient care. This has led to a deep cultural change in the management of healthcare activity; by optimizing and streamlining existing resources, it allows to build a new healthcare reality². Processing and screening all information from the community population has generated the information necessary to direct an improvement in the NHS quality¹⁹.

According to the TECNO Group, new technologies must be evaluated before their implementation. Specifically in the clinical pharmacokinetic area, it must be assessed if the requirements established are met in order to manage dose individualization efficiently and safely, through Therapeutic Drug Monitoring²⁰. However, this study was not designed for that aim, but to assess clinical outcomes in patients. Nevertheless, OC meets the essential requirements defined in the evaluation criteria established by the TECNO Group regarding user, software, patient, lab test data, and report; all these included

in the ECR¹³. Thus, the ECR improves patient care training and quality, encouraging the transfer of knowledge, optimizing relationships between professionals, and encouraging decision making in an integrated manner, thus speeding up response times²¹.

Conclusions

The inclusion of the Therapeutic Drug Report in the Electronic Clinical Record increases the degree of acceptance of recommendations, and can reduce the time of delay for treatment adjustments, therefore reducing medications errors and improving the quality of the process in terms of efficacy and safety. An investment in new technologies will allow an improvement in patient safety, encouraging the communication between professionals.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Bibliography

- Bermejo Vicedo T y Grupo TECNO. Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario. *Farm Hosp.* 2010;34:56-8.
- Villanova P, Romero R, Pérez-Accino R, Alós M, Moya A. Orion Clinic. Un sistema de información orientado a transformar el uso de la información en la práctica clínica, administrativa y asistencial de los hospitales. *IS Informática y Salud* 2011;85:18-26 [citado 30-04-2015]
- Anoz L, Codina C, Sanjurjo M, Arranz A, Poveda JL, Martín I, *et al.* Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de atención farmacéutica en el hospital, procedimientos normalizados de trabajo [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2005 [citado 01/2016]. Disponible en: <http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/protocoloaf.pdf>
- Anoz, Codina, Sanjurjo, Arranz, Poveda, Martín, *et al.* Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO) de la Sociedad Es-

- pañola de Farmacia Hospitalaria. Plan Estratégico Grupo TECNO 2013-2017 [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2005 [citado 01-01-2016]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/tecnodocumentos/documentos/PE_TECNO_2013-2017_WEB_TECNO.pdf
5. Sanjurjo M, Ribas J, coordinadores. Hacia el futuro, con seguridad. Grupo 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2005 [citado 01-01-2016]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/images/stories/documentos/archivos/objetivos_lineas_estrategicas.pdf
 6. Juvany Roig R, Leiva Badosa E, Cobo Sacristán S, Dastis Arias M, Tovar González E, Jodae Masanes R. Optimización de la actividad en el área de monitorización farmacocinética mediante un enfoque multidisciplinar integrado. 59º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farm Hosp. 2014; (Supl. 1):149.
 7. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. JAMA. 1995;274:29-34.
 8. Lacasa C, Ayestarán A y Coordinadoras del Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación (EMOPEM). Estudio Multicéntrico español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007 – 2011). Farm Hosp. 2012;36(5):356-367.
 9. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gillivan T et al. Systems analysis of adverse drug events. JAMA. 1995;274:35-43.
 10. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. Farmacia Hospitalaria, tomo I [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
 11. NCC MERP Taxonomy of Medication Errors [Monografía en Internet]. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP); 1998 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>
 12. Kohn LT, Corrigan JM, Donalson MS. To err is Human: Building a safer Health system. A report of the Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press; 2000.
 13. Triano García I, Matoses Chivirivella C, Maiques Llàcer FJ, Rodríguez Lucena FJ, Del Moral Sánchez JM, Navarro Ruiz A. Impacto de las recomendaciones de monitorización farmacocinética. 57 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2012 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/temp/5070783299b93.pdf>
 14. Richard S Bourne, Chui Lynn Choo. Pharmacist proactive medication recommendations using electronic documentation in a UK general critical care unit. Int J Clin Pharm. 2012;34:351-357.
 15. Lebrero García A, Gómez Pérez M, Ortega Moltalvan FA, Rueda Pérez C, Prats Oliván P, González Alfonso M. Impacto del informe farmacocinético en la seguridad del paciente. 57º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2012 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/temp/5070783299b93.pdf>
 16. Castillo Castillo R, García Hernández R, Toribio Onieva J R, Castro Campos JL, Rodríguez Toquero J, Dueñas Fuentes JR. Herramientas para la mejora de la calidad asistencial. XVII Congreso de Calidad Asistencial. Madrid: Sociedad Española de Calidad Asistencial; 2012 [citado 01-01-2016]. Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ugc_medicina_preventiva/ficheros/comunicaciones_sadeca12.pdf
 17. Zlabek JA, Wickus JW, Mathiason MA. Early cost and safety benefits of an inpatient electronic health record. J Am Med Inform Assoc. 2011;18:169-172.
 18. Lainer M, Mann E, Sönnichsen A. Information technology interventions to improve medication safety in primary care: a systematic review. Int J Qual Health Care. 2013;25:590-8.
 19. Peiró Moreno S. Nuevos sistemas de información: posibilidades y limitaciones para la evaluación de la calidad asistencial. XXIX Congreso de Calidad Asistencial. Madrid: Sociedad Española de Calidad Asistencial; 2015 [citado 01-01-2016]. Disponible en: http://calidadasistencial.es/wp-seca/wp-content/uploads/2015/02/2011_XIXX_Congreso_SECA_Murcia.pdf
 20. Anoz L, Codina C, Sanjurjo M, Arranz A, Poveda JL, Martín I, et al. Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Monitorización farmacocinética. Plan Estratégico Grupo TECNO 2013-2017 [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2007 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/fc.pdf>
 21. De las Peñas MD; Samper P; Oruezabal MJ; Martínez-Amores B; García Menéndez C. Experiencia innovadora virtual en el funcionamiento de comités de tumores en el Hospital U. Rey Juan Carlos. XXXI Congreso de Calidad Asistencial. Madrid: Sociedad Española de Calidad Asistencial; 2015.

Abreviaturas

EM: Errores de medicación.

Grupo TECNO: Grupo de Evaluación de Nuevas Tecnologías.

HCE: Historia clínica electrónica.

IMFC: Informe de monitorización farmacocinética.

OC: Orion Clinic®

RR: Riesgo relativo.

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

SF: Servicio de Farmacia.

TIC: Tecnologías de información y comunicación.

Aportación a la literatura científica

Este artículo pretende poner de manifiesto la importancia de la integración de la actividad del farmacéutico en

la historia clínica electrónica integral del paciente, lo cual repercute en una mejora de la calidad de la farmacoterapia, en términos de reducción de errores de medicación.

Introducción

La innovación tecnológica se está desarrollando en el ámbito sanitario, contribuyendo a la mejora de la calidad, seguridad y eficiencia de la atención sanitaria. El Grupo de Evaluación de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), entiende por nuevas tecnologías aplicadas al uso de los medicamentos, los soportes *software* y *hardware* del Servicio de Farmacia (SF), integrados con otras bases de datos del hospital y del paciente, cuya misión es la de compartir, homogeneizar y unificar la información en la historia clínica electrónica (HCE). Tanto el Plan Estratégico del Grupo

2020 de la SEFH, como la Consellería de Sanidad de la Comunidad Valenciana, incluyen entre sus líneas estratégicas la incorporación de las nuevas tecnologías^{1,2}. Éstas se emplean en procesos de selección, información y administración de medicamentos, incluyendo el registro y evaluación de las actividades del farmacéutico, integrándolo en los equipos interdisciplinarios de atención al paciente³. De este modo se fomenta la optimización de la farmacoterapia individualizada, la mejora de la atención farmacéutica hospitalaria y por tanto los sistemas de salud^{4,5}.

Ya existen experiencias en nuestro medio de la utilización de sistemas informáticos de gestión de procesos integrados desarrollados en el área de farmacocinética clínica. El hospital de Bellvitge ha puesto de manifiesto que la integración informática automática de los datos analíticos y farmacoterapéuticos es necesaria para la planificación del proceso de monitorización farmacocinética, incluyendo el cribado y la reevaluación activa y continua de los tratamientos durante el ingreso hospitalario⁶.

Según los resultados del ADE Prevention Study, casi un 2% de los pacientes en el medio hospitalario presenta acontecimientos adversos por medicamentos prevenibles durante su estancia, hecho que incrementa el coste medio del ingreso en 4.700 dólares⁷. Existen diversos estudios que difieren en la tasa de errores de medicación (EM). La obtenida en el estudio EMOPEM varió entre un 21,7 y un 35,6%⁸. La falta de accesibilidad a la información de los medicamentos y no disponer de la información relativa al paciente y de datos del laboratorio en el momento de la prescripción, se reconocen como posibles causas de error⁹.

En este contexto, la farmacocinética clínica resulta crucial en la individualización posológica y en la optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima efectividad y seguridad¹⁰. Las estrategias para prevenir y disminuir los EM deben basarse fundamentalmente en intervenciones sobre los sistemas, y las nuevas tecnologías pueden ser herramientas que mejoren el uso de los medicamentos, aumentando la accesibilidad a la información. En el caso de la monitorización farmacocinética en nuestro centro, hasta enero del 2012, la comunicación con el médico prescriptor se realizaba mediante el envío del informe de monitorización farmacocinética (IMFC) en formato papel, en algunos casos con apoyo telefónico. Aprovechando la implantación de la HCE en el departamento de salud, se postuló el valor añadido que supondría la visibilidad del IMFC y su disponibilidad a tiempo real en la HCE mediante una nota de evolución en el seguimiento farmacoterapéutico del paciente. Así pues, el objetivo del estudio fue valorar el impacto de la integración del IMFC en la HCE.

Material y métodos

Estudio ambispectivo observacional de cohortes realizado en un hospital general universitario público (539

camas) con 1.800 solicitudes anuales de monitorización farmacocinética en pacientes ingresados. En este contexto, en 2007 se inició la implantación de la HCE con Orion Clinic® (OC), sistema de información integral para la gestión de los procesos asistenciales, clínicos, pruebas diagnósticas y tratamientos de los centros de atención especializada de la *Conselleria de Sanitat*.

La duración del estudio fue de 149 días divididos en dos fases, establecidas aleatoriamente y condicionadas por los periodos de implantación del aplicativo: PRE (cohorte control retrospectiva, entre marzo–junio 2010: 49 días) con emisión del IMFC en papel, enviado a través de un tubo neumático intrahospitalario, y posteriormente adjuntado físicamente por personal de enfermería y/o auxiliar de las unidades de hospitalización a la historia clínica impresa; y POST (cohorte de estudio prospectiva, febrero–mayo 2014: 100 días) con emisión del IMFC en formato electrónico e integrado en la HCE como nota de evolución clínica del episodio abierto ordenado cronológicamente según la atención sanitaria al paciente. La duración de cada fase se estableció con el fin de obtener tamaños muestrales similares entre ambos grupos de estudio.

Se excluyeron los pacientes no ingresados, solicitudes de monitorización farmacocinética de unidades de críticos y neonatos, así como solicitudes de monitorización cuyo objetivo no era ajuste posológico.

Se valoró el impacto de la integración del IMFC en la HCE como número de adecuaciones farmacoterapéuticas realizadas en el tratamiento respecto al momento de emisión del IMFC, número de EM asociados a dicha demora y el grado de aceptación del IMFC. Las variables recogidas fueron: número de IMFC elaborados, número de pacientes ingresados con IMFC, número de adecuaciones realizadas en el tratamiento en más o en menos 24 horas respecto al momento de emisión del IMFC, y EM asociados a dicha demora, así como el grado de aceptación del IMFC.

Se definieron los EM como cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor¹¹. Las variables recogidas fueron: número de pacientes con EM y número de EM por 100 IMFC realizados. Se clasificaron según tipo de error: dosis (mayor, menor, extra u omitida), frecuencia de administración y/o duración de tratamiento incorrecta (mayor o menor) y su gravedad: errores potenciales (circunstancias o incidentes con capacidad de causar error, categoría A) o sin daño (categorías B a D)¹¹.

La repetición del mismo EM en el mismo paciente como consecuencia de la demora de actualización del tratamiento, de acuerdo a la recomendación del IMFC, no se consideró como un EM adicional.

Las fuentes de información en la fase PRE fueron la historia farmacoterapéutica del aplicativo informático Farmasyst® con prescripción manual, mientras que en la fase POST las adecuaciones de tratamiento se confirmaron consultando en la HCE de OC que incluye la prescripción electrónica, validación farmacéutica y administración del tratamiento. La relación de pacientes con monitorizaciones farmacoterapéuticas durante los periodos de estudio se recogieron a partir de la aplicación pKWeb®.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico STATA v12.0 por comparación de riesgo relativo (RR; IC95%) de la fase PRE respecto a la POST y comparación de proporciones mediante la prueba de Chi Cuadrado (χ^2). La potencia del estudio se calculó a través de las diferencias encontradas en la variable "grado de aceptación de la recomendación farmacéutica".

Resultados

En el periodo de estudio se realizaron en la Unidad de Farmacocinética Clínica 690 IMFC en 391 pacientes que cumplían los criterios de inclusión: 339 en PRE para 206 pacientes (media IMFC por paciente 1,7 (IC95% = 1,4-1,9)) y 351 en el POST para 185 pacientes (media IMFC por paciente 1,9 (IC95% = 1,7-2,1)). Los fármacos con mayor frecuencia de monitorización fueron: tacrólimo 28,4% (n=196), vancomicina 23,9% (n=165), digoxina 7,2% (n=50), gentamicina 7,2% (n=50) y ciclosporina 6,8% (n=47), entre otros.

En la tabla 1 se describen los fármacos monitorizados con errores de medicación asociados, en función de la demora de la modificación y de la fase de estudio en la que se produjeron.

Las **adecuaciones** realizadas en el tratamiento respecto el momento de emisión del IMFC se detallan en las figuras 1 (fase PRE) y 2 (fase POST). Se observaron diferencias entre el número de adecuaciones realizadas en el tratamiento en menos 24 horas respecto el momento de emisión del IMFC, aumentando del 73,9% (34/46) en PRE a 87,3% (62/71) en POST con un RR=1,18 (IC95% = 0,97-1,43; $\chi^2 = 3,38$; p=0,0659).

Se identificaron 35 **EM** en 35 pacientes. La tasa de EM fue de 9,7% (20/206) en PRE y 8,1% (15/185) en POST, con un RR=0,84 (IC95% = 0,44-1,58; $\chi^2 = 0,31$; p=0,5804).

El número de EM detectados en PRE y POST fue de 5,9 y 4,3 por 100 IMFC respectivamente, con un RR=0,69 (IC95% = 0,20-2,38; $\chi^2 = 0,34$; p=0,5595).

El número de EM en adecuaciones realizadas en >24 horas fue del 100% en ambos grupos (12/12 y 9/9), mientras que en <24 horas fue de 25,5% (8/34) en PRE y 9,7% (6/62) en POST, con un RR=0,41 (IC95% = 0,16-1,09; $\chi^2 = 3,35$; p=0,0673). En cuanto a la distribución de los diferentes tipos de errores fue similar entre los grupos de estudio.

En la tabla 2 se describe la clasificación de **errores** según el tipo de error y su gravedad.

El **grado de aceptación** de la recomendación farmacéutica aumentó de un 53,3% (49/92) en PRE a 68,3% (71/104) en POST, con un RR=1,3 (IC95% = 1,02-1,62; $\chi^2 = 4,63$; p=0,0314). La potencia del estudio calculada a través de las diferencias en dicha variable fue del 90,4%.

Discusión

En el año 2000, el informe del *American Institute of Medicine* recomienda: evitar la confianza en la memoria, fomentar el uso de guías y procesos encadenados, la simplificación y estandarización de procesos, implantar mecanismos que permitan el aprendizaje y mejorar el acceso a la información en tiempo real¹². Es por ello, que actualmente diversas organizaciones nacionales e internacionales, fomentan el uso de sistemas de información en las instituciones sanitarias, a fin de mejorar la calidad, el coste-efectividad y la seguridad en el cuidado del paciente¹.

Como ponen de manifiesto nuestros resultados, el impacto de la integración del IMFC en la HCE aumentó el grado de aceptación de las recomendaciones farmacéuticas, disminuyendo el tiempo de demora de la actualización del tratamiento, fomentando la participación

Tabla 1. Fármacos monitorizados según fase de estudio

	Fase PRE		Fase POST	
	EM en adecuaciones realizadas >24h (n=12/12; 100%)	EM en adecuaciones realizadas <24h (n=8/34; 25,5%)	EM en adecuaciones realizadas >24h (n=9/9; 100%)	EM en adecuaciones realizadas <24h (n=6/62; 9,7%)
Vancomicina	5 (41,7%)	4 (50%)	2 (22,2%)	4 (66,7%)
Digoxina	2 (16,7%) (1 potencial)	2 (25%) (1 potencial)	4 (44,4%)	0
Ciclosporina	2 (16,7%)	1 (12,5%)	0	0
Tacrolimus	1 (8,3%) (1 potencial)	1 (12,5%)	2 (22,2%)	0
Valproico	1 (8,3%)	0	1 (11,1%)	2 (33,3%)
Gentamicina	1 (8,3%)	0	0	0

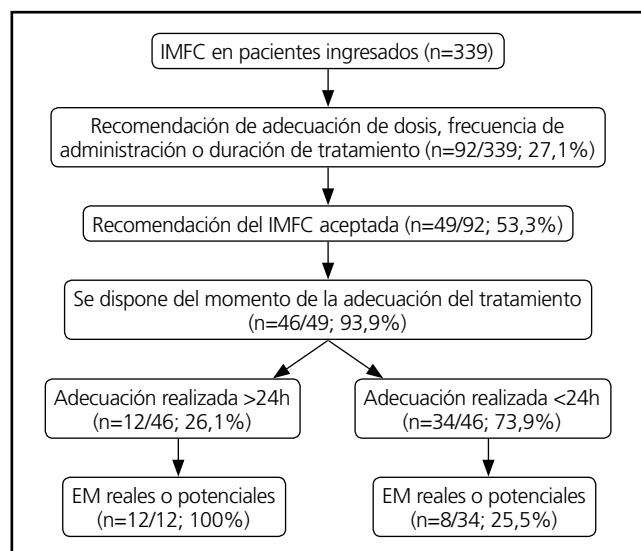


Figura 1. Modificaciones realizadas en el tratamiento en más o en menos 24 horas respecto el momento de emisión del IMFC en la fase PRE.

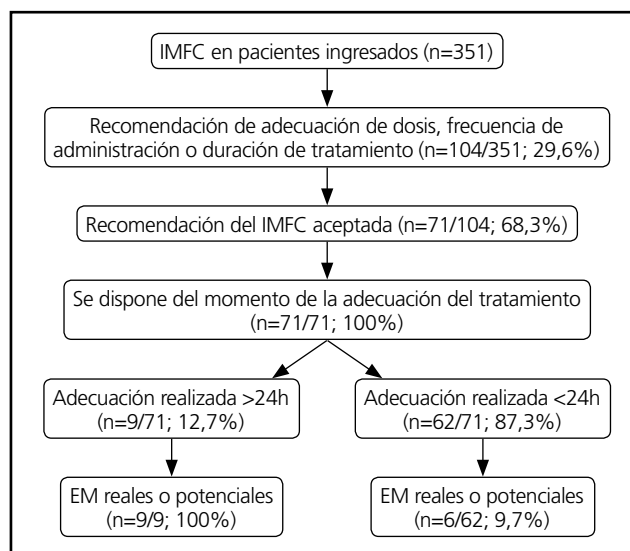


Figura 2. Modificaciones realizadas en el tratamiento en más o en menos 24 horas respecto el momento de emisión del IMFC en la fase POST.

del fármaco en las decisiones clínicas. Esta práctica se alinea con la misión del grupo TECNO, que fomenta la incorporación de los conocimientos del farmacéutico en las nuevas tecnologías, promoviendo prácticas efectivas, eficientes, y seguras, con máxima calidad, como parte del cuidado integral del paciente².

Estudios publicados que evalúan el impacto de las recomendaciones de monitorización farmacocinética en hospitales sin HCE, concluyen que transcurren de 2,4 ± 1,4 días entre la primera monitorización y el envío de la notificación por escrito, aceptándose el 24% de las recomendaciones realizadas¹³. Sin embargo los estudios de aceptación basados en recomendaciones *on line* ponen de manifiesto que asciende el grado de aceptación al 90,7%¹⁴. En este sentido se reconoce la necesidad de una mayor accesibilidad a la información a tra-

vés de las HCE, todavía no implantada en gran parte de los hospitales del territorio nacional¹⁵. Probablemente el aumento del grado de aceptación de la recomendación farmacéutica entre ambos cohortes del estudio implicó una mejora de la práctica asistencial, relacionada con la disponibilidad de la información a tiempo real.

Un objetivo similar es el planteado por el distrito sanitario de atención primaria de Jaén norte, en el que se ha elaborado una plataforma de comunicación entre profesionales del distrito, a través de la cual pueden plantear y resolver cualquier duda relacionada con el uso adecuado de los medicamentos que repercutió en 15.932 pacientes¹⁶.

El presente estudio también puso de manifiesto que disponer de los IMFC a tiempo real disminuyó los EM, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, debido probablemente a la baja inciden-

Tabla 2. Errores de medicación según fase de estudio y tipo de error

	Fase PRE		Fase POST	
	EM en adecuaciones realizadas >24h (n=12/12; 100%)	EM en adecuaciones realizadas <24h (n=8/34; 25,5%)	EM en adecuaciones realizadas >24h (n=9/9; 100%)	EM en adecuaciones realizadas <24h (n=6/62; 9,7%)
Dosis	9 (75%)	5 (62,5%)	6 (66,7%)	2 (33,3%)
Mayor	3 (25%)	3 (37,5%) (1 potencial)	1 (11,1%)	
Menor	3 (25%) (1 potencial)		2 (22,2%)	1 (16,7%)
Extra	3 (25%) (1 potencial)		3 (33,3%) (1 potencial)	1 (16,7%)
Omitida		2 (25%)		
Frecuencia de administración	2 (16,7%)	3 (37,5%)	2 (22,2%)	4 (66,7%)
Duración de tratamiento incorrecta	1 (8,3%)	0	1 (11,1%)	0
Mayor	1 (8,3%)		1 (11,1%)	

cia de EM identificados, siendo una posible limitación del estudio que se podría haber subsanado ampliando el tamaño muestral.

Otros autores que han realizado estudios ambispectivos observacionales de cohortes realizados en centros similares, atribuyen a la utilización de HCE integrada la reducción de EM de cualquier tipo (no sólo relacionados con el proceso de monitorización farmacocinética) de un 66,5% a un 55,2% ($p < 0,007$)¹⁷.

En una revisión sistemática realizada en 2013 que incluía 10 estudios, se destaca la efectividad del uso de las TIC utilizadas por equipos interdisciplinarios como una de las principales estrategias de detección de EM y de mejora de la práctica clínica¹⁸.

OC como gestor clínico del paciente atendido en los centros de la *Conselleria de Sanitat* tiene como objetivos: vincular todas las fases del proceso farmacoterapéutico, mejorar la seguridad, mejorar los resultados en salud, promover el uso racional y la utilización eficiente de los recursos. Uno de los objetivos específicos de OC es promocionar la comunicación activa entre los profesionales sanitarios responsables del paciente, asegurando la trazabilidad de la atención. OC es un avance tecnológico que ha identificado oportunidades de mejora en la atención sanitaria al analizar cada uno de los procesos, así como la actividad de todos los participantes responsables de la atención del paciente. Ello ha conducido a un profundo cambio cultural en la gestión de la actividad asistencial que, optimizando y racionalizando los recursos existentes, permite construir una nueva realidad en la atención sanitaria². El procesamiento y la criba de la información generada por la población de toda la comunidad generan la información necesaria para orientar la mejora de la calidad del SNS¹⁹.

Según el grupo TECNO, las nuevas tecnologías deben ser evaluadas antes de ser implantadas. En concreto en el área de farmacocinética clínica, se debe evaluar si se cumplen los requisitos establecidos para gestionar de forma eficaz y segura la individualización posológica a través de la monitorización farmacocinética²⁰. Sin embargo, este estudio no fue diseñado con dicho fin, sino para evaluar los resultados en salud de los pacientes. No obstante, OC cumple con los requisitos imprescindibles definidos en los criterios de evaluación establecidos por el grupo TECNO relacionados con el usuario, *software*, paciente, datos del laboratorio y el informe, todos ellos integrados en la HCE¹³. Así pues, la HCE mejora la formación y calidad de la atención, favoreciendo la transferencia del conocimiento, optimizando las relaciones interprofesionales y favoreciendo la toma de decisiones de forma integrada, agilizando los tiempos de respuesta²¹.

Conclusiones

La integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica incrementa el grado de aceptación de las recomendaciones y puede disminuir el tiempo de demora de las adecuaciones del tratamiento, re-

duciendo los errores de medicación y mejorando la calidad del proceso en efectividad y seguridad. Invertir en nuevas tecnologías permite mejorar la seguridad del paciente, promoviendo la comunicación entre profesionales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Bibliografía

- Bermejo Vicedo T y Grupo TECNO. Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario. *Farm Hosp.* 2010;34:56-8.
- Villanova P, Romero R, Pérez-Accino R, Alós M, Moya A. Orion Clinic. Un sistema de información orientado a transformar el uso de la información en la práctica clínica, administrativa y asistencial de los hospitales. *IS Informática y Salud* 2011;85:18-26 [citado 30-04-2015]
- Anoz L, Codina C, Sanjurjo M, Arranz A, Poveda JL, Martín I, et al. Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de atención farmacéutica en el hospital, procedimientos normalizados de trabajo [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2005 [citado 01/2016]. Disponible en: <http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/protocoloaf.pdf>
- Anoz, Codina, Sanjurjo, Arranz, Poveda, Martín, et al. Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Plan Estratégico Grupo TECNO 2013-2017 [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2005 [citado 01-01-2016]. Disponible en: http://grupodetrabajo.sefh.es/tecno/documentos/documentos/PE_TECNO_2013-2017_WEB_TECNO.pdf
- Sanjurjo M, Ribas J, coordinadores. Hacia el futuro, con seguridad. Grupo 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2005 [citado 01-01-2016]. Disponible en: http://grupodetrabajo.sefh.es/2020/images/stories/documentos/archivos/objetivos_lineas_estrategicas.pdf
- Juvany Roig R, Leiva Badosa E, Cobo Sacristán S, Dastis Arias M, Tovar González E, Jodae Masanes R. Optimización de la actividad en el área de monitorización farmacocinética mediante un enfoque multidisciplinar integrado. 59º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2014; (Supl. 1):149.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA.* 1995;274:29-34.
- Lacasa C, Ayestarán A y Coordinadoras del Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación (EMOPEM). Estudio Multicéntrico español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007 – 2011). *Farm Hosp.* 2012;36(5):356-367.
- Leape LL, Bates DW, Cullen Dj, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA.* 1995;274:35-43.
- Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. Farmacia Hospitalaria, tomo I [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fttomo1/cap212.pdf>
- NCC MERP Taxonomy of Medication Errors [Monografía en Internet]. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP); 1998 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>

12. Kohn LT, Corrigan JM, Donalson MS. To err is Human: Building a safer Health system. A report of the Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press; 2000.
13. Triano García I, Matoses Chivirivella C, Maiques Llàcer FJ, Rodríguez Lucena FJ, Del Moral Sánchez JM, Navarro Ruiz A. Impacto de las recomendaciones de monitorización farmacocinética. 57 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2012 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/temp/5070783299b93.pdf>
14. Richard S Bourne, Chui Lynn Choo. Pharmacist proactive medication recommendations using electronic documentation in a UK general critical care unit. *Int J Clin Pharm.* 2012;34:351–357.
15. Lebrero García A, Gómez Pérez M, Ortega Moltalvan FA, Rueda Pérez C, Prats Olivan P, González Alfonso M. Impacto del informe farmacocinético en la seguridad del paciente. 57º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2012 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/temp/5070783299b93.pdf>
16. Castillo Castillo R, García Hernández R, Toribio Onieva J R, Castro Campos JL, Rodríguez Toquero J, Dueñas Fuentes JR. Herramientas para la mejora de la calidad asistencial. XVII Congreso de Calidad Asistencial. Madrid: Sociedad Española de Calidad Asistencial; 2012 [citado 01-01-2016]. Disponible en: http://www.hvn.es/ser-vicios_asistenciales/ugc_medicina_preventiva/ficheros/comunicaciones_sadeca12.pdf
17. Zlabek JA, Wickus JW, Mathiason MA. Early cost and safety benefits of an inpatient electronic health record. *J Am Med Inform Assoc.* 2011;18:169-172.
18. Lainer M, Mann E, Sönnichsen A. Information technology interventions to improve medication safety in primary care: a systematic review. *Int J Qual Health Care.* 2013;25:590-8.
19. Peiró Moreno S. Nuevos sistemas de información: posibilidades y limitaciones para la evaluación de la calidad asistencial. XXIX Congreso de Calidad Asistencial. Madrid: Sociedad Española de Calidad Asistencial; 2015 [citado 01-01-2016]. Disponible en: http://calidadasistencial.es/wp-seca/wp-content/uploads/2015/02/2011_XIX_Congreso_SECA_Murcia.pdf
20. Anoz L, Codina C, Sanjurjo M, Arranz A, Poveda JL, Martín I, et al. Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Monitorización farmacocinética. Plan Estratégico Grupo TECNO 2013-2017 [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2007 [citado 01-01-2016]. Disponible en: <http://sefh.es/sefhdescargas/archivos/fc.pdf>
21. De las Peñas MD; Samper P; Oruezabal MJ; Martínez-Amores B; García Menéndez C. Experiencia innovadora virtual en el funcionamiento de comités de tumores en el Hospital U. Rey Juan Carlos. XXXI Congreso de Calidad Asistencial. Madrid: Sociedad Española de Calidad Asistencial; 2015.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Gil-Martínez M, Santiago-Varela M, Pardo M, Blanco-Méndez J, et al. Evaluation of the *in vitro* ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments.
• Farm Hosp. 2016;40(5):352-370.

• Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Gil-Martínez M, Santiago-Varela M, Pardo M, Blanco-Méndez J, et al. Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.
• Farm Hosp. 2016;40(5):352-370.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Evaluation of the *in vitro* ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria

Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2,3}, Miguel González-Barcia^{1,2}, María Gil-Martínez^{5,6},
María Santiago-Varela⁵, María Pardo⁷, José Blanco-Méndez^{3,4}, Antonio Piñeiro-Ces⁵,
María Jesús Lamas^{1,2} and Francisco J. Otero-Espinar^{3,4}

¹Pharmacy Unit, Xerencia de Xestión Integrada of Santiago de Compostela, SERGAS, Santiago de Compostela. ²Clinical Pharmacology Group, Health Research Institute (IDIS-ISCIII), Santiago de Compostela. ³Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. ⁴Industrial Pharmacy Institute, Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela. ⁵Ophthalmology Unit, Xerencia de Xestión Integrada of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. ⁶Ophthalmological Institute Gómez-Ulla, Santiago de Compostela. ⁷Obesidomics Group, Health Research Institute (IDIS-ISCIII), SERGAS, Santiago de Compostela. Spain.

Abstract

The use of parenteral antibiotic eye drop formulations with non-marketed compositions or concentrations, commonly called fortified antibiotic eye drops, is a common practice in Ophthalmology in the hospital setting. The aim of this study was to evaluate the *in vitro* ocular toxicity of the main fortified antibiotic eye drops prepared in the Hospital Pharmacy Departments. We have conducted an *in vitro* experimental study in order to test the toxicity of gentamicin, amikacin, cefazolin, ceftazidime, vancomycin, colistimethate sodium and imipenem-cilastatin eye drops; their cytotoxicity and acute tissue irritation have been evaluated. Cell-based assays were performed on human stromal keratocytes, using a cell-based impedance biosensor system [xCELLigence Real-Time System Cell Analyzer (RTCA)], and the Hen's Egg Test for the ocular irritation tests.

All the eye drops, except for vancomycin and imipenem, have shown a cytotoxic effect dependent on concentration and time; higher concentrations and longer exposure times will cause a steeper decline in the population of stromal keratocytes. Vancomycin showed a major initial cytotoxic effect,

Resumen

El uso de reformulaciones de antibióticos parenterales en forma de colirios de composición o concentraciones no comercializadas, comúnmente denominados colirios antibióticos reforzados, es una práctica habitual en oftalmología a nivel hospitalario. El objetivo del presente trabajo ha consistido en evaluar la toxicidad ocular *in vitro* de los principales colirios antibióticos reforzados elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Hemos realizado un estudio experimental *in vitro* para evaluar la toxicidad de los colirios de gentamicina, amikacina, cefazolina, ceftazidima, vancomicina, colistimetato de sodio e imipenem-cilastatina en el que se ha evaluado su citotoxicidad y la irritación tisular aguda. Los ensayos celulares se realizan sobre queratocitos estromales humanos, mediante la utilización de un sistema biosensor de impedancia celular [(xCELLigence Real-Time System Cell Analyzer (RTCA)] y los ensayos de irritación ocular mediante el ensayo Hen's Egg Test.

Todos los colirios, excepto vancomicina e imipenem, han mostrado un efecto citotóxico de concentración y tiempo dependiente, siendo las concentraciones más altas y los tiempos más prolongados los que provocan un descenso más pronunciado en la población de queratocitos estromales. La vancomicina muestra un importante efecto citotóxico inicial que revierte

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anxordes@gmail.com (Anxo Fernández-Ferreiro).

Correo electrónico: maria.jesus.lamas.diaz@sergas.es (María Jesús Lamas Díaz).

Correo electrónico: francisco.otero@usc.es (Francisco J. Otero Espinar).

Recibido el 30 de noviembre de 2015; aceptado el 30 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10416



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.

which was reverted over time; and imipenem appeared as a non-toxic compound for stromal cells. The eye drops with the highest irritating effect on the ocular surface were gentamicin and vancomycin.

Those antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments included in this study were considered as compounds potentially cytotoxic for the ocular surface; this toxicity was dependent on the concentration used.

KEYWORDS

Ocular cytotoxicity; Bacterial keratitis; Fortified antibiotic eye drops; Colistin eye drops; Vancomycin eye drops; Gentamicin eye drops; Amikacin eye drops; Cefazolin eye drops; Ceftazidime eye drops; Imipenem eye drops

Farm Hosp. 2016;40(5):352-370

Contribution to scientific literature

The present article represents the first published paper on the *in vitro* ocular toxicity of fortified antibiotic eye drops prepared by the Hospital Pharmacy Departments, using for this aim innovative techniques of bioimpedance and real-time follow-up of the performance of stromal kerocytes when these are in contact with different antibiotic concentrations, as well as an evaluation of acute ocular irritation through the Het-Cam assay.

The outcomes obtained can be useful for making clinical decisions and pharmaceutical recommendations, at the time of selecting the formulation and subsequent use of the eye drops which are less toxic for the ocular surface. On the other hand, these outcomes show the need for conducting future research to allow the determination of optimal concentrations of effective and non-toxic antibiotics for the treatment of infectious keratitis.

Introduction

Currently there are several ophthalmic medications with proven efficacy, that have not been marketed due to economic reasons or stability problems, leaving a significant number of patients on a delicate situation, and forcing ophthalmologists to resort to alternative treatments^{1,2}. In order to cover this therapeutic gap, there has been an increase in the use of pharmaceutical compounds or medications obtained through handling, "reformulation", or adaptation for ocular administration of formulations prepared for other ways of administration³. In tertiary hospitals, such as the *Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela*, the most frequent are sterile formulations, with approximately 10,000 units per year.

Healthy corneal epithelium will almost always represent a barrier impossible to cross by any microorganism⁴. However, an epithelial defect can be the substrate for developing an infected corneal ulcer. Bacterial keratitis is a potentially severe condition, which can lead to loss of vision by scarring or perforation⁵. There is no consensus regarding the initial management for treating severe

con el transcurso del tiempo y el imipenem se muestra como un compuesto no tóxico para las células estromales. Los compuestos con mayor efecto irritante para la superficie ocular son la gentamicina y la vancomicina.

Los colirios antiinfecciosos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria estudiados se muestran como compuestos potencialmente citotóxicos para la superficie ocular, siendo esta toxicidad dependiente de la concentración utilizada.

PALABRAS CLAVE

Citotoxicidad ocular; Queratitis bacterianas; Colirios antibióticos reforzados; Colirio colistina; Colirio vancomicina; Colirio gentamicina; Colirio amikacina; Colirio cefazolina; Colirio ceftazidima; Colirio imipenem

Farm Hosp. 2016;40(5):352-370

bacterial keratitis, and different therapeutic regimens are currently used, ranging from fluoroquinolones as monotherapy to the combination of fortified antibiotic eye drops such as vancomycin and ceftazidime^{6,7}. The use of reformulations of parenteral antibiotics as eye drops with non-marketed composition or concentrations, commonly referred to as Fortified Antibiotic Eye Drops (FAEDs), is a common practice in Ophthalmology within the hospital setting since the 70s⁸. These products are typically used when the agent causing the condition is suspected to be resistant to Marketed Antibiotic Eye Drops (MAEDs), particularly for the treatment of severe bacterial keratitis. The treatment objectives include: the eradication of the bacteria causing the keratitis, and the fast suppression of the inflammatory response induced by these microorganisms, thus avoiding structural damage to the cornea⁹. However, the use of these products has also caused major complications in the ocular tissue, due to their toxicity¹⁰.

In order to improve the safety of those patients receiving topical ocular treatment, it is essential to estimate, as accurately as possible, the potential of causing irritation by any compound that can come in contact with the eye and its adjacent structures^{11,12}. The objective of this paper has been to evaluate the *in vitro* ocular toxicity of the main FAEDs prepared at the Hospital Pharmacy Departments.

Material and methods

An experimental *in vitro* study to evaluate the safety of the antibiotics eye drops preparations used for treatment of bacterial keratitis. Table 1 shows the composition and main characteristics of the eye drops studied.

Collection of the primary culture of stromal keratocytes

Corneal fragments were incubated during 10 minutes in trypsin at 37° C according to the Modified Method by Ramke¹³, followed by the mechanical elimination of endothelium and epithelium. The corneal stroma was cut into 2 mm sections, that were immersed in Dulbecco's

Table 1. Description of the characteristics of the fortified antibiotic eye drops prepared at the pharmacy unit.

Eye drops	Baseline marketed presentation	Excipients of the marketed presentation	Diluent	pH	Osmolality (mOsmol/kg)	pH (1:1) with DMEN-FBS)
Amikacin 33 mg/ml (56 mM)	Amikacin 500 mg/ml Normon EFG (generic).	Sodium chloride, sodium hydroxide (for pH adjustment) and water for injection.	BSS	5.0	395	5.5
Gentamicin 15 mg/ml (26 mM)	Gentamicin Braun 1 mg/ml solution for intravenous infusion. EFG (generic).	9 mg/ml Sodium chloride and water for injectables.	PSS 0.9%	4	244	5.5
Cefazolin 50 mg/ml (104.6 mM)	Cefazolin Normon 1 g IV powder and diluent for injectable solution. EFG (generic).	Water for injection.	PSS 0.9%	5.5	495	7
Ceftazidime 50 mg/ml (78 mM)	Ceftazidime Normon 1 g powder and diluent for injectable solution. EFG (generic).	Sodium carbonate and water for injection.	API+BSS	6.5	352	7.5
Vancomycin 50 mg/ml (33 mM)	Vancomycin Normon 500 mg EFG (generic).	None.	BSS	5.2	323	6
Imipenem Cilastatin 5 mg/ml (15.75 mM)	Tienam IV 500/500 mg/powder for injectable solution.	Sodium bicarbonate.	PSS 0.9%	6.7	290	7.5
Colistin 10 mg/ml (5.71 mM)	Colistimethate sodium GES 1 mUI.	None.	API	8	55	7.9

*The measures of osmolality (mOsmol/kg) and pH of eye drops prepared at the Hospital Pharmacy have been determined with a Vapor Pressure Osmometer (VAPRO 5520) and a pHmeter (WTW inoLab®).

Abbreviations: BSS (Alcon®Balanced Saline Solution); PSS (Fresenius®Physiological Saline Solution 0.9%).

Modified Eagle's Medium (DMEM)/Ham F-12 supplemented with bovine foetal serum at 10%, with 2 mM L-glutamine, and antibiotics (100 IU of penicillin, 100 mg/ml streptomycin, 50 mg/ml gentamicin). Once the human keratocytes (HKCs) have proliferated at 37°C and 5% CO₂, the tissue pieces are removed. All experiments were conducted between the steps 4 and 10. Cells were collected from the rests of human corneas used for corneal transplant, according to the ethical rules established by the centre. The study has been authorized by the Research Ethics Committee, within the project "Development of safe and effective therapeutic alternatives to be used in the treatment of ocular surface conditions".

Basis of the Cell Cytotoxicity Assay

Cell-based assays were performed using a cell-based impedance biosensor system (xCELLigence Real-Time System Cell Analyzer (RTCA)¹⁴. This system uses electronic microchips that measure changes in the impedance between the electrodes and the solution. When the cell adheres to the plate (E-plate 16 by Acea Bioscience), there is an increase in resistance, and as a result, an increase in impedance. Impedance values are transformed by using a mathematical algorithm in a parameter called Cell Index (CI)¹⁵. A low CI represents a lower number of cells

that bind to the microelectrode, and an increase in CI can be caused by an increase in the number of cells¹⁶, thus all changes are detected continuously and in real time. For the cytotoxicity study, CI values are expressed as normalized CI (NCI), where $CI_{i(t)}$ is CI at any time, and $CI_{i(t \text{ of the dose})}$ is the CI at the time of adding the medications studied to the culture media. The FAED concentrations tested are based initially on the concentration of the eye drops used for treatment, in order to conduct subsequent dilutions. The outcomes achieved appear on the graphs that show the dynamic changes, representing NCI since the addition of the compounds and over time for each of the concentrations tested. The compound concentrations that caused a 50% reduction in the Cell Index were calculated (Software RTCA System®) by interpolation in the graphs, through which the normalized response activity is represented (%); this parameter is called CI50, and it is expressed in Molar Concentration Units¹⁷.

Methodology of the Cytotoxicity Assays

Cell cytotoxicity has been evaluated using the RTCA. There is an initial determination of the optimal number of cells required to achieve a CI around 1.0 in logarithmic growth stage¹⁸, the optimal moment to incorporate the medications and watch cell behaviour. A 150 microlitre

volume of a 3000 cells per plate suspension (the optimal number of cells determined in previous studies¹⁹), was incubated during 24 hours until a CI value close to one was reached. At that moment, the culture media was renewed, now containing the medications in different concentrations. After the addition of the medications, cell behaviour, measured as NCI, was recorded without interruptions and automatically every 15 minutes during 24 hours.

Cytotoxicity results determined with the RTCA were confirmed by conducting the Mitochondrial Activity Assay WST-1® (Cell Proliferation Reagent WST-1 by Roche Applied Science). This cytotoxicity technique through the WST-1 reagent (tetrazolium / formazan salts) consists in a colorimetric assay, with spectrophotometric quantification (220 nm wave length) based on the degradation of tetrazolium salts [2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium] to formazan salts, through the action of mitochondrial dehydrogenase which appears naturally when cells are viable. Measurements were con-

ducted at short contact times (30 minutes) with a concentration of antibiotics 1:10 compared with the original.

Ocular irritation assay "The Hen's Egg Test" (Het-Cam)

Fecundated broiler chicken eggs are required for the development of the HET-CAM assay. These are introduced in a climatic chamber until the chorioallantoic membrane (CAM) is fully developed; the FAEDs will be placed in contact with this membrane, in order to determine subsequently the Irritation Index (II) following the methodology described in detail in previous articles. If scores between 0 and 0.9 are reached in the II, the substance is considered as non-irritating; between 1 and 4.9, as slightly irritating, between 5 and 9.9, moderately irritating, and from 10 to 21, as severely irritating²⁰. For each one of the substances, the original FAED concentration has been tested, using a different egg for each, and conducting each of the assays independently and in triplicate. The calculation was conducted as the mean of

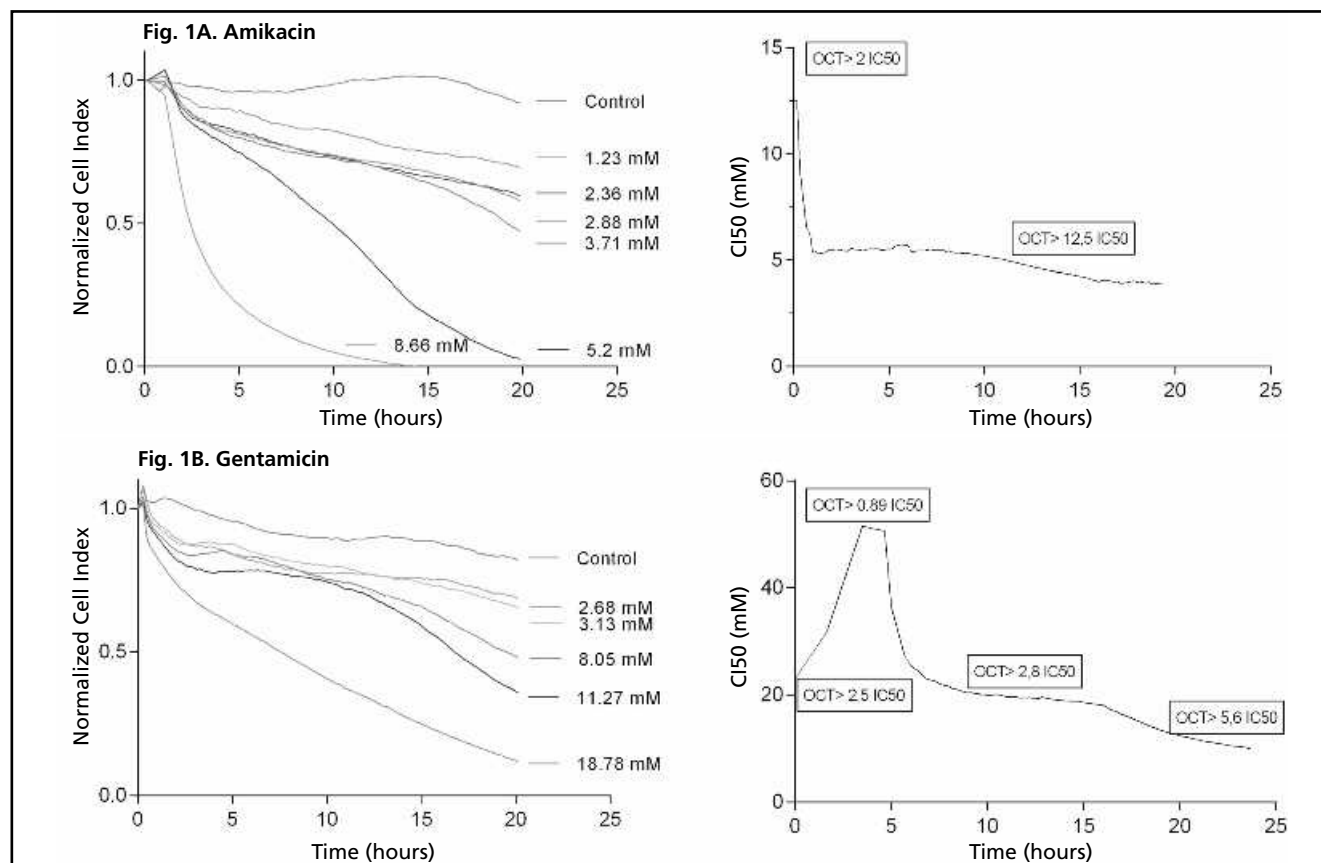


Figure 1. Cytotoxicity kinetics (left) and evolution of the CI50 over time (right) of fortified aminoglycoside eye drops.

Fig. 1A. The keratocyte population is reduced progressively with the increase in amikacin concentration. It causes a major cellular death almost instantly, obtaining CI50 values of 22 mM [the original concentration used in treatment (OCT) is 2.5 times superior to this value]; however, there seems to be a recovery period during 4 hours, where it reaches CI50 values similar to OCT, but from then on cells will relapse, causing a major reduction in their number, and at 10 hours the CI50 is 20 mM (OCT is 2.8 times superior to the CI50); therefore, it becomes more intense over time.

Fig. 1B. Gentamicin, just as amikacin, causes a great destruction of keratocytes almost instantly, presenting CI50 of 12.5 mM (OCT is twice superior to CI50), and presenting a sharp reduction until CI50 values of 5 mM are reached, that can even become 4 mM at 20 hours (OCT is 12.5 superior to CI50).

the sum of the individual scores of all final points in each one of the replicates.

RESULTS

Aminoglycosides

Amikacin and gentamicin present similar toxicity kinetics (Fig. 1), causing gradual cell death over time; they can even eliminate the complete population of keratocytes with the highest concentrations tested at prolonged times. At the initial time of contact, keratocytes present similar toxic sensitivity for both aminoglycosides (the OCT is twice superior to CI50 in both cases); however, it is confirmed that, at prolonged times, gentamicin appears much more toxic than amikacin. This can be because the gentamicin dilution presents a hypoosmolality that can even be toxic for stromal keratocytes²¹. On the

other hand, regarding the II determined by HET-CAM, it has been observed that amikacin acts like a non-irritating compound ($II = 4.61 \pm 2$) while gentamicin acts like a severely irritating compound ($II = 10.35 \pm 1$).

Betalactams

Betalactam eye drops (Cefazolin and Ceftazidime) show a similar evolution in cellular kinetics. Initially, and almost immediately after adding the diluted medication in the culture media, a CI reduction is observed, with subsequent recovery; this is temporary and declines abruptly at longer times (Fig. 2). In some occasions, those cells exposed to cytotoxics can induce a higher temporary cell index, which will usually appear in early or late stages of exposure to the toxic substance. This can be due to the occasional effect of toxicity causing cellular groups ("clusters") that lead to higher contact with the electrode, and therefore an additio-

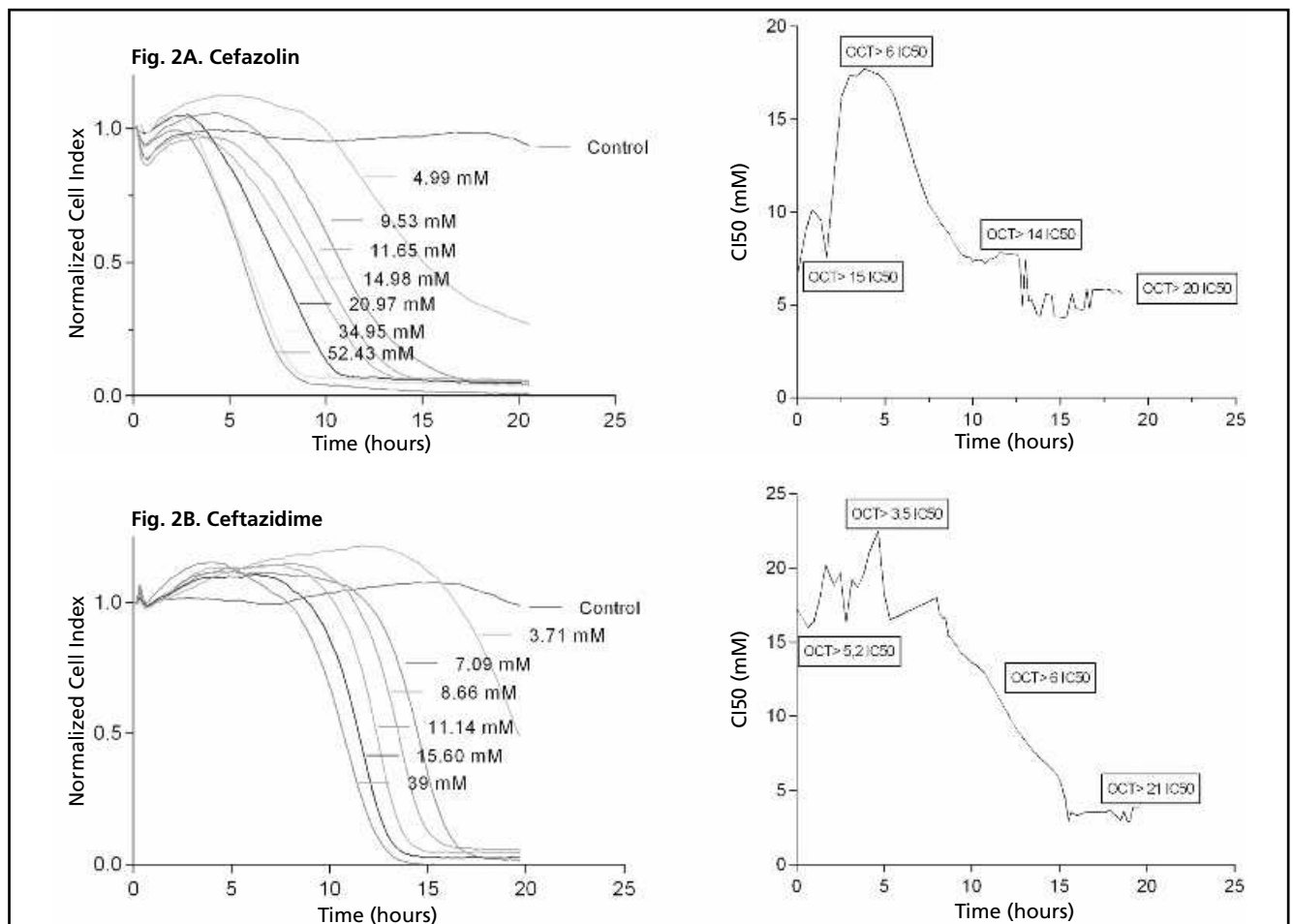


Figure 2. Cytotoxicity kinetics (left) and evolution of the CI50 over time (right) of fortified cephalosporin eye drops.

Fig. 2A. Cefazolin shows very high toxicity values during the initial contact, and CI50 values of 6,64 mM can be detected (OCT is 15 times superior to the value of CI50). Subsequently, it shows a slight recovery, which can be quantified with CI50 values of 17.7 mM at 5 hours (OCT is 6 times superior to CI50); from then on, there is a significant decline, presenting CI50 of 7.23 mM at 10 hours and 5.8 mM at 20 hours (OCT is 14 and 20 times superior to CI50, respectively).

Fig. 2B. Cefazidime shows a similar profile to cefazolin. Initially, the OCT is 5 times superior to CI50 (15 mM), showing a certain subsequent recovery up to 22 mM values (OCT is 3.5 times superior to CI50), and there is an abrupt descent from 8 hours on. At 10 hours, CI50 values are 13 mM, and at 20 hours, 3.7 mM (OCT is 6 and 21 times superior to these CI50 values, respectively).

nal increase in the NCI¹⁸. These types of cellular kinetics in the presence of exposure to toxics have also been shown by compounds such as arsenic^{22,18}. Regarding the irritation index of these eye drops, it must be said that both of them present an II classified as slightly irritating, with values of 4.65 ± 1 for cefazolin and 4.56 ± 1 for ceftazidime.

Glycopeptides

Figure 3 shows the effect of vancomycin on stromal keratocytes. This drug presents gradual toxicity over time, reaching very low CIs over short contact times at the highest concentrations; lower concentrations are not toxic. On the other hand, it has presented irritation indexes of 9.6 ± 2 , and is therefore classified as a substance moderately irritating for the eye.

Colistimethate sodium eye drops

Colistin eye drops present major toxicity at cellular level, at all concentrations tested. Said toxicity might be

probably due to its tensioactive effect, which is also the cause of its therapeutic mechanism of action: this is an antibiotic of the polymyxin group, which acts by binding and altering the permeability of the bacterial cellular membrane, thus causing cellular death²³. Figure 4 shows that, after contact with colistin diluted in the culture media, the compound presents a CI50 of 2.43 mg/ml (the OCT is 4.23 times superior to CI50), and becomes even more toxic over time, reaching a CI50 of 0.48 mg/ml at 10 hours after contact (the OCT is 20 times superior to CI50). The compound appears as extremely toxic at all concentrations tested; however, the irritation test for these eye drops has been negative in the HET-CAM assay.

Imipenem-cilastatin eye drops

Figure 5 shows that no reduction in NCI is observed with any of the imipenem concentrations tested, leading to its increase vs. the control. Imipenem eye drops pre-

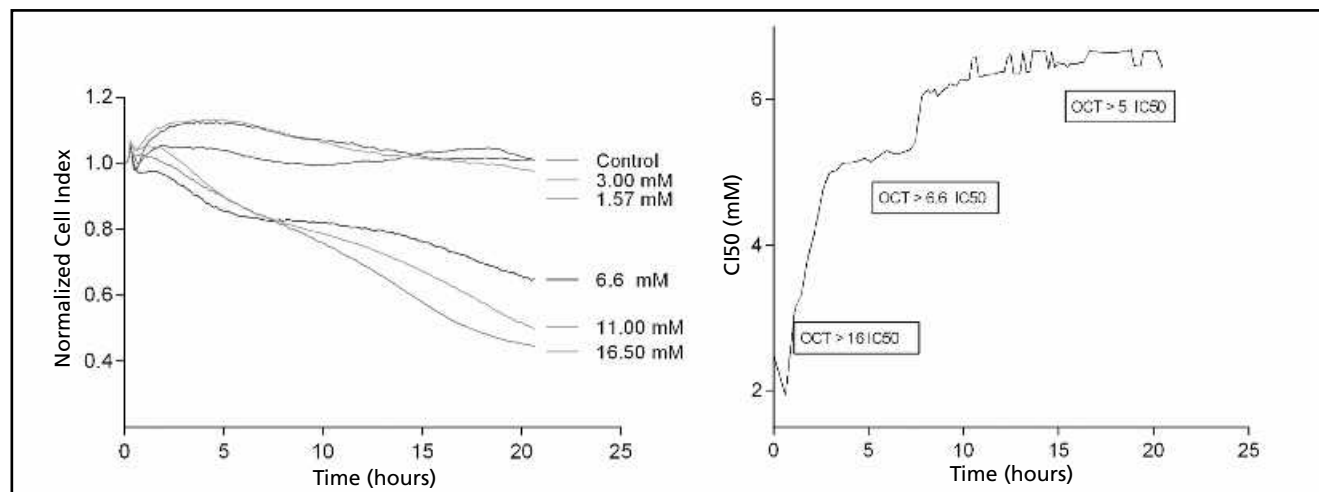


Figure 3. Cytotoxicity kinetics (left) and CI50 evolution over time (right) of the fortified vancomycin eye drops. Vancomycin causes almost instantly a major cellular death during the first three hours of contact, reaching CI50 values of 1.94 mM (OCT is 16 times superior to this value); however, the toxic potential seems to diminish slightly, increasing the CI50 up to 6.45 mM at 15 hours (OCT is 5 times superior to the CI50 values).

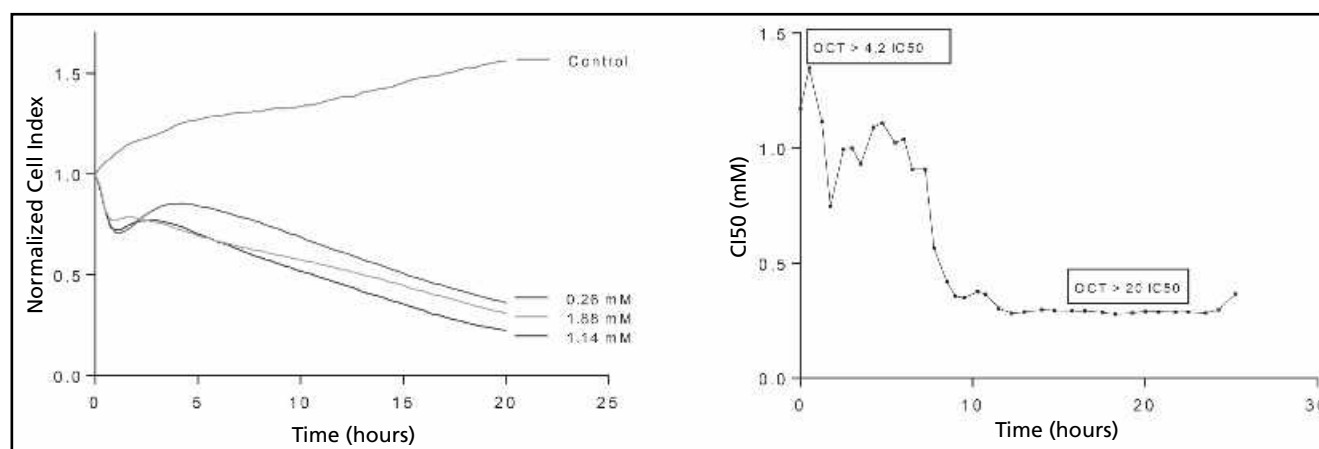


Figure 4. Cytotoxicity kinetics (left) and CI50 evolution over time (right) of the fortified colistin eye drops.

sent a broad spectrum of antibacterial action, and based on the results observed, it can be stated that their use would not be toxic for stromal cells, and could even act as a proliferative factor for these, therefore representing a safe treatment option. Moreover, these eye drops have presented negative values for irritation levels through HET-CAM.

Mitochondrial activity WST-1 assay

The WST-1 assay was conducted in order to confirm that changes in NCI were due to a reduction in the keratocyte population. As can be observed in figure 6, compared with the result obtained with the culture media (where cells are not in contact with antibiotics), there are similar changes to those observed in the dynamic graphs of toxicity. Thus, it can be observed that aminoglycosides, and particularly vancomycin, present an important

toxicity. On the contrary, those cells in contact with betalactams present similar viability to control cells; this is probably due to the fact that, at short times of contact, cells are reorganized in clusters in order to protect themselves against toxic agents, and therefore there is an increase in NCI but not in cell number. On the contrary, imipenem seems to show a positive effect on keratocyte proliferation; these effects have already been observed in the RTCA assay.

Discussion and conclusion

Different authors have focused their research on the improvement of corneal regeneration after an aggression on this surface^{24,25} and the replacement of the damaged cornea by an artificial one²⁶. However, there has not been enough research in this field yet for translating

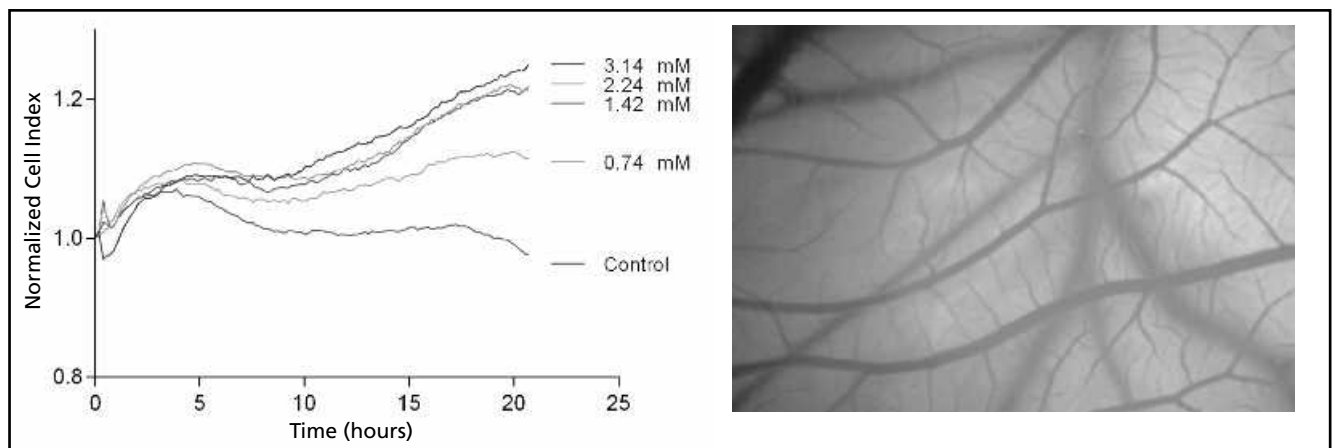


Figure 5. Cytotoxicity kinetics (left) and CAM appearance after a 5 minute contact with imipenem eye drops.

Left: The use of imipenem eye drops would not be toxic for stromal cells, and could even act like a proliferative cellular factor, and therefore it could represent a safe treatment alternative against pathogens sensitive to this antibiotic agent. None of the concentrations tested showed NCI reduction, but caused an increase compared with the control.

Right: Image of the chorioallantoic membrane after five minutes of contact with the imipenem eye drops, where no visible damage can be observed in blood vessels, indicating the lack of irritating effect at ocular level.

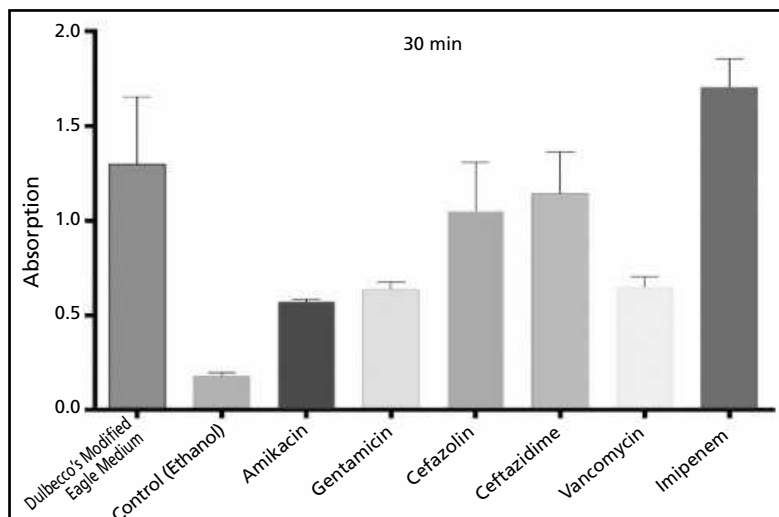


Figure 6. WST-1 results of fortified antibiotic eye drops after 30 minutes of contact with stromal keratocytes.

outcomes to clinical practice. On the other hand, lack of adherence is known to be one the most important causes for the therapeutic failure of pharmacological topical ocular treatments; the main factors involved are ocular discomfort (irritation) and toxicity causing corneal lesions^{19,27,28}. For all this, it is necessary to identify the most toxic ocular compounds, and adapt as much as possible the concentration which is effective and not harmful for the ocular surface.²⁹

The most frequent agents causing bacterial keratitis are usually those found in normal flora, such as Gram positive cocci (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) and Gram negative bacteria (*Pseudomonas* and *Enterobacter*), which

are less frequent, but very aggressive, and are mostly present in contact lens users and immunodepressed patients⁴. The values of the minimum inhibitory concentration (MIC) that will determine the breakpoint for each microorganism and antibiotic agent have been established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST MIC breakpoints)³⁰. These *in vitro* breakpoints have been useful as predictors of the clinical efficacy of antibiotics when administered systemically, and therefore cannot be applied to ophthalmic administration, because the concentrations achieved in the eyes are very superior to these. FAED concentrations have been arbitrarily determined since they started being used, without reconsidering if they were the most adequate.

Table 2. Spectrum of activity of the main fortified antibiotic eye drops used in clinical practice

	Vancomycin	Cefazolin	Ceftazidime	Gentamicin	Amikacin	Imipenem	Colistin
GRAM POSITIVE	Streptococcosp. (Groups A,B,C,G)	+	+	+		+	
	Strept. pneumoniae	+	+	±		+	
	Streptococcus viridans	+	+	±		+	
	Enterococcus faecalis	±				+	
	Enterococcus faecium	±				±	
	S. aureus MSSA	+	+	±	+	+	+
	S.aureus MRSA	+					
	C. epidermidis	+	±	±	±	+	+
	Corynebacterium jeikeium	+					
	Listeria monocytogenes	+					
GRAM NEGATIVE	Neisseria gonorrhoeae		+	±		+	
	Neisseria meningitidis			±		+	
	Moraxella catarrhalis		±	+	+	+	+
	Haemophilus influenzae		+	+	+	+	+
	E.Coli		+	+	+	+	+
	Klebsiella		+	+	+	+	+
	Enterobacter spp			+	+	+	+
	Serratia spp			+	+	+	+
	Salmonell spp			+			+
	Shigella spp			+	+	+	+
	Proteus mirabilis		+	+			+
	Proteus vulgaris			+	+	+	+
	Providencia spp			+			+
	Morganella spp			+			+
	Pseudomona aeruginosa			+	+	+	+
Legionella spp						+	
ANAEROBIC	Actinomyces	+				+	
	Bacteroides fragilis					+	
	Clostridium difficile	+				+	
	Clostridium no difficile	+		+		+	
	Peptostreptococcus			+		+	

(+): Active (±): Variable (): Not active

Ceftazidime eye drops are mostly used for infections by *Pseudomonas aeruginosa*, and their breakpoint has been placed at 8 µg/ml³¹. In the case of imipenem, the breakpoint for this pathogen is 4 µg/ml and the molecule concentration used for treatment is ten times lower to that of the ceftazidime eye drops; therefore, in both cases, the inhibitory rate required to achieve antimicrobial efficacy has been exceeded in thousands of times. In the outcomes achieved in this study, it has been demonstrated that imipenem eye drops are the ones showing lower toxicity for stromal cells, probably because it is the FAED with the lowest concentration of the molecule. Thus, and from the point of view of safety, it is positioned as one of the most appealing FAEDs for its formulation and use in keratitis requiring FAEDs and involving microorganisms within its spectrum of activity (Table 2). Other eye drops that could be potentially used for the treatment of keratitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* are the aminoglycosides and colistin; however, these show an important *in vitro* toxicity that could even limit their use. On the other hand, the use of vancomycin for the treatment of keratitis due to suspected Gram positive bacteria could be replaced by the use of eye drops such as cefazolin 50 mg/ml, a less toxic option at short times of contact^{32,33,34}.

It must be considered that knowing the efficacy of the different FAEDs and their administration regimens is currently a complicated task, and unsolved for the time being, because there are few controlled studies with them. Currently, no conclusive data have been found that would allow us to consider that one FAED is more effective than another^{35,36}, and therefore the present study could direct towards the use of those that are less toxic. One of the lines of research to be explored is to obtain those administration platforms that contain the minimum concentrations of antibiotics that are effective during the longest time possible on the ocular surface³⁷, or including excipients such as cyclodextrins that can reduce the toxicity of certain molecules^{38,39}, and therefore optimize the treatment in the field of ocular infectious conditions.

On the other hand, it must be taken into account that each one of the compounds studied presents kinetic toxicity characteristics which depend on their concentration, time of exposure, and probably their own toxic mechanism of action: this last point is open for future research. It would also be necessary to consider other types of galenic factors, such as the molecule passing through the cornea, the influence of preservatives on ocular toxicity, the level of drug ionization, or the binding of the drug to tear proteins^{12,40}. Therefore, a new multidisciplinary scenario appears, that must be explored at galenic level, with the contribution by universities and health research institutes, in order to study in depth the formulation of antibiotic eye drops with high permanence in the cornea, that can include non-toxic concentrations of medications, and also research at pre-clinical

and clinical level, in order to study their efficacy through future multicenter studies.

Unless there are more advances in the determination of the effective dosing of antibiotics at topical corneal level, that will allow to reduce the concentrations of those FAEDs prepared at the Pharmacy Departments, we must prioritize the use of those with higher safety, taking into account that all FAEDs tested, except for vancomycin and imipenem, have shown cytotoxicity with an effect dependent on concentration and time. Thus, the highest concentrations and the longest periods of time will cause the highest reduction in the keratocyte population. Vancomycin shows an important cytotoxic effect initially, which is reverted over time; and imipenem appears as a non-toxic compound for stromal cells.

Conflict of Interests

There are no conflicts of interests by the authors of the present article.

Acknowledgements

Fundación Española de Farmacia Hospitalaria y Fundación Mutua Madrileña.

Bibliography

1. Menéndez de Lucas JA, Morcillo Laiz R. Medical and legal issues related to the drugs currently used in the treatment of Age-Related Macular Degeneration (ARMD). Arch Soc Esp Ophthalmol. julio de 2006;81(7):359-62.
2. García Salom P, Alonso Herreros JM. El real decreto de medicamentos en situaciones especiales y la farmacotecnia hospitalaria. Farm Hosp. mayo de 2010;34(3):103-5.
3. Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. 1ª ed. Ediciones Díaz de Santos; 2003.
4. Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Friedlaender MH. Clinical Applications of Antibiotics and Anti-Inflammatory Drugs in Ophthalmology. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
5. José A. Zumieta Santamaría, Miren Gotzone Barbarías Salinas, Juan San Cristóbal Epalza. Manual de urgencias de oftalmología. 1ª ed. Alcon. 2012
6. Fernández-Ferreiro A, Gonzalez Barcia M. Farmacoterapia ocular. En: Jose Luis Poveda. Manual para el residente de primer año de farmacia hospitalaria. 1ª ed. Madrid:Edimsa. 2014. p. 229-249
7. Bremond-Gignac, Bremond-Gignac, F. Chiambaretta, S. Milazzo. A European Perspective on Topical Ophthalmic Antibiotics: Current and Evolving Options. Ophthalmol Eye Dis. 2011; 3:29-43.
8. Chiquet C, Romanet J-P. Prescrire les collyres fortifiés. J Fr Ophtalmol. 2007;30(4):423-30.
9. Hsu HY, Nacke R, Song JC, Yoo SH, Alfonso EC, Israel HA. Community opinions in the management of corneal ulcers and ophthalmic antibiotics: a survey of 4 states. Eye Contact Lens. 2010;36(4):195-200.
10. Ayaki M, Iwasawa A, Niwano Y. *In vitro* assessment of the cytotoxicity of six topical antibiotics to four cultured ocular surface cell lines. Biocontrol Sci. 2012;17(2):93-9.
11. EURL ECVAM progress report on the development, validation and regulatory acceptance of alternative methods (2010-2013) [Internet]. [citado 6 de octubre de 2013]. Recuperado a partir de: http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam/eurl-ecvam-re

- leases-2013-progress-report-development-validation-regulatory-acceptance-alternative-methods/at_multi_download/file?name=EURL_ECVAM_progress_report_cosmetics_2013.pdf
12. Bartlett JD. Clinical Ocular Pharmacology. 5^a ed. Elsevier; 2013.
 13. Ramke M, Lam E, Meyer M, Knipper A, Heim A. Porcine corneal cell culture models for studying epidemic keratoconjunctivitis. *Mol Vis*. 2013;19:614-22.
 14. Boyd JM, Huang L, Xie L, Moe B, Gabos S, Li X-F. A cell-microelectronic sensing technique for profiling cytotoxicity of chemicals. *Anal Chim Acta*. 2008;615(1):80-7.
 15. Atienza JM, Zhu J, Wang X, Xu X, Abassi Y. Dynamic Monitoring of Cell Adhesion and Spreading on Microelectronic Sensor Arrays. *J Biomol Screen*. 2005;10(8):795-805.
 16. Halle W. The Registry of Cytotoxicity: toxicity testing in cell cultures to predict acute toxicity (LD50) and to reduce testing in animals. *Altern Lab Anim ATLA*. 2003;31(2):89-198.
 17. Otero-González L, Sierra-Alvarez R, Boitano S, Field JA. Application and validation of an impedance-based real time cell analyzer to measure the toxicity of nanoparticles impacting human bronchial epithelial cells. *Environ Sci Technol*. 2012;46(18):10271-8.
 18. Xing JZ, Zhu L, Jackson JA, Gabos S, Sun X-J, Wang X-B, et al. Dynamic monitoring of cytotoxicity on microelectronic sensors. *Chem Res Toxicol*. 2005;18(2):154-61.
 19. Fernández-Ferreiro A, Santiago-Varela M, Gil-Martínez M, Parada TG-C, Pardo M, González-Barcia M, et al. Ocular safety comparison of non-steroidal anti-inflammatory eye drops used in pseudophakic cystoid macular edema prevention. *Int J Pharm*. 2015;495(2):680-91.
 20. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil Martínez M, Blanco Mendez J, Lamas Díaz MJ, Otero Espinar FJ. Analysis of ocular toxicity of fluconazole and voriconazole eyedrops using HET-CAM. *Farm Hosp*. 2014;38(4):300-4.
 21. Campos M, Szerenyi K, Lee M, McDonnell JM, Lopez PF, McDonnell PJ. Keratocyte loss after corneal deepithelialization in primates and rabbits. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(2):254-60.
 22. Ke N, Xi B, Ye P, Xu W, Zheng M, Mao L, et al. Screening and identification of small molecule compounds perturbing mitosis using time-dependent cellular response profiles. *Anal Chem*. 2010;82(15):6495-503.
 23. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27.
 24. Bermudez MA, Sendon-Lago J, Eiro N, Treviño M, Gonzalez F, Yebra-Pimentel E, et al. Corneal epithelial wound healing and bactericide effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 22;56(2):983-92
 25. Ksander BR, Kolovou PE, Wilson BJ, Saab KR, Guo Q, Ma J, et al. ABCB5 is a limbal stem cell gene required for corneal development and repair. *Nature*. 2014. 17;511(7509):353-7
 26. Kilic C, Girotti A, Rodriguez-Cabello JC, Hasirci V. A collagen-based corneal stroma substitute with micro-designed architecture. *Biomater Sci*. 2014;2(3):318-29.
 27. Sleath B, Blalock S, Covert D, Stone JL, Skinner AC, Muir K, et al. The relationship between glaucoma medication adherence, eye drop technique, and visual field defect severity. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2398-402.
 28. Castel OC, Keinan-Boker L, Geyer O, Milman U, Karkabi K. Factors associated with adherence to glaucoma pharmacotherapy in the primary care setting. *Fam Pract*. 2014; 31(4):453-61.
 29. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M. Optimization Ophthalmic Topical Antifungal Treatment. *Fungal Genomics Biol*. 2015; 5 (2)
 30. Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 19(2):141-60.
 31. Haas W, Pillar CM, Torres M, Morris TW, Sahn DF. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):567-74.
 32. Lin CP, Boehnke M. Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. *Cornea*. 2000;19(2):204-6.
 33. Sandboe FD, Medin W, Bjercknes R. Toxicity of vancomycin on corneal endothelium in rabbits. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(6):675-8.
 34. Garcia-Ferrer FJ, Pepose JS, Murray PR, Glaser SR, Lass JH, Green WR. Antimicrobial efficacy and corneal endothelial toxicity of Dex-Sol corneal storage medium supplemented with vancomycin. *Ophthalmology*. 1991;98(6):863-9.
 35. Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Gil-Martínez M, Alba Domínguez J, Otero Espinar FJ. Use of fortified eye drops on eye infections. *Eur J Clin Pharm*. 2014;16(4).
 36. Chiang C-C, Lin J-M, Chen W-L, Chiu Y-T, Tsai Y-Y. Comparison of topical fixed-combination fortified vancomycin-amikacin (VA solution) to conventional separate therapy in the treatment of bacterial corneal ulcer. *Eye Lond Engl*. 2009;23(2):294-8.
 37. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil-Martínez M, Vieites-Prado A, Lema I, Argibay B, et al. *In vitro* and *in vivo* ocular safety and eye surface permanence determination by direct and Magnetic Resonance Imaging of ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and kappa-carrageenan. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 94:342-51.
 38. Fernández-Ferreiro A, Fernández Bargiela N, Varela MS, Martínez MG, Pardo M, Piñeiro Ces A, et al. Cyclodextrin-polysaccharide-based, in situ-gelled system for ocular antifungal delivery. *Beilstein J Org Chem*. 2014;10:2903-11.
 39. Fernández-Ferreiro A. Manejo, seguridad y optimización de las formulaciones tópicas oftálmicas en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela; 2015.
 40. Khoh-Reiter S, Jessen BA. Evaluation of the cytotoxic effects of ophthalmic solutions containing benzalkonium chloride on corneal epithelium using an organotypic 3-D model. *BMC Ophthalmol*. 2009;9(1):5.

Aportación a la literatura científica

El actual trabajo supone el primer artículo publicado sobre la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios antibióticos reforzados elaborados en Servicios de Farmacia Hospitalaria, utilizándose para ello novedosas técnicas de bioimpedancia y seguimiento en tiempo real del comportamiento de queratocitos estromales cuando estos se ponen en contacto con diferentes concentraciones de

antibióticos, a la vez que una evaluación de la irritación ocular aguda mediante la realización del ensayo Het-Cam.

Los resultados obtenidos podrán servir como ayuda en la toma de decisiones clínicas y recomendaciones farmacéuticas en el momento de optar por la formulación y posterior utilización del colirio menos tóxico para la superficie ocular. Por otro lado, estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de realizar futuras investiga-

ciones que permitan establecer concentraciones óptimas de antibióticos eficaces y no tóxicos para el tratamiento de queratitis infecciosas.

Introducción

Actualmente, existe un número importante de medicamentos oftálmicos de eficacia contrastada que no han sido comercializados por motivos económicos o por problemas de estabilidad, dejando a un número significativo de pacientes en situación delicada y obligando a los oftalmólogos a acudir a tratamientos alternativos^{1,2}. Con el fin de cubrir este vacío terapéutico se ha incrementado el uso de fórmulas magistrales o de medicamentos obtenidos mediante la manipulación, "reformulación" o adaptación a la vía ocular de formulaciones fabricadas para su administración por otras vías³. En hospitales terciarios, como el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, son las formulaciones estériles más frecuentes, rondando las 10.000 unidades anuales.

El epitelio corneal sano supone casi siempre una barrera infranqueable para cualquier microorganismo⁴. Sin embargo, un defecto epitelial puede ser sustrato para el desarrollo de una úlcera corneal infectada. Potencialmente las queratitis bacterianas son un proceso muy grave, que puede conducir a la pérdida de visión por cicatrización o perforación⁵. Para el tratamiento de las queratitis bacterianas graves no hay consenso en el manejo inicial, usándose en la actualidad diferentes esquemas terapéuticos que van desde la utilización fluorquinolonas en monoterapia, a la combinación de colirios antibióticos reforzados como la vancomicina y ceftazidima^{6,7}. El uso de reformulaciones de antibióticos parenterales en forma de colirios de composición o concentraciones no comercializadas, comúnmente denominados colirios antibióticos reforzados (CAR), es una práctica habitual en oftalmología a nivel hospitalario desde los años 70⁸. Se suele recurrir a estos productos cuando se sospecha un agente causal resistente a los colirios antibióticos comerciales (CAC), especialmente en el tratamiento de las queratitis bacterianas severas. Los objetivos de la terapia incluyen la erradicación de las bacterias causantes de la queratitis y la supresión rápida de la respuesta inflamatoria inducida por estos microorganismos, evitándose de este modo un daño estructural de la córnea⁹. Sin embargo, la utilización de los mismos también han causado importantes complicaciones en el tejido ocular, siendo responsable la toxicidad de los mismos¹⁰.

Para mejorar la seguridad de los pacientes que reciben terapia ocular tópica, resulta esencial estimar de la forma más rigurosamente posible, el potencial irritante de cualquier compuesto que pueda tener contacto con el ojo y sus estructuras adyacentes^{11,12}. El objetivo del presente trabajo ha consistido en evaluar la toxicidad ocular *in vitro* de los principales CAR elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Material y método

Estudio experimental *in vitro* para evaluar la seguridad de las formulaciones magistrales oftálmicas antibióticas utilizadas para el tratamiento de las queratitis bacterianas. En la tabla 1, se muestran la composición y principales características de los colirios ensayados.

Obtención de cultivo primario de queratocitos estromales

Los fragmentos de córnea se incubaron durante 10 min en tripsina a 37° C de acuerdo con el método modificado Ramke¹³, continuado por la eliminación mecánica de la endotelio y epitelio. El estroma corneal se cortó en secciones de 2 mm que se sumergieron en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) / Ham F-12 suplementado con suero fetal bovino al 10%, con 2 mM L-glutamina, y antiinfecciosos (100 IU de penicilina, 100 mg / ml de estreptomina, 50 mg / ml de gentamicina). Una vez que los queratocitos humanos (KCH) han proliferado a 37°C y 5% de CO₂, se retiran las piezas de tejido. Todos los experimentos se llevaron a cabo entre los pases 4 y 10. Las células han sido obtenidas de los remanentes de las córneas humanas utilizadas para el trasplante corneal, de acuerdo con las normas éticas marcadas por la institución. El estudio ha sido autorizado por el Comité de Ética de investigación, dentro del estudio "Desarrollo de alternativas terapéuticas seguras y efectivas para su uso en el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular".

Fundamento del ensayo de citotoxicidad celular

Los ensayos celulares, se llevaron a cabo utilizando un sistema biosensor de impedancia celular (xCELLigence Real-Time System Cell Analyzer (RTCA)¹⁴. Este es un sistema que utiliza microchips electrónicos que miden cambios en la impedancia entre los electrodos y la solución. Cuando la célula se adhiere al pocillo (E-placa de 16 Acea Bioscience), la resistencia aumenta y en consecuencia aumenta la impedancia. Los valores de impedancia se transforman mediante la utilización de un algoritmo matemático en un parámetro denominado índice celular (IC)¹⁵. Un IC bajo representa un menor número de células que se unen al microelectrodo, y un incremento de IC se puede atribuir al aumento del número de células¹⁶, detectándose de esta manera todos los cambios de manera continua y en tiempo real. Para el estudio de la citotoxicidad, los valores del IC se expresan como IC normalizado (ICN), donde $IC_{i(t)}$ es en cualquier momento, e $IC_{i(t \text{ de la dosis})}$ es IC en el momento de añadir los medicamentos a estudio al medio de cultivo. Las concentraciones de CAR ensayadas parten inicialmente de la concentración de colirio utilizada en terapéutica, para realizar posteriormente diluciones del mismo. Los resultados obtenidos se reflejan en las gráficas que muestran los cambios dinámicos, representándose el ICN desde la adición de los compuestos a lo largo del tiempo para

Tabla 1. Descripción de las características de los colirios antibióticos fortificados elaborados en el servicio de farmacia.

Colirio	Presentación comercial de la que se parte	Excipientes propios de la presentación comercial	Diluyente	pH	Osmolalidad (mOsmol/kg)	pH (1:1) con DMEN-FBS)
Amikacina 33 mg/ml (56 mM)	Amikacina 500 mg/ml Normon EFG (generic).	Cloruro de sodio, hidróxido de sodio (ajustador de pH) y agua para inyección	BSS	5.0	395	5.5
Gentamicina 15 mg/ml (26 mM)	Gentamicina Braun 1 mg/ml solución para perfusión intravenosa. EFG	9 mg/ml de cloruro sódico y agua para inyectables	SSF 0,9%	4	244	5.5
Cefazolina 50 mg/ml (104,6 mM)	Cefazolina Normon 1 g iv polvo y disolvente para solución inyectable EFG	Agua para inyección.	SSF 0,9%	5.5	495	7
Ceftazidima 50 mg/ml (78 mM)	Ceftazidima Normon 1 g polvo y disolvente para solución inyectable EFG .	Carbonato de sodio y Agua para inyección.	API+BSS	6.5	352	7.5
Vancomicina 50 mg/ml (33 mM)	Vancomicina Normon 500 mg EFG	No contiene.	BSS	5.2	323	6
Imipenem Cilastatina 5 mg/ml (15.75 mM)	Tienam iv 500/500 mg/ polvo para solución inyectable	Bicarbonato sódico.	SSF 0,9%	6.7	290	7.5
Colistina 10 mg/ml (5.71 mM)	Colistimetato sódico GES 1 mUl.	No contiene.	API	8	55	7.9

*Las medidas de osmolalidad (mOsmol/kg) y pH de los colirios elaborados en el Servicio de Farmacia, se han determinado con un Vapor Pressure Osmometer (VAPRO 5520) and a pHmetro (WTW inoLab®).

Abreviaturas: BSS (Solución salina Balanceada Alcon®); SSF (Suero salino Fisológico 0.9% Fresenius®)

cada una de las concentraciones ensayadas. Las concentraciones de compuestos que hacen disminuir al 50 % del índice celular se calcularon (Software RTCA System®) por interpolación en los gráficos mediante el que representan la actividad de respuesta normalizada (%), siendo este parámetro el denominado como IC50 y expresándose el mismo en unidades de concentración molar¹⁷.

Metodología ensayos citotoxicidad

La citotoxicidad celular ha sido evaluada utilizando el RTCA. Inicialmente se determina el número de células óptimo para lograr un IC en torno a 1.0 en fase de crecimiento logarítmico¹⁸; momento óptimo para incorporar los medicamentos y ver el comportamiento celular. Un volumen de 150 microlitros de una suspensión de 3000 células por pocillo (número de células óptimo determinado en estudios previos¹⁹), se incubó durante 24 horas hasta alcanzar un valor de IC cercano a uno. En este momento, se renueva el medio de cultivo, que ahora contiene los medicamentos en diferentes concentraciones. Después de la adición de los medicamentos, el comportamiento celular, medido como el ICN, es registrado ininterrumpidamente y automáticamente cada 15 min durante 24 horas.

Los resultados de citotoxicidad determinados con el RTCA se confirman mediante la realización del ensayo de actividad mitocondrial WST-1® (Cell Proliferation Re-

agent WST-1 de Roche Applied Science). La técnica de citotoxicidad mediante el reactivo WST-1 (sales de tetrazolium / formazan) se trata de un ensayo colorimétrico, de cuantificación espectrofotométrica (longitud de onda 220 nm) que se basa en la degradación de las sales de tetrazolium [2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium] a sales de formazán, mediante la acción de las deshidrogenadas mitocondriales, que se producen de forma natural cuando las células son viables. Las mediciones se realizan a tiempos de contacto corto (30 min) con una concentración de antibióticos 1:10 con respecto al original.

Ensayo de irritación ocular "The Hen's Egg Test" (Het-Cam)

Para el desarrollo del ensayo HET-CAM se necesitan huevos de pollos broiler fecundados. Estos se introducen en una cámara climática hasta el desarrollo completo de la membrana corioalantoide (CAM) sobre la cual se pondrán en contacto los CAR, para determinar posteriormente el Índice de Irritación (IS) siguiendo la metodología descrita con detalle en trabajos previos. Si en el IS, se alcanzan puntuaciones entre 0 y 0,9 se considera la sustancia como no irritante, entre 1 y 4,9 como ligeramente irritante, entre 5 y 9,9 moderadamente irritante y de 10 a 21 como severamente irritante²⁰. Para cada una de las sustancias se ha ensayado la concentración

original de CAR, utilizando un huevo diferente para cada uno y realizando cada uno de los ensayos de manera independiente y por triplicado. El cálculo se realiza como la media de la suma de las puntuaciones individuales de todos los puntos finales en cada uno de los replicados.

Resultados

Aminoglucósidos

La amikacina y gentamicina presentan cinéticas de toxicidad similares (Fig. 1), provocando una muerte gradual de las células en el tiempo y que puede llegar a eliminar la totalidad de la población de queratocitos con las concentraciones más altas ensayadas a tiempos prolongados. A tiempos iniciales de contacto, los queratocitos presentan una sensibilidad tóxica similar en ambos aminoglucósidos (superando la OCT dos veces la IC50 en ambos casos), sin embargo, se comprueba que a tiempos prolongados, la

gentamicina se muestra mucho más tóxica que la amikacina. Esto puede deberse a que la disolución de gentamicina presenta una hipoosmolalidad que puede llegar a ser tóxica para los queratocitos estromales²¹. Por otro lado, en lo referente a IS determinada por HET-CAM, se ha visto que la amikacina se comporta como un compuesto no irritante ($IS=4,61 \pm 2$) mientras que la gentamicina como un compuesto severamente irritante ($IS=10,35 \pm 1$).

Betalactámicos

Los colirios betalactámicos (Cefazolina y Ceftazidima) muestran una evolución similar de la cinética celular. Inicialmente y casi de manera inmediata al adicionar el medicamento diluido en el medio de cultivo, se observa una bajada del IC con posterior recuperación, la cual es pasajera y decae de manera brusca a tiempos elevados (Fig. 2). En ocasiones, las células expuestas a citotóxicos pueden inducir un mayor índice celular transitorio, que normal-

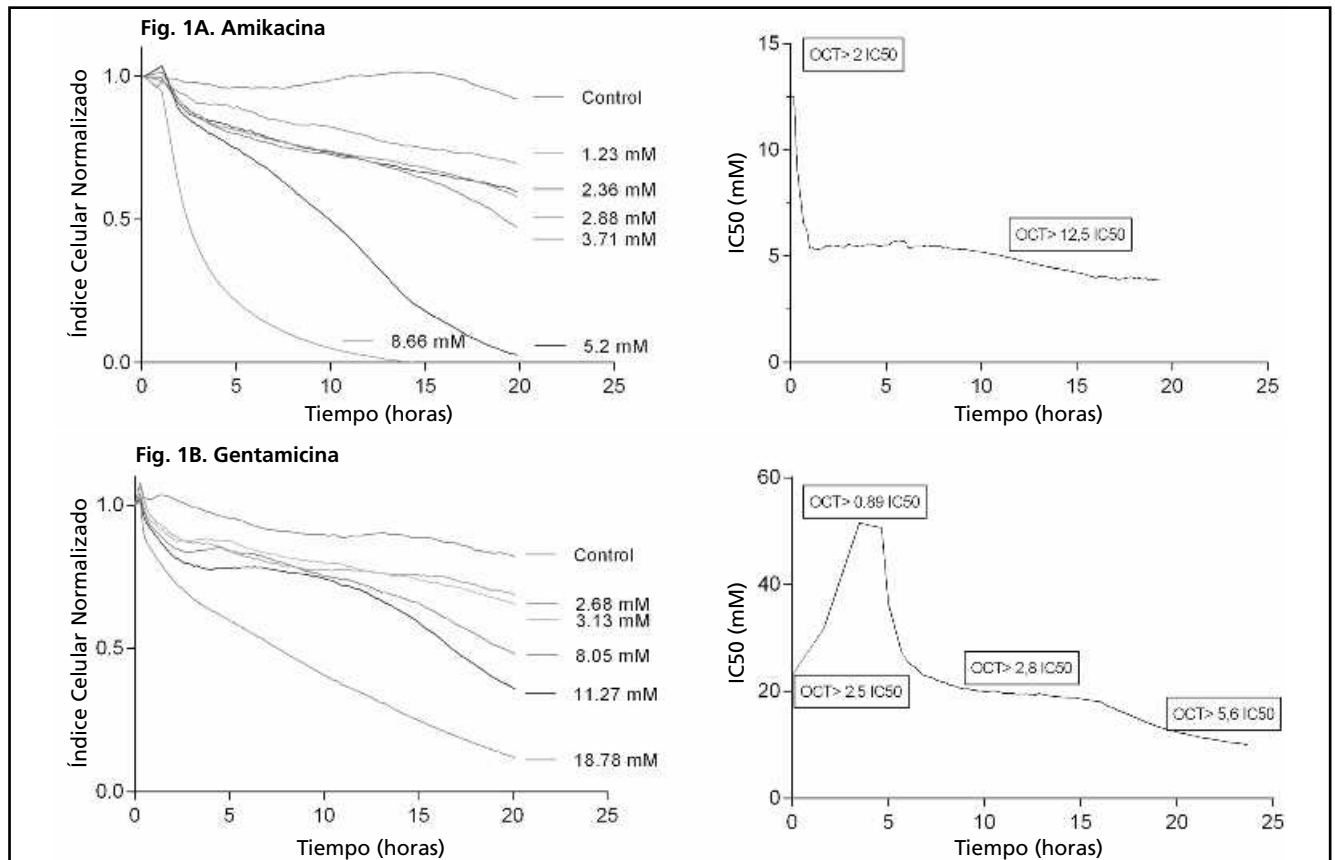


Figura 1. Cinética de citotoxicidad (izquierda) y evolución del IC50 en el tiempo (derecha) de los colirios fortificados aminoglucósidos. **Fig. 1A.** La población de queratocitos disminuye progresivamente con el aumento de concentración de la amikacina. Casi de manera instantánea provoca una gran muerte de celular, obteniendo valores de IC50 de 22 mM [la concentración original utilizada en terapéutica (OCT) supera 2.5 veces este valor], sin embargo parece existir un periodo de recuperación durante 4 horas donde alcanza valores de IC50 similares a la OCT, pero a partir de este momento las células recaen, provocándose una importante disminución de las mismas, siendo a las 10h el IC50 de 20 mM (OCT supera 2.8 veces la IC50), haciéndose por tanto, más intensa con el transcurso del tiempo.

Fig. 1B. La gentamicina provoca al igual que la amikacina gran destrucción de queratocitos casi de manera instantánea, presentando IC50 de 12.5 mM (OCT supera 2 veces la IC50), disminuyendo de manera brusca hasta alcanzar valores de IC50 de 5 mM que llegan a ser de 4 mM a las 20 horas (OCT supera 12.5 veces la IC50).

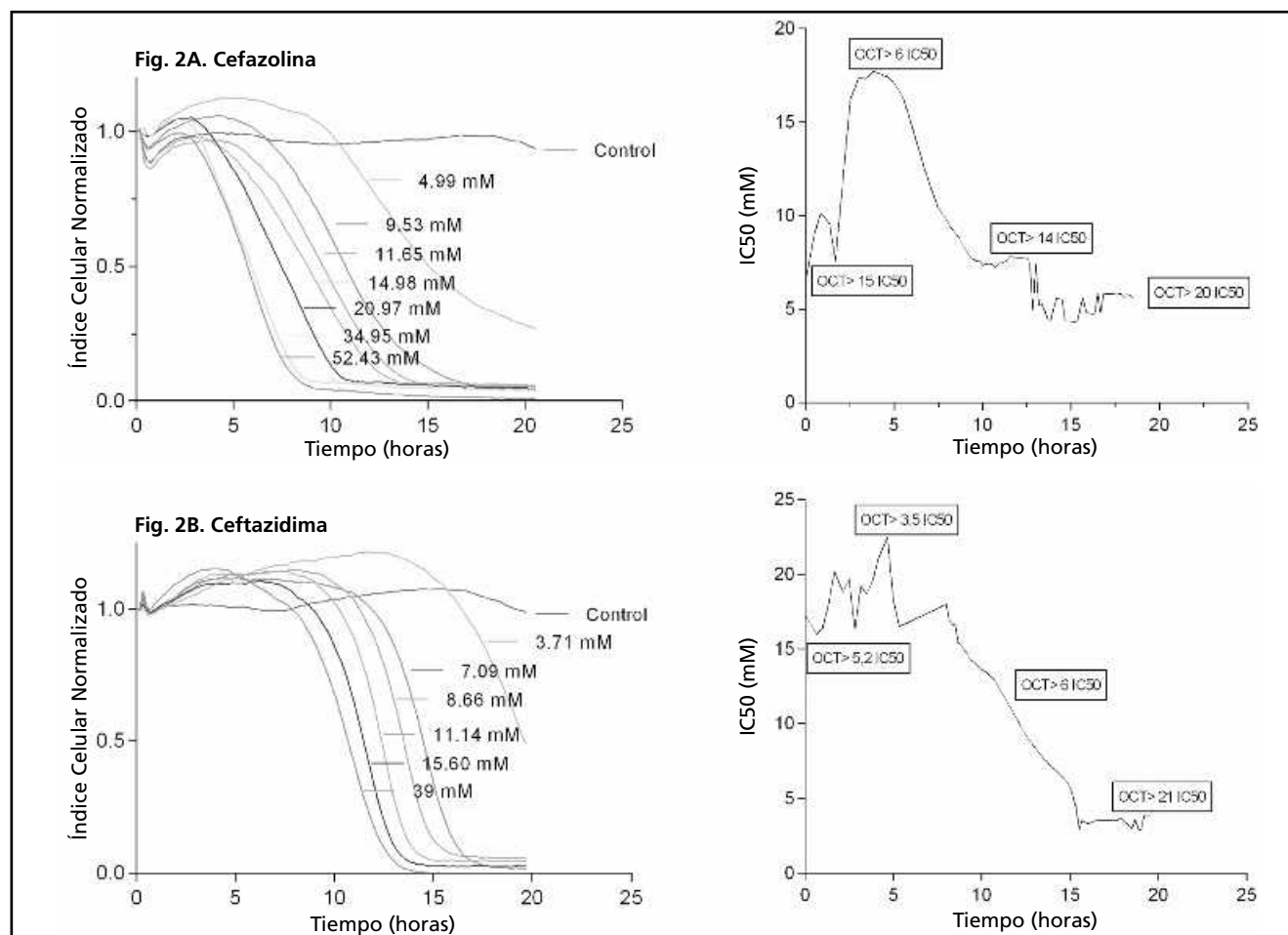


Figura 2. Cinética de citotoxicidad (izquierda) y evolución del IC50 en el tiempo (derecha) de los colirios fortificados de cefalosporinas.

Fig. 2A. La cefazolina muestra unos valores de toxicidad muy altos durante los primeros momentos de contacto, detectándose valores de IC50 de 6,64 mM (OCT supera 15 veces el valor de la IC50). Posteriormente muestra una ligera recuperación, cuantificándose esta con valores de IC50 de 17,7 mM a las 5 horas (OCT supera 6 veces la IC50), cayendo significativamente partir de este tiempo, mostrando IC50 de 7,23 mM a las 10 horas y de 5,8 mM a las 20 horas (OCT supera la IC50 14 y 20 veces respectivamente).

Fig. 2B. La ceftazidima muestra un perfil similar al de la cefazolina. Inicialmente la OCT supera 5 veces la IC50 (15 mM), mostrando cierta recuperación posterior hasta valores de 22 mM (OCT supera la IC50 3,5 veces), cayendo de manera brusca a partir de las 8 horas. A las 10 horas los valores de IC50 son de 13 mM y a las 20 horas de 3,7 mM (OCT supera 6 y 21 veces estos valores de IC50, respectivamente).

mente se produce en etapas tempranas o tardías de la exposición a la sustancia tóxica. Este efecto puede deberse a que en ocasiones la toxicidad provoca agrupaciones celulares ("clusters") que inducen a un mayor contacto con el electrodo y por lo tanto a un aumento adicional del ICN¹⁸. Estos tipos de cinética celular ante la exposición de tóxicos, también lo han mostrado compuestos como el arsénico^{22,18}. En lo referente al índice irritante de estos colirios, se debe decir que ambos presentan un IS catalogado como ligeramente irritante, tomando un valor de $4,65 \pm 1$ la cefazolina, y de $4,56 \pm 1$ la ceftazidima.

Glucopéptidos

En la figura 3, se puede observar el efecto de la vancomicina en los queratocitos estromales. Ésta muestra una toxicidad gradual en el tiempo, alcanzándose IC muy ba-

jos a tiempos de contacto cortos con las concentraciones más altas, no resultando tóxicas las concentraciones más bajas. Por otra parte el IS ha mostrado índices de irritación de $9,6 \pm 2$, catalogándose por tanto como una sustancia moderadamente irritante para el ojo.

Colirio de colistimetato de sodio

El colirio de colistina presenta una toxicidad a nivel celular muy importante a todas las concentraciones ensayadas. Dicha toxicidad probablemente sea debida al efecto tensioactivo de la misma, también responsable de su mecanismo de acción terapéutico, pues este es un antibiótico del grupo de las polimixinas que actúa uniéndose y alterando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana produciendo con ello la muerte celular²³. En la figura 4, se puede observar cómo tras el contacto con

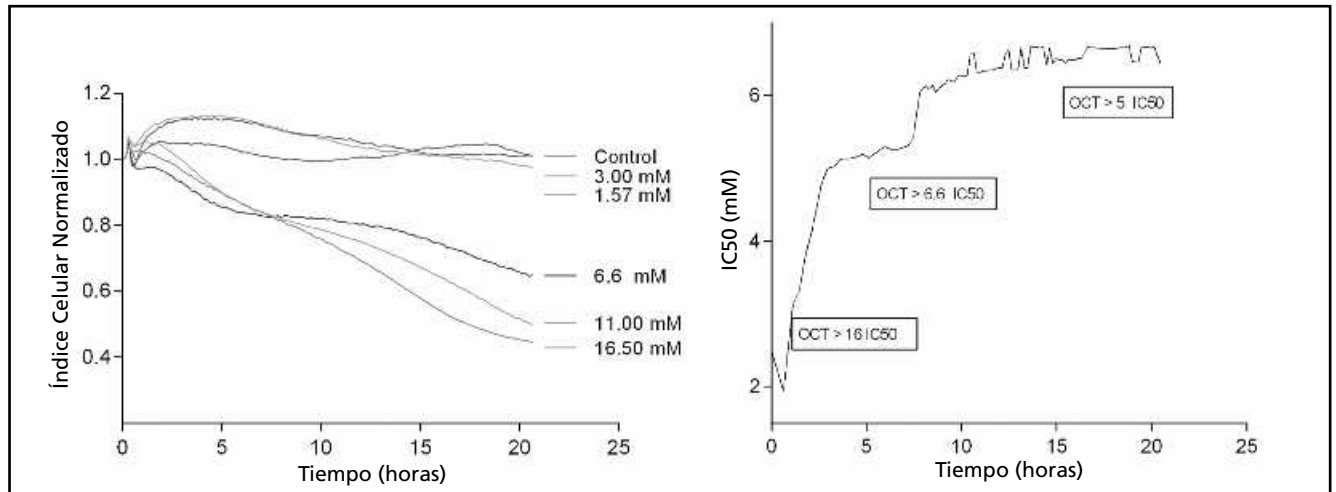


Figura 3. Cinética de citotoxicidad (izquierda) y evolución del IC50 en el tiempo (derecha) del colirio fortificado de vancomicina. La vancomicina, casi de manera instantánea provoca una importante muerte de celular durante las primeras tres horas de contacto, obteniendo valores de IC50 de 1.94 mM (OCT supera 16 veces este valor), sin embargo parece remitir ligeramente el potencial tóxico, incrementándose la IC50 hasta 6.45 mM a las 15 h (OCT supera los valores de IC50 5 veces)

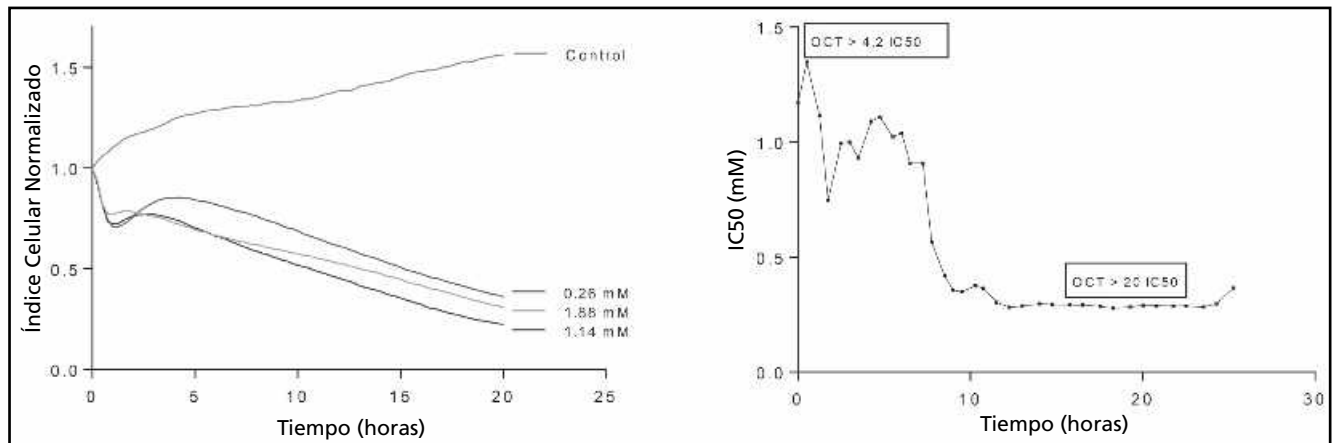


Figura 4. Cinética de citotoxicidad (izquierda) y evolución del IC50 en el tiempo (derecha) del colirio fortificado de colistina.

la colistina disuelta en el medio de cultivo, el compuesto muestra un IC50 de 2.43 mg/ml (OCT supera 4.23 veces la IC50), haciéndose con el tiempo todavía más tóxico, alcanzando IC50 de 0.48 mg/ml a las 10 horas del contacto (OCT supera 20 veces la IC50). En todas las concentraciones ensayadas el compuesto se muestra extremadamente tóxico, sin embargo el índice de irritación de este colirio ha sido nulo en el ensayo HET-CAM.

Colirio de imipenem-cilastatina

En la figura 5 se puede observar como en ninguna de las concentraciones ensayadas con imipenem se observa una disminución del ICN, provocando aumentos en el mismo con respecto al control. El colirio de imipenem presenta un amplio espectro de acción antibacteriana y de los resultados observados se puede señalar que su utilización no resultaría tóxica para las células estromales, llegando incluso a actuar como factor proliferante

de las mismas, por lo que supondría una alternativa segura de tratamiento. Por otra parte, el presente colirio ha mostrado valores nulos a nivel de irritación HET-CAM.

Ensayo de actividad mitocondrial WST-1

Con el fin de confirmar que los cambios en el ICN se deben a una disminución en la población de queratocitos, se ha realizado el ensayo WST-1. Como se puede apreciar en la figura 6, con respecto al resultado obtenido con el medio de cultivo (donde las células no están en contacto con antibióticos), existen cambios similares a los apreciados en las gráficas dinámicas de toxicidad. Así a tiempos iniciales se puede observar que los aminoglucosidos y especialmente la vancomicina, tienen una toxicidad importante. Por el contrario, las células en contacto con los betalactámicos presentan una viabilidad similar a las células control; esto probablemente se debe a que a tiempos de contacto cortos, las células se reor-

ganicen en *clusters* para protegerse frente a los tóxicos, aumentando por tanto el ICN pero no el número celular. El imipenem por el contrario, parece mostrar un efecto positivo sobre la proliferación de queratocitos, efectos ya observados en el ensayo RTCA.

Discusión y conclusión

Diversos autores han centraron sus investigaciones en la mejora de la regeneración corneal tras una agresión a esta superficie^{24,25} y en la sustitución de la córnea dañada por otra artificial²⁶, sin embargo, la investigación en este campo todavía no ha evolucionado lo suficiente como para trasladar resultados a la clínica. Por otro parte, es conocido que la falta de adherencia es una de las causas más importantes del fracaso terapéutico de los tratamien-

tos farmacológicos tópicos oculares, siendo los principales factores involucrados el malestar ocular (irritación) y la toxicidad que provoca lesiones corneales^{19,27,28}. Por todo ello, es necesario identificar a los compuestos oculares más tóxicos, y adecuar en lo posible la concentración que resulte eficaz y no perjudicial para la superficie ocular²⁹.

Los agentes causantes más frecuentes de las queratitis bacterianas, son en general los que se encuentran en la flora normal, cocos Gram positivos (*Estafilococos epidermidis*, *Estafilococos aureus*, *Streptococo pneumonie*) y Gram negativos (*Pseudomonas* y *enterobacterias*), que aunque son menos frecuentes, son muy agresivos y se presentan más en portadores de lentes de contacto e inmunodeprimidos⁴. Los valores de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) que establecen el punto de corte para cada microorganismo y antibiótico los esta-

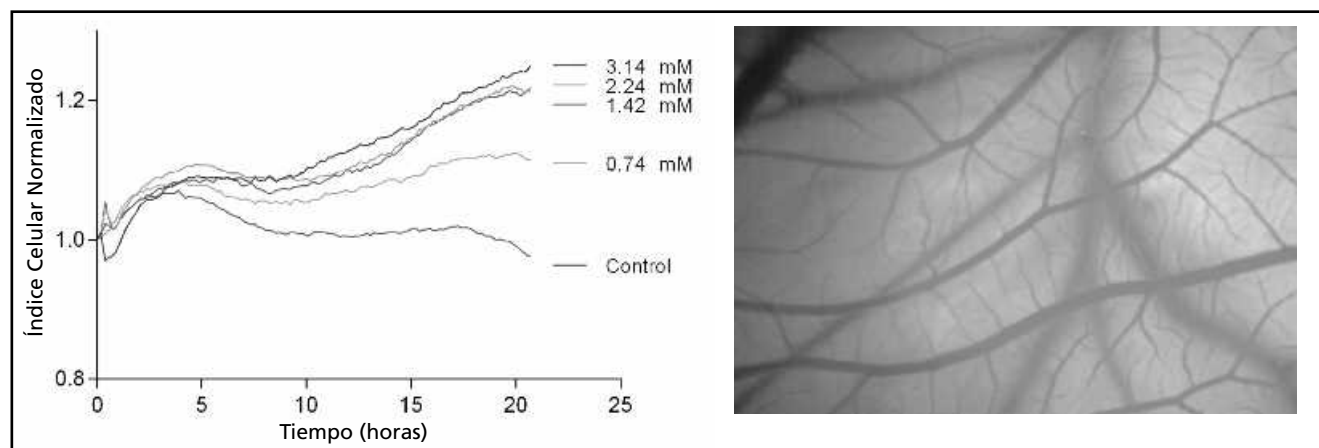


Figura 5. Cinética de citotoxicidad (izquierda) y aspecto de la CAM tras un contacto de 5 min con el colirio de imipenem.

Izquierda: La utilización del colirio de imipenem, no resultaría tóxica para las células estromales, llegando incluso a actuar como factor proliferante de las mismas, por lo que supondría una alternativa segura de tratamiento ante patógenos sensibles a dicho antibiótico. Ninguna de las concentraciones ensayadas se observa una disminución del ICN, provocando aumentos en el mismo con respecto al control.

Derecha: Imagen de la membrana corioalantoidea tras cinco minutos de contacto con el colirio de imipenem, donde no se aprecian daños apreciables en los vasos sanguíneos, lo que indica su nulo poder irritante a nivel ocular.

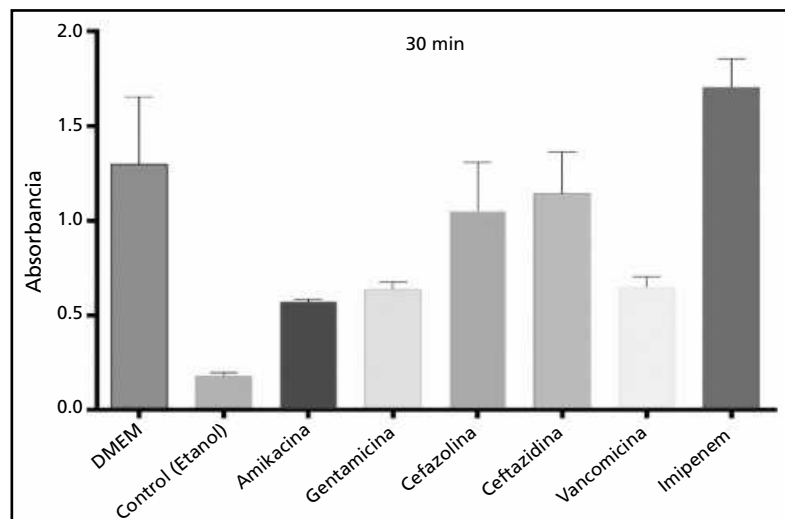


Figura 6. Resultados WST-1 de los colirios fortificados antibióticos tras 30 minutos de contacto con los queratocitos estromales.

blece el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST MIC breakpoints)³⁰. Estos puntos de corte *in vitro* han sido útiles en la predicción de eficacia clínica de los antibióticos cuando se administran sistémicamente, no siendo por tanto aplicables a la administración oftálmica, puesto que las concentraciones que se obtienen en los ojos son muy superiores a estas. Las concentraciones de los CAR se han establecido arbitrariamente desde el inicio de su utilización, sin realizar replanteamientos sobre si la misma, es la más adecuada.

El colirio de ceftazidima se utiliza principalmente para las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, situándose el punto de corte de la misma en 8 µg/ml³¹. En el caso del imipenem, el punto de corte para esta bacteria es de

4 µg/ml y la concentración de principio activo utilizada en terapéutica es diez veces inferior a la del colirio de ceftazidima, superándose aun así en ambos casos, miles de veces el cociente inhibitorio necesario para alcanzar la eficacia antimicrobiana. En los resultados obtenidos en el presente trabajo se ha demostrado que el colirio de imipenem, es el que ha mostrado menor toxicidad para las células estromales, probablemente por ser el CAR que menos concentración de principio activo contiene, situándolo de este modo y desde el punto de vista de la seguridad, como uno de los CAR con mayor atractivo para su formulación y utilización en queratitis que requieran CAR y que engloben microorganismos dentro espectro de acción del mismo (Tabla 2). Otros colirios po-

Tabla 2. Espectro de acción de los principales colirios antibioticos reforzados utilizados en la práctica clínica

	Vancomicina	Cefazolina	Ceftazidima	Gentamicina	Amikacina	Imipenem	Colistina
GRAM POSITIVOS	Streptococcosp. (Grupos A,B,C,G)	+	+	+		+	
	Strept. pneumoniae	+	+	±		+	
	Streptococcus viridans	+	+	±		+	
	Enterococcus faecalis	±				+	
	Enterococcus faecium	±				±	
	S. aureus MSSA	+	+	±	+	+	+
	S.aureus MRSA	+					
	C. epidermidis	+	±	±	±	+	+
	Corynebacterium jeikeium	+					
	Listeria monocytogenes	+					
GRAM NEGATIVOS	Neisseria gonorrhoeae		+	±		+	
	Neisseria meningitidis			±		+	
	Moraxella catarrhalis		±	+	+	+	+
	Haemophilus influenzae		+	+	+	+	+
	E.Coli		+	+	+	+	+
	Klebsiella		+	+	+	+	+
	Enterobacter spp			+	+	+	+
	Serratia spp			+	+	+	+
	Salmonell spp			+			+
	Shigella spp			+	+	+	+
	Proteus mirabilis		+	+			+
	Proteus vulgaris			+	+	+	+
	Providencia spp			+			+
	Morganella spp			+			+
	Pseudomona aeruginosa			+	+	+	+
Legionella spp						+	
ANAEROBIOS	Actinomyces	+				+	
	Bacteroides fragilis					+	
	Clostridium difficile	+				+	
	Clostridium no difficile	+		+		+	
	Peptostreptococcus			+		+	

(+): Activo (±): Variable (): No activo

tencialmente utilizables en el tratamiento de la queratitis por *Pseudomona aereginosa*, son los aminoglucosidos y la colistina, sin embargo, estos muestran una toxicidad *in vitro* importante que podría llegar a limitar su utilización. Por otra parte la utilización de vancomicina en el tratamiento de queratitis por sospecha de Gram positivos, podría remplazarse por la utilización de colirios como la cefazolina 50 mg/ml, una alternativa menos tóxica a tiempos de contacto cortos^{32,33,34}.

Debe tenerse en cuenta que, en la actualidad, conocer la eficacia de los diferentes CAR y pautas de administración de los mismos, es una tarea complicada, y de momento sin resolver debido a que existen pocos estudios controlados con los mismos. En la actualidad, no se encuentran datos concluyentes que nos permitan considerar a un CAR más eficaz que otro^{35,36}, y por tanto el presente estudio podrían orientar hacia la utilización de los menos tóxicos. Una de las líneas de investigación por explorar es poder conseguir plataformas de administración que contengan las mínimas concentraciones de antibiótico eficaces durante el mayor tiempo posible en la superficie ocular³⁷, o incluir excipientes como ciclodextrinas que logren disminuir la toxicidad de ciertos principios activos^{38,39}, y de este modo optimizar la terapéutica en el campo de la patología infecciosa ocular.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que cada uno de los compuestos estudiados presenta unas características cinéticas de toxicidad que dependen de la concentración, tiempo de exposición y probablemente del mecanismo de acción tóxico de cada compuesto, quedando este último punto abierto para futuras investigaciones. También sería necesario contemplar que otros tipos de condicionantes galénicos como el paso del principio activo a través de la córnea, la influencia de conservantes en la toxicidad ocular, el grado de ionización del fármaco o la fijación del fármaco a las proteínas de las lágrimas^{12,40}. Se plantea por tanto, un nuevo escenario multidisciplinar por explorar, tanto a nivel galénico, con la colaboración de universidades e institutos de investigación sanitaria en donde se profundice en la formulación de colirios antiinfecciosos con alta permanencia corneal que puedan incorporar concentraciones no tóxicas de medicamentos, como a nivel de investigación pre-clínica y clínica en la que se pueda estudiar la eficacia de los mismos mediante la futura realización de estudios multicéntricos.

Hasta que no se avance más en el establecimiento de dosis efectivas de antibióticos a nivel tópico corneal que permitan disminuir las concentraciones de los CAR elaborados en los Servicios de Farmacia, debemos priorizar la utilización de los más seguros teniendo en cuenta que todos los CAR ensayados, excepto la vancomicina e imipenem, han mostrado citotoxicidad con efecto concentración y tiempo dependiente, siendo las concentraciones más altas y los tiempos más prolongados, los que provocan un descenso más pronunciado en la población

de queratocitos. La vancomicina muestra un importante efecto citotóxico inicial que revierte con el transcurso del tiempo y el imipenem se muestra como un compuesto no tóxico para las células estromales.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por parte de los autores del presente trabajo.

Agradecimientos

Fundación Española de Farmacia Hospitalaria y Fundación Mutua Madrileña.

Bibliografía

1. Menéndez de Lucas JA, Morcillo Laiz R. Medical and legal issues related to the drugs currently used in the treatment of Age-Related Macular Degeneration (ARMD). *Arch Soc Esp Oftalmol*. julio de 2006;81(7):359-62.
2. García Salom P, Alonso Herreros JM. El real decreto de medicamentos en situaciones especiales y la farmacotecnia hospitalaria. *Farm Hosp*. mayo de 2010;34(3):103-5.
3. Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. 1ª ed. Ediciones Díaz de Santos; 2003.
4. Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Friedlaender MH. *Clinical Applications of Antibiotics and Anti-Inflammatory Drugs in Ophthalmology*. 1ª ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
5. José A. Zumieta Santamaría, Miren Gotzone Barbarías Salinas, Juan San Cristóbal Epalza. *Manual de urgencias de oftalmología*. 1ª ed. Alcon. 2012.
6. Fernández-Ferreiro A, Gonzalez Barcia M. *Farmacoterapia ocular*. En: Jose Luis Poveda. *Manual para el residente de primer año de farmacia hospitalaria*. 1ª ed. Madrid:Edimsa. 2014. p. 229-249.
7. Bremond-Gignac, Bremond-Gignac, F. Chiambaretta, S. Milazzo. *A European Perspective on Topical Ophthalmic Antibiotics: Current and Evolving Options*. *Ophthalmol Eye Dis*. 2011; 3:29-43.
8. Chiquet C, Romanet J-P. Prescrire les collyres fortifiés. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30(4):423-30.
9. Hsu HY, Nacke R, Song JC, Yoo SH, Alfonso EC, Israel HA. Community opinions in the management of corneal ulcers and ophthalmic antibiotics: a survey of 4 states. *Eye Contact Lens*. 2010;36(4):195-200.
10. Ayaki M, Iwasawa A, Niwano Y. *In vitro* assessment of the cytotoxicity of six topical antibiotics to four cultured ocular surface cell lines. *Biocontrol Sci*. 2012;17(2):93-9.
11. EURL ECVAM progress report on the development, validation and regulatory acceptance of alternative methods (2010-2013) [Internet]. [citado 6 de octubre de 2013]. Recuperado a partir de: http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam/eurl-ecvam-releases-2013-progress-report-development-validation-regulatory-acceptance-alternative-methods/at_multi_download/file?name=EURL_ECVAM_progress_report_cosmetics_2013.pdf
12. Bartlett JD. *Clinical Ocular Pharmacology*. 5ª ed. Elsevier; 2013.
13. Ramke M, Lam E, Meyer M, Knipper A, Heim A. Porcine corneal cell culture models for studying epidemic keratoconjunctivitis. *Mol Vis*. 2013;19:614-22.
14. Boyd JM, Huang L, Xie L, Moe B, Gabos S, Li X-F. A cell-microelectronic sensing technique for profiling cytotoxicity of chemicals. *Anal Chim Acta*. 2008;615(1):80-7.
15. Atienza JM, Zhu J, Wang X, Xu X, Abassi Y. Dynamic Monitoring of Cell Adhesion and Spreading on Microelectronic Sensor Arrays. *J Biomol Screen*. 2005;10(8):795-805.

16. Halle W. The Registry of Cytotoxicity: toxicity testing in cell cultures to predict acute toxicity (LD50) and to reduce testing in animals. *Altern Lab Anim ATLA*. 2003;31(2):89-198.
17. Otero-González L, Sierra-Alvarez R, Boitano S, Field JA. Application and validation of an impedance-based real time cell analyzer to measure the toxicity of nanoparticles impacting human bronchial epithelial cells. *Environ Sci Technol*. 2012;46(18):10271-8.
18. Xing JZ, Zhu L, Jackson JA, Gabos S, Sun X-J, Wang X-B, et al. Dynamic monitoring of cytotoxicity on microelectronic sensors. *Chem Res Toxicol*. 2005;18(2):154-61.
19. Fernández-Ferreiro A, Santiago-Varela M, Gil-Martínez M, Parada TG-C, Pardo M, González-Barcia M, et al. Ocular safety comparison of non-steroidal anti-inflammatory eye drops used in pseudophakic cystoid macular edema prevention. *Int J Pharm*. 2015;495(2):680-91.
20. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil Martínez M, Blanco Mendez J, Lamas Díaz MJ, Otero Espinar FJ. Analysis of ocular toxicity of fluconazole and voriconazole eyedrops using HET-CAM. *Farm Hosp*. 2014;38(4):300-4.
21. Campos M, Szerenyi K, Lee M, McDonnell JM, Lopez PF, McDonnell PJ. Keratocyte loss after corneal deepithelialization in primates and rabbits. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(2):254-60.
22. Ke N, Xi B, Ye P, Xu W, Zheng M, Mao L, et al. Screening and identification of small molecule compounds perturbing mitosis using time-dependent cellular response profiles. *Anal Chem*. 2010;82(15):6495-503.
23. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27.
24. Bermudez MA, Sendon-Lago J, Eiro N, Treviño M, Gonzalez F, Yebra-Pimentel E, et al. Corneal epithelial wound healing and bactericidal effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 22;56(2):983-92
25. Ksander BR, Kolovou PE, Wilson BJ, Saab KR, Guo Q, Ma J, et al. ABCB5 is a limbal stem cell gene required for corneal development and repair. *Nature*. 2014. 17;511(7509):353-7
26. Kilic C, Girotti A, Rodriguez-Cabello JC, Hasirci V. A collagen-based corneal stroma substitute with micro-designed architecture. *Biomater Sci*. 2014;2(3):318-29.
27. Sleath B, Blalock S, Covert D, Stone JL, Skinner AC, Muir K, et al. The relationship between glaucoma medication adherence, eye drop technique, and visual field defect severity. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2398-402.
28. Castel OC, Keinan-Boker L, Geyer O, Milman U, Karkabi K. Factors associated with adherence to glaucoma pharmacotherapy in the primary care setting. *Fam Pract*. 2014; 31(4):453-61.
29. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M. Optimization Ophthalmic Topical Antifungal Treatment. *Fungal Genomics Biol*. 2015; 5 (2)
30. Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 19(2):141-60.
31. Haas W, Pillar CM, Torres M, Morris TW, Sahm DF. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):567-74.
32. Lin CP, Boehnke M. Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. *Cornea*. 2000;19(2):204-6.
33. Sandboe FD, Medin W, Bjerknes R. Toxicity of vancomycin on corneal endothelium in rabbits. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998; 76(6): 675-8.
34. Garcia-Ferrer FJ, Pepose JS, Murray PR, Glaser SR, Lass JH, Green WR. Antimicrobial efficacy and corneal endothelial toxicity of DexSol corneal storage medium supplemented with vancomycin. *Ophthalmology*. 1991;98(6):863-9.
35. Fernández-Ferreiro A, Gonzalez-Barcia M, Gil-Martinez M, Alba Dominguez J, Otero Espinar FJ. Use of fortified eye drops on eye infections. *Eur J Clin Pharm*. 2014;16(4).
36. Chiang C-C, Lin J-M, Chen W-L, Chiu Y-T, Tsai Y-Y. Comparison of topical fixed-combination fortified vancomycin-amikacin (VA solution) to conventional separate therapy in the treatment of bacterial corneal ulcer. *Eye Lond Engl*. 2009;23(2):294-8.
37. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil-Martínez M, Vieites-Prado A, Lema I, Argibay B, et al. *In vitro* and in vivo ocular safety and eye surface permanence determination by direct and Magnetic Resonance Imaging of ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and kappa-carrageenan. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 94:342-51.
38. Fernández-Ferreiro A, Fernández Bargiela N, Varela MS, Martínez MG, Pardo M, Piñeiro Ces A, et al. Cyclodextrin-polysaccharide-based, in situ-gelled system for ocular antifungal delivery. *Beilstein J Org Chem*. 2014;10:2903-11.
39. Fernández-Ferreiro A. Manejo, seguridad y optimización de las formulaciones tópicas oftálmicas en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela; 2015.
40. Khoh-Reiter S, Jessen BA. Evaluation of the cytotoxic effects of ophthalmic solutions containing benzalkonium chloride on corneal epithelium using an organotypic 3-D model. *BMC Ophthalmol*. 2009;9(1):5.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Santolaya-Perrín R, Jiménez-Díaz G, Galán-Ramos N, Moreno Carvajal MT, Rodríguez-Camacho JM, Sierra-Sánchez JF, et al. A randomised controlled trial on the efficacy of a multidisciplinary health care team on morbidity and mortality of elderly patients attending the Emergency Department. Study design and preliminary results. Farm Hosp. 2016;40(5):371-384.
- Santolaya-Perrín R, Jiménez-Díaz G, Galán-Ramos N, Moreno Carvajal MT, Rodríguez-Camacho JM, Sierra-Sánchez JF, et al. Ensayo clínico aleatorizado sobre la eficacia de un equipo multidisciplinar en la morbimortalidad de pacientes ancianos atendidos en un servicio de urgencias. Diseño y resultados preliminares. Farm Hosp. 2016;40(5):371-384.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

A randomised controlled trial on the efficacy of a multidisciplinary health care team on morbidity and mortality of elderly patients attending the Emergency Department. Study design and preliminary results

Ensayo clínico aleatorizado sobre la eficacia de un equipo multidisciplinar en la morbimortalidad de pacientes ancianos atendidos en un servicio de urgencias. Diseño y resultados preliminares

Rosario Santolaya-Perrín¹, Gregorio Jiménez-Díaz², Nuria Galán-Ramos³, María Teresa Moreno Carvajal⁴, Juan Manuel Rodríguez-Camacho⁵, Jesús Francisco Sierra-Sánchez⁴, Juan Arévalo-Serrano⁶ and Beatriz Calderón-Hernanz⁵

¹Hospital Pharmacy Department. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. ²Emergency Department. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. ³Hospital Pharmacy Department. Hospital Manacor. ⁴Hospital Pharmacy Department. Hospital de Jerez. ⁵Hospital Pharmacy Department. Hospital Son Llàtzer. ⁶Internal Medicine Department. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Spain.

Abstract

Objective: To estimate the prevalence of potentially inadequate drug prescriptions in elderly patients who attend the Emergency Department.

Design: A multicentre randomized clinical trial. Patients over 65 years of age attending the Emergency Department are randomized to the control arm or the intervention arm. In the intervention arm, the pharmacist will review the chronic medication of patients and identify any potentially inadequate prescriptions, according to the STOPP-START criteria. The cases are discussed with the Emergency Specialist and, if considered adequate, a recommendation to modify the treatment is sent to the Primary Care Physician. The control arm will receive the standard of care, not including a systematic review of the adequacy to the STOPP-START criteria. This article presents preliminary outcomes regarding the prevalence of potentially inadequate prescriptions.

Outcomes: Four hospitals participated in the study, and 665 patients were included (342 in the control arm and 305

Resumen

Objetivo: Estimar la prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes mayores que acuden a urgencias

Diseño: Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado. Los pacientes mayores de 65 años que acuden a urgencias son asignados al grupo control o al de intervención. En el grupo de intervención, el farmacéutico revisa la medicación crónica de los pacientes e identifica aquellas prescripciones potencialmente inapropiadas de acuerdo a los criterios STOPP START. Los casos se discuten con el médico de urgencias y, cuando se considera indicado, se envía una recomendación al médico de atención primaria para que modifique el tratamiento. El grupo control recibe los cuidados habituales, que no incluyen una evaluación sistemática de la adecuación a los criterios STOPP START. En este artículo se presentan resultados preliminares respecto a la prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas.

Resultados: En el estudio han participado cuatro centros y se han incluido 665 pacientes (342 en el grupo control y 305 en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariariosario.santolaya@salud.madrid.org (Rosario Santolaya Perrín).

Recibido el 30 de enero de 2016; aceptado el 12 de abril de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10465



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.

in the intervention arm). The mean age in the control arm was 78.2 years vs. 78.99 in the intervention arm. The total number of medications received by patients at the time of inclusion was 3275. Of these, 9.3% (CI 95%: 8.3-10.4) were considered potentially inadequate prescriptions according to the STOPP criteria. On the other hand, 81.1% (CI 95%: 76.8-85.4) of the patients evaluated presented potentially inadequate prescriptions.

Conclusion: This study has detected a high prevalence of potentially inadequate prescriptions in elderly patients attending the Emergency Department.

KEYWORDS

Clinical pharmacist; Emergency Department; Continuity of care; Inadequate prescription; Elderly people

Farm Hosp. 2016;40(5):371-384

Contribution of this study to scientific literature

This study was designed in order to assess the efficacy, in terms of morbimortality, of the implementation of multidisciplinary teams in order to reduce the number of inadequate prescriptions in elderly persons. The high prevalence of inadequate prescriptions for these patients is widely known, as well as the clinical and economic problem entailed by this. Therefore, it is interesting to design strategies to reduce them. This study presents a team model which includes Emergency Specialists, Pharmacists, and Primary Care Physicians. This is an innovative strategy, and therefore requires an accurate assessment of its clinical utility.

The first step for developing this project is to determine the prevalence of this problem in the Emergency Departments, which is an aspect dealt with in this article. Besides, the qualitative analysis of these inadequate prescriptions will allow to prioritize targets of action, in order to have an intervention on the most prevalent problems.

Introduction

Pharmaceutical care in the Emergency Department is a clinical activity that has become increasingly important^{1,2}. Numerous studies have been published, at a national and international level, showing the high prevalence of drug-related problems in patients managed at the Emergency Department, and the ability of the Pharmacist to prevent and correct them, working in collaboration with the multidisciplinary teams.

In this context, one of the better established activities is the review of the chronic treatment that the patient is receiving⁶⁻⁹. Drug-related problems (DRP) are the cause of a major proportion of hospital admissions^{10,11}. Their identification is necessary in order to treat the acute episode presented by the patient. Moreover, obtaining a

el de intervención). La edad media en el grupo control ha sido de 78,2 años frente a 78,99 en el grupo de intervención. El número total de medicamentos que recibían los pacientes en el momento de la inclusión fue de 3.243. De estos, el 9,3% (IC 95%: 8,3-10,4) fueron considerados prescripciones potencialmente inapropiadas de tipo STOPP. Por otro lado, el 81,1% (IC 95%: 76,8-85,4) de los pacientes evaluados presentaron prescripciones potencialmente inapropiadas.

Conclusiones: En el estudio se ha detectado una alta prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes mayores que acuden a urgencias.

PALABRAS CLAVE

Farmacéutico clínico; Urgencias; Continuidad asistencial; Prescripción inadecuada; Personas mayores

Farm Hosp. 2016;40(5):371-384

list of chronic medication is part of the Medication Reconciliation Process, which is necessary in order to adapt the chronic therapy received by the patient to the new clinical situation presented at hospital.

Elderly persons are one of the populations more likely to present problems related with medication at Emergency Departments. This fact has been acknowledged by the American Geriatric Society and The American College of Emergency Physicians, that recommends the inclusion of a Pharmacist in the teams managing these patients¹². This population will often present associated comorbidities, and receive many medications. It has been estimated that 6-30% of admissions of elderly persons are due to problems related with medications, and that a major proportion is due to potentially inadequate prescriptions (PIPs)¹³.

A number of explicit criteria have been developed to identify PIP. Beers Criteria have been the most widely mentioned in international geriatric literature, but their drawback is that they include a high proportion of drugs not marketed in Europe¹⁴. The STOPP-START criteria have been introduced more recently, and their clinical development has been conducted by the European Union Geriatric Medicine Society¹⁵. This is a tool that identifies potentially inadequate medication (STOPP criteria) as well as potential omissions of medications (START criteria). STOPP-START criteria have been more strongly associated with the development of adverse reactions than Beers criteria¹⁶. Therefore, in recent years the STOPP-START criteria have been positioned as the method for PIP detection in our setting.

The primary objective of this article is to determine the prevalence of PIPs, as defined by the STOPP-START criteria, in patients managed at the observation area of the Emergency Department. A multidisciplinary program will be generated in order to promote adherence to these criteria. The impact of this program on the reduction of visits to the Emergency Department and hospitalizations will be the object of a subsequent publication.

Methods

The study was a multicenter randomized and controlled clinical trial on >65-year-old patients who attended the Emergency Departments of the centres involved, and were managed at the observation areas. To be included, patients should be receiving at least one drug in the outpatient setting for one chronic condition, defined as any condition lasting over six months. The exclusion criteria were the following:

- Patients managed by the Psychiatry Unit at the Emergency Department.
- Patients in follow-up for palliative care.
- Situations making communication impossible: patients without caregiver and with cognitive deterioration, language difficulties regardless of the assistance of a translator.
- No written source of information available about the chronic treatment of the patient (report by the nursing / retirement home, hospital discharge report from the past year, or Primary Care report), except in those cases in which the treatment received by the patient could be physically confirmed.
- Follow-up of chronic conditions conducted in a private medical center.
- Patients who did not sign the Informed Consent Form in order to take part in the study.

Patients were randomly assigned to the control arm and the intervention arm.

The intervention consisted in the implementation of an interprofessional collaboration program between Hospital Pharmacists, Emergency physicians and Primary Care Physicians. The Pharmacist reviewed the treatment previous to the visit of the patient to the Emergency Department, assessing its adequacy to the STOPP-START criteria¹⁵. PIPs were identified according to these criteria, and this was communicated to the Emergency Physician

involved in the study. If the visit to the Emergency Department was related with the PIP, the emergency physician, could modified the patient's chronic treatment in the Emergency Discharge Report. In case the PIP was not corrected in the Emergency Report, the Primary Care Physician was informed once the patient had been discharged, with a recommendation to re-evaluate the treatment and follow the recommendations. Each participant centre determined its protocol of communication with Primary Care. The protocol was approved by the management of each centre (Table 1).

During this analysis of chronic treatment, any DRPs not included within the STOPP-START criteria, could be detected. DRPs were classified according to the 3rd Granada Consensus¹⁷. A plan to resolve these DRPs was also recommended using the same protocol of communication. DRPs were recorded as co-variables.

The control arm received standard medical and pharmaceutical care. A medication list was also obtained, but there was no systematic analysis for detection of PIPs according to the STOPP-START criteria.

The primary end point was the composite of visits to the Emergency Department and all cause hospital admissions 12 months after the intervention. This variable must also be measured at 3 and 6 months. This article presents the outcomes of a secondary variable defined in the project: patients with PIPs.

In order to estimate the sample size, it was assumed that, by eliminating PIPs, there would be an absolute reduction of 18% in the visits to the Emergency Department and urgent hospital admissions, and that 60% of the recommendations made by the pharmacists to the physician would translate into corrections of PIPs. By applying this reduction, it was estimated with a 95% level of confidence, an observational method accuracy of 5%, and an 80% statistical potency, that 555 patients were necessary. Assuming 20% of losses, the estimated sample size in order to conduct the study was of 666 patients.

Table 1. Models of communication between the hospital and primary care

Centre	Protocol for communication
1	Communication with PCP is conducted through institutional e-mail, sent twice per patient (the first e-mail will be coded in order to protect patient identity). The therapeutic recommendation is sometimes specified in the Discharge Report provided to the patient.
2	Information to health centres through institutional e-mails sent to the Heads of each Clinical Unit. Recommendations to the PC Pharmacist are sent by institutional e-mail and, subsequently, these are sent to the managers of the Primary Care Centres using the model for sending recommendations. The managers will send recommendations to PCPs for their consideration.
3	The therapeutic recommendation, signed by the Pharmacist and the Emergency Specialist, is specified in the shared electronic clinical record. When opening the clinical record, the PCP will necessarily see this recommendation, and an icon will indicate that this is a patient included in the study. The patient is given an appointment by the Emergency Department for follow-up at discharge by PCP.
4	The therapeutic recommendation is specified in the electronic clinical record shared by Primary Care and Specialized Care. The recommendation is also sent by email to the PCP managing the patient.

PCP: Primary Care Physician; PC: Primary Care.

Patients were randomly assigned to the control arm and the intervention arm. There was complete randomization by hospital and by intervention arm. The coordinating centre generated a table of random numbers for each centre, and was in charge of safe-keeping the randomization list for each centre. Researchers received closed envelopes. Patient selection was consecutive. The researcher opened the randomization envelope only after the patient had signed the Informed Consent Form.

Statistical analysis

The analysis of variables was conducted using the Chi-Square Test for categorical variables, Student's t Test for continuous variables that followed a normal distribution, and Mann-Whitney's U Test for those variables that did not follow the normal distribution. The mean and its typical deviation were estimated, as well as the median and its interquartile range, or the absolute and relative frequencies, as relevant.

For the statistical analysis of data, the SPSS statistical package version 18.0 was used (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). $P < 0.05$ values were considered significant.

Once the study has been completed, the primary variable will be analyzed. The Poisson Regression Model will be used. The model will include the influence of other variables: acceptance or not of the intervention, presence of PIPs according to the STOPP-START criteria, Charlson Comorbidity Index, gender, age, patient living or not in a nursing home, number of medications, research centre, method of communication with Primary Care, and presence of DRPs. The analysis will be conducted by Intention to Treat.

For the Mortality variable, a Cox Regression Method will be used, and the influence of other variables will be studied in the same way as in the primary variable.

Ethical aspects

This study was approved by the Ethics and Clinical Research Committee of the Coordinating Centre, and it

has received approval by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

Patients included in the study received oral and written information, and signed the Informed Consent Form in case they accepted to participate.

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

Outcomes

The study is currently conducted in four centres, and the inclusion period has been completed. In total, 666 patients have been included; one of them was excluded before conducting the intervention, because he had already been previously included. Out of the remaining 665 patients, 342 patients were randomly assigned to the control arm, and 323 to the intervention arm. The characteristics of the patients included are detailed in table 2.

For estimating the prevalence of PIPs, only those patients in the intervention arm have been considered, according to what was defined in the protocol.

In total, this group presented 3243 drug prescriptions; out of these, 303 (9.3%; CI 95%: 8.3-10.4) were STOPP-type PIPs. 278 medications that patients were not receiving and should be initiated according to START criteria were identified, which represents an 8.6% (CI 95%: 7.6-9.5) of all the prescriptions analyzed.

Regarding the number of patients who presented PIPs, 262 of the 323 patients assigned to the intervention arm presented some type of PIP, which represents a prevalence of 81.1%. (CI 95%: 76.8-85.4). The majority of PIPs were of the STOPP type.

The description of the most frequent types of PIPs is detailed in tables 3 and 4. The majority of STOPP-type PIPs consisted in the inadequate use of benzodiazepines, followed by the use of antiaggregant drugs. The molecules more frequently involved in STOPP-type PIPs are described in table 5. Regarding START-type PIPs, the

Table 2. Characteristics of patients included

Characteristics	Control arm	Intervention arm	P
Gender:			0.614
Female	183 (53.5%)	166 (51.6%)	
Male	159 (46.5%)	156 (48.4%)	
Age: mean (SD)	78.2 (7.82)	78.99 (7.59)	0.129
Origin:			0.445
Own home	327 (95.6%)	313 (97.5%)	
Socio-sanitary centre	13 (3.8%)	7 (2.2%)	
Charlson adjusted by age: mean (SD)	2.85 (2.3)	3.05 (2.15)	0.077
Number of medications: median, (IQR)	8 (5)	9 (6)	0.008
Patients admitted	148 (43.3%)	169 (52.5%)	0.018

SD: Standard Deviation; IQR: Interquartile Range.

Table 3. Description of the most prevalent STOPP-type potentially inadequate prescriptions

STOPP criteria	No. of PIPs	%
Use of benzodiazepines during more than 4 weeks	111	36.63
Prescription of two drugs of the same class	25	8.25
ASA for chronic treatment at doses >160mg /day	24	7.92
ACE inhibitors or ARA-II in patients with hyperkalemia	15	4.95
Prescription without an evidence-based indication	10	3.30
Opioids prescribed without laxative	9	2.97
Thiazide diuretics with hypokalemia, hyponatremia, significant hypocalcemia, or a past history of gout	6	1.98
Long-term sulfonylureas for Diabetes Mellitus II	6	1.98
Loop diuretics for hypertension in patients with urinary incontinence	5	1.65
NSAIDs in combination with oral anticoagulants	5	1.65
Digoxin for chronic treatment at doses >125 mcg/day with eGFR < 30 ml/min/1.73 m ²	5	1.65
NSAIDs with eGFR < 50 ml/min/1.73 m ²	5	1.65
NSAIDs or colchicine at long term (> 3 months) for the chronic treatment of gout	5	1.65
Z-hypnotics and risk of falls	5	1.65

PIP: Potentially Inadequate Prescription

Table 4. Description of the most prevalent START-type inadequate prescriptions

START criteria	No. of PIPs	%
Pneumococcal vaccine according to the local protocol	134	48.20
Statins with well-documented history of coronary, cerebral, or peripheral vascular disease	26	9.35
Annual flu vaccination	24	8.63
ACEs for systolic heart failure and/or ischemic cardiopathy	16	5.76
Laxatives for patients taking opioids regularly	14	5.04
Calcium and vitamin D supplements for patients with known osteoporosis and/or previous fractures due to fragility and/or bone mineral density with T <2.5 at multiple points	9	3.24
Vitamin D supplements for elderly patients who do not leave their home, suffer falls or have osteopenia	9	3.24
Antiaggregants with well-documented history of coronary, cerebral, or peripheral vascular disease	7	2.52
ACE inhibitors for CHF or well-documented coronary arterial disease	7	2.52
Beta-blockers for ischemic cardiopathy	5	1.80
Inhaled beta-2 agonist or antimuscarinics (e.g. ipratropium, tiotropium) prescribed for mild to moderate asthma or COPD	5	1.80

PIP: Potentially Inadequate Prescription

most frequent was lack of compliance with anti pneumococcal vaccination.

Discussion

Patients over the age of 65 years are pluripathological patients who often transit across health care levels. Therefore, different strategies are being developed with the aim to facilitate an adequate continuity of care¹⁸. Our program of collaboration between Emergency Specialists, Pharmacists, and Primary Care Physicians, for the management of medication in elderly patients, is an interesting initiative, because these patients will visit frequently the Emergency Units. The outcomes of this

study will allow to assess if these teams are able to improve the morbimortality of patients through a reduction in PIPs.

Pharmaceutical care in Emergency Departments is becoming an increasingly established practice, but there are few studies to measure its impact on clinical variables, and few studies focus on interventions over chronic treatments targeted at Primary Care Physicians. Okere and col¹⁹ conducted a study with similar characteristics, and were not able to demonstrate a reduction in visits to the Hospital Emergency Departments, though there was a reduction in urgent patient care. This study was conducted in another healthcare system, and therefore its outcomes might not be comparable. Moreover, Gorgas

Table 5. Molecules most frequently involved in STOPP-type inadequate prescriptions

Molecule	Frequency	% out of total STOPP-PIPs
Lorazepam	47	15.51
ASA	27	8.91
Bromazepam	21	6.93
Lormetazepam	14	4.62
Furosemide	11	3.63
Alprazolam	9	2.97
Digoxin	9	2.97
Enalapril (alone or in combination)	8	2.64
Zolpidem	8	2.64
Omeprazole	7	2.31
Clonazepam	6	1.98
Diazepam (alone or in combination)	6	1.98
Metamizole	6	1.98
Clorazepate	5	1.65
Colchicine (alone or in combination)	5	1.65
Diltiazem	4	1.32
Glicazide	4	1.32
Bisoprolol	3	0.99
Budesonide	3	0.99
Buprenorphine	3	0.99

and col²⁰ evaluated the efficacy of an inter-level Pharmaceutical Care Program, with participation by Hospital, Primary Care and Community Pharmacists. Patients who were admitted to hospital were selected. These authors did not find any significant differences in re-admissions. As far as we know, no study has been published involving the coordination of the Hospital Pharmacist, the Emergency Physician and the Primary Care Physician. Outcomes will allow to assess the interest of developing this type of programs over other pharmaceutical care initiatives which have already demonstrated its utility.

So far, the period of inclusion in the study has been completed, which allows to evaluate the prevalence of PIPs in those patients included. The result achieved was 81.1% of patients, which is superior to that mentioned by other authors that have studied patients with a similar complexity index, and have found frequencies between 35.9% and 61.3%²¹⁻²³. However, it is lower than the one mentioned by Delgado and col²⁴, who analyzed drug-related problems and PIPs in elderly patients, and found that 29% of the prescriptions analyzed were PIPs according to the STOPP criteria analyzed, vs. the 9.3% found in our study. A possible explanation could be that

their study included patients with higher complexity, with many of them living in nursing homes.

Regarding the qualitative analysis of PIPs, the majority are of the same type. Thus, 36.6% consist in the excessive use of benzodiazepines, and 7.9% consist in high doses of acetylsalicylic acid. Other authors have found similar data regarding inadequate use of benzodiazepines²². This is interesting, because the risk of falls and hospital admissions in elderly patients who use benzodiazepines has been well documented^{25,26}; therefore, based on these data, the design of educational strategies targeted to prescribing physicians and patients in order to reduce their use could become a priority.

Regarding START criteria, the higher number of PIPs is due to the lack of anti pneumococcal vaccination according to the local protocol; but this could be due to the recent launch of the conjugated vaccine at the time of patient inclusion, and a reduction over time is expected. Another finding was the high frequency of the lack of use of statins in patients with vascular disease, as well as of ACE inhibitors in patients with heart failure. These results are similar to those reported by other authors^{22,23}.

Our study presents limitations. This is a study which requires a great level of coordination with Primary Care, and this can vary in the different participating centres. In order to minimize its influence, the centres involved were required to send to the coordinating centre a protocol for communication with Primary Care approved in the centre. Randomization was stratified by centre; and the method of communication and level of acceptance of the interventions conducted will be entered into the statistical analysis.

Finally, it is worth mentioning that the study of these differences in communication between levels of care could be of great interest. In some centres, communication has been based in the use of computer tools. The development of these tools is necessary, but it does not assure that the physician responsible of the next level of care reads the recommendation. Some centres add an extra communication by e-mail, as a form of alert, to these computer media. Finally, one centre has incorporated the profile of Health Centre Manager, instead of using direct communication between professionals. The analysis of the differences in outcomes between centres can be useful in order to decide which Continuity of Care Procedure presents a higher utility. The ideal coordination model has not been determined, and the outcomes of this study can provide data to define it.

Relación de investigadores participantes

- Rosario Santolaya Perrín. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Gregorio Jiménez Díaz. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Erza Honan Roiz Andino. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

- Juan Arévalo Serrano. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Ana Ginés Palomares. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Isabel Sánchez Navarro. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Silvia García Ramos. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Nuria Galán Ramos. Servicio de Farmacia. Hospital de Manacor.
- Pere Serra Simó. Servicio de Urgencias. Hospital de Manacor
- Juan Manuel Rodríguez. Servicio de Farmacia. Hospital San Llatzer.
- Albert Armengol Alert. Servicio de Farmacia. Hospital San Llatzer.
- Beatriz Calderón Hernanz. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llatzer.
- Teresa García Martínez. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llatzer.
- Carla Liñana Granell. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llatzer
- Carmen López Doldan. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llatzer.
- Jesús Francisco Sierra Sánchez. Servicio de Farmacia. Hospital de Jerez.
- M^a Teresa Moreno Carvajal. Servicio de Farmacia. Hospital de Jerez.
- José Carlos García Ortiz. Servicio de Urgencias. Hospital de Jerez.
- 5. Pérez León M, Alonso Ramos H, González Munguía S, Marrero Penichet SM, Molero Gómez R. [Evaluation of the quality of scientific evidence of pharmaceutical interventions in an emergency department]. *Farm Hosp* 2014;38:123-9.
- 6. Baena Parejo MI, Juanes Borrego AM, Altimiras Ruiz J, Crespi Monjó M, García-Peláez M, Calderón Hernanz B, et al. Medication list assessment in Spanish hospital emergency departments. *J Emerg Med* 2015;48:416-23.
- 7. Urbietta Sanz E, Trujilano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Galicia Puyol S, Caballero Requejo C, Piñera Salmerón P. [Implementation of a therapeutic reconciliation procedure at admission by the emergency department]. *Farm Hosp* 2014;38:430-7.
- 8. Hayes BD, Donovan JL, Smith BS, Hartman CA. Pharmacist-conducted medication reconciliation in an emergency department. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64:1720-3.
- 9. De Winter S, Spriet I, Indevuyst C, Vanbrabant P, Desruelles D, Sabbe M, et al. Pharmacist- versus physician-acquired medication history: a prospective study at the emergency department. *Qual Saf Health Care* 2010;19:371-5.
- 10. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017-25.
- 11. Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carretero Accame E. Adverse drug reactions which provoke hospital admission. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp* 2011;35:236-43.
- 12. American College of Emergency Physicians, American Geriatrics Society, Emergency Nurses Association, Society for Academic Emergency Medicine, Geriatric Emergency Department Guidelines Task Force. Geriatric emergency department guidelines. *Ann Emerg Med* 2014;63:e7-25.
- 13. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Intern Med J* 2010;40:7-18.
- 14. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-46.
- 15. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213-8.
- 16. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37:673-9.
- 17. COMITE DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFA-USE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007 48:5-17.
- 18. Santos-Ramos B, Otero López MJ, Galván-Banqueri M, Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, et al. [Health care models for patients with multiple chronic conditions and the role of the hospital pharmacy/the hospital pharmacist]. *Farm Hosp* 2012;36:506-17.
- 19. Okere AN, Renier CM, Tomsche JJ. Evaluation of the influence of a pharmacist-led patient-centered medication therapy management and reconciliation service in collaboration with emergency department physicians. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:298-306.
- 20. Gorgas Torner MQ, Páez Vives F, Camós Ramió J, de Puig Cabrera E, Jolonch Santasusagna P, Homs Peipoch E, et al. [Integrated pharmaceutical care programme in patients with chronic diseases]. *Farm Hosp* 2012;36:229-39.
- 21. Hudhra K, García-Caballos M, Jucja B, Casado-Fernández E, Espigares-Rodríguez E, Bueno-Cavanillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria. *Int J Clin Pharm* 2014;36:596-603.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Funding

The study has been promoted by the REDFASTER Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy, and has been funded through grants for research and teaching and care projects for groups provided by the Society in 2013-2014.

Bibliography

1. Jacknin G, Nakamura T, Smally AJ, Ratzan RM. Using pharmacists to optimize patient outcomes and costs in the ED. *Am J Emerg Med*. 2014;32:673-7.
2. Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, Motov S. Effect of clinical pharmacists on care in the emergency department: A systematic review. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:1353-61.
3. Patanwala AE, Sanders AB, Thomas MC, Acquisto NM, Weant KA, Baker SN, et al. A prospective, multicenter study of pharmacist activities resulting in medication error interception in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;59:369-73.
4. Ucha-Samartín M, Pichel-Loureiro A, Vázquez-López C, Álvarez Payero M, Pérez Parente D, Martínez-López de Castro N. [Economic impact of the resolution of drug related problems in an Emergency Department]. *Farm Hosp* 2013;37:59-64.

22. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, López-Soto A, Fernández-Moyano A, et al. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: a comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med* 2014;25:710-6.
23. Yeste-Gómez I, Durán-García ME, Muiño-Miguez A, Gómez-Antúnez M, López-Berastegui O, Sanjurjo-Sáez M. [Potentially inappropriate prescriptions in the ambulatory treatment of elderly patients]. *Rev Calid Asist* 2014;29:22-8.
24. Delgado Silveira E, Fernandez-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana Pérez MS, Casajús Lagranja MP, Peris Martí JF. [The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients]. *Farm Hosp* 2015;39:192-202.
25. Francis E, Dyks D, Kanji S. Influence of Admission to a Tertiary Care Hospital after a Fall on Use of Potentially Inappropriate Medications among Older Patients. *Can J Hosp Pharm* 2014;67:429-35.
26. Ballokova A, Peel NM, Fialova D, Scott IA, Gray LC, Hubbard RE. Use of benzodiazepines and association with falls in older people admitted to hospital: a prospective cohort study. *Drugs Aging* 2014;31:299-310.

Aportación del estudio a la literatura científica

Este estudio está diseñado para evaluar la eficacia en términos de morbimortalidad de la creación de equipos de multidisciplinares para reducir las prescripciones inapropiadas en personas mayores. Es conocida la alta prevalencia de prescripciones inapropiadas en estos pacientes y el problema clínico y económico que ello supone. Por tanto, es interesante el diseño de estrategias para disminuirlas. En este estudio se presenta un modelo de equipo en el que están implicados médicos de urgencias, farmacéuticos y médicos de atención primaria. Por tratarse de una estrategia novedosa requiere la evaluación rigurosa de su utilidad clínica.

Un primer paso para el desarrollo de este proyecto es determinar la prevalencia del problema en los servicios de urgencias, aspecto que se recoge en este artículo. Además, el análisis cualitativo de estas prescripciones inapropiadas, permitirá priorizar dianas de actuación para intervenir sobre los problemas más prevalentes.

Introducción

La atención farmacéutica al paciente en urgencias es una actividad clínica de importancia creciente^{1,2}. Se han publicado numerosos estudios, dentro y fuera de nuestro país, que ponen de manifiesto la alta prevalencia de problemas relacionados con la medicación en los pacientes atendidos en urgencias y la capacidad del farmacéutico de prevenirlos y resolverlos trabajando en colaboración con los equipos multidisciplinares que los atienden³⁻⁵.

En este contexto, una de las actividades más consolidadas es la revisión del tratamiento crónico que recibe el paciente⁶⁻⁹. Por un lado, los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) ocasionan un porcentaje importante de ingresos hospitalarios^{10,11}. Su identificación es necesaria para tratar el episodio agudo que presenta el paciente. Por otro lado, la revisión del tratamiento crónico forma parte del proceso de conciliación, necesario para adecuar la terapia crónica que recibe el paciente a la nueva situación clínica que presenta en el hospital.

Una de las poblaciones más susceptibles de presentar problemas relacionados con la medicación en los servi-

cios de urgencias es la constituida por las personas mayores. Este hecho ha sido reconocido por la American Geriatric Society y The American College of Emergency Physicians que recomienda la incorporación de un farmacéutico en los equipos que los atienden¹². Se trata de una población que, a menudo, presenta comorbilidades asociadas y recibe multitud de medicamentos. Se ha estimado que el 6-30% de los ingresos en pacientes mayores se deben a problemas relacionados con los medicamentos y que un porcentaje importante se debe a prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI)¹³.

Existen diversos métodos para identificar las PPI. Los criterios de Beers han sido los más referenciados en la literatura geriátrica internacional, pero tienen el inconveniente de incluir un porcentaje importante de fármacos no comercializados en Europa¹⁴. Los criterios STOPP-START son de más reciente introducción y su desarrollo clínico ha sido asumido por la European Union Geriatric Medicine Society¹⁵. Se trata de una herramienta que identifica tanto medicación potencialmente inapropiada (criterios STOPP) como omisiones potenciales de medicamentos (criterios START). Estos criterios presentan una asociación entre las PPI que detectan y el desarrollo de reacciones adversas superior a los criterios Beers¹⁶. Por todo ello, en los últimos años, en nuestro entorno, se están imponiendo los criterios STOPP START como método de detección de PPI.

El objetivo principal de este trabajo es determinar la prevalencia de PPI, definidas por los criterios STOPP-START, en pacientes atendidos en el área de observación de urgencias. Se creará un programa multidisciplinar para fomentar la adhesión a estos criterios y será objeto de una publicación posterior el impacto de este programa en la reducción de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios.

Métodos

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y controlado en pacientes mayores de 65 años que acudieron a los servicios de urgencias de los centros participantes y fueron atendidos en áreas de observación. Los pacientes debían recibir de forma ambulatoria, al menos, un fármaco para una patología crónica, definida

como aquella de duración mayor de seis meses. Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes atendidos por el servicio de psiquiatría en urgencias
- Pacientes en seguimiento por cuidados paliativos.
- Situaciones que imposibilitaran la comunicación: pacientes sin cuidador y con deterioro cognitivo, dificultades lingüísticas a pesar de la ayuda de un traductor.
- No disponibilidad de una fuente de información escrita sobre el tratamiento crónico del paciente (informe de residencia, informe de alta hospitalaria del último año o informe de Atención Primaria), salvo que se pudiera comprobar físicamente el tratamiento que recibía el paciente.
- Seguimiento de las patologías crónicas realizado en un centro médico privado.
- Pacientes que no otorgaron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo control y al grupo de la intervención.

La intervención consistía en la aplicación de un programa de colaboración interprofesional entre farmacéuticos de hospital, médicos de urgencias y médicos de atención primaria. El farmacéutico revisaba el tratamiento previo a la vista a urgencias del paciente, evaluando su adecuación a los criterios STOPP START¹⁵. Se identificaban PPI de acuerdo con estos criterios y se comunicaba al médico de urgencias del estudio. Este podía corregirlo en el informe de alta de urgencias si el motivo de visita a urgencias estaba relacionado con la PPI. En el caso de que no se corrigiera en el informe de urgencias, se informaba de la PPI al médico de atención primaria una vez que el paciente había sido dado de alta, recomendándole que reevaluara el tratamiento y lo adecuara a las recomendaciones. Cada centro participante estableció, previo al inicio del estudio, su protocolo de comunica-

ción con atención primaria aprobado por la dirección de cada centro (Tabla 1).

Si en el transcurso de este análisis del tratamiento crónico se detectaban PRM de acuerdo al 3º Consenso de Granada¹⁷ no recogidos en los criterios STOPP START, también se recomendaba su corrección usando el mismo protocolo de comunicación y se registraban como covariables.

El grupo control recibía los cuidados médicos y farmacéuticos habituales. Se recogía los medicamentos crónicos que recibía, pero no se realizaba un análisis sistemático para la detección de PPI según los criterios STOPP START.

En el proyecto se definió, como variable principal, la combinación de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios por cualquier causa por paciente-año a los 12 meses de realizar la intervención. Esta variable deberá medirse, además, a los 3 y a los 6 meses. En este artículo se presentan los resultados de una variable secundaria definida el proyecto: los pacientes con PPI.

Para el cálculo del tamaño muestral se asumió que se produciría una reducción absoluta en las visitas a urgencias e ingresos hospitalarios urgentes del 18% eliminando las PPI y que el 60% de las recomendaciones realizadas al médico responsable se traducirían en correcciones de las PPI. Aplicando esta reducción, se estimó con un nivel de confianza del 95%, una precisión del método de observación del 5% y un poder estadístico del 80%, que eran necesarios 555 pacientes. Asumiendo que se producirán un 20% de pérdidas, el tamaño muestral calculado para llevar a cabo el estudio resultó de 666 pacientes.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo control y al grupo de la intervención. Se realizó una aleatorización total por Centro hospitalario y por grupo de intervención. El centro coordinador generó una tabla de números aleatorios para cada centro y fue el encargado de custodiar la lista de aleatorización de cada

Tabla 1. Modelos de comunicación entre hospital y atención primaria

Centro	Protocolo de comunicación
1	La comunicación con el MAP se realiza vía correo electrónico institucional con doble envío por paciente (primer correo encriptado para salvaguardar la identidad del paciente). La recomendación terapéutica a veces se especifica en informe de alta que se entrega a paciente.
2	Información a los centros de salud a través de correo electrónico institucional dirigido a los directores de cada Unidad Clínica. Se envía las recomendaciones al farmacéutico de AP por correo institucional y, posteriormente, se envían éstas a los directores de los centros de AP utilizando el modelo de envío de recomendaciones. Los directores envían recomendaciones a los MAP para valoración.
3	La recomendación terapéutica, firmada por el farmacéutico y el médico de urgencias, se especifica en la historia clínica electrónica compartida. El MAP al abrir la historia, necesariamente, ve la recomendación y un icono marca que se trata de un paciente incluido en este estudio. Desde el servicio de urgencias se cita al paciente para seguimiento al alta por MAP
4	La recomendación terapéutica se especifica en la historia clínica electrónica compartida entre AP y AE especializada. También se envía por correo electrónico la recomendación al MAP responsable del paciente

MAP: médico de atención primaria AP: atención primaria; AE: atención especializada.

centro. Los investigadores recibieron sobres cerrados. La selección de pacientes fue consecutiva. Una vez que el paciente firmaba el consentimiento informado para participar en el estudio, el investigador procedía a abrir el sobre de aleatorización.

Análisis estadístico

El análisis de las variables se realizó mediante la prueba Chi-cuadrado para las variables categóricas, mediante la t de Student para las variables continuas que siguieron una distribución normal, y mediante la prueba de U de Mann-Whitney para las variables que no siguieron la distribución normal. Se calculó la media y su desviación típica, la mediana y el rango intercuartil o las frecuencias absolutas y relativas, según procediera.

Para el análisis estadístico de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS versión 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Se consideraron significativos valores de $P < 0,05$.

Al finalizar el estudio se analizará la variable principal y se empleará un modelo de regresión de Poisson. En el modelo se incluirá la influencia de otras variables: aceptación o no de la intervención, presencia de PPI según criterios STOPP START, índice de comorbilidad de Charlson, sexo, edad, procedencia del paciente (domicilio o centro sociosanitario), número de medicamentos, centro de investigación, método de comunicación con atención primaria y presencia de PRM. El análisis se realizará por intención de tratar.

Para la variable mortalidad se empleará un método de regresión de Cox y se estudiará la influencia de las otras variables, de igual forma que en la variable principal.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del centro coordinador y ha recibido la aprobación de la Agencia Española del medicamento.

Los pacientes que han participado en el estudio fueron informados de manera oral y escrita y firmaron el

consentimiento informado en el caso de acceder a participar.

El tratamiento de los datos se realizó conforme a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Resultados

El estudio está siendo llevado a cabo en cuatro centros y ya ha finalizado el periodo de inclusión. En total se han incluido 666 pacientes, de los cuales, uno se excluyó antes de realizarse la intervención porque ya había sido incluido anteriormente. De los 665 sujetos restantes, 342 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo control y 323 al grupo de la intervención. Las características de los pacientes incluidos se detallan en la tabla 2.

Para la estimación de la prevalencia de PPI solo se ha tenido en cuenta, tal y como figuraba en el protocolo, los pacientes del grupo de la intervención.

En total, este grupo presentó 3243 prescripciones de medicamentos de las cuales 303 (9,3%; IC 95%: 8,3-10,4) eran PPI de tipo STOPP. Por otro lado, se identificaron 278 medicamentos que el paciente no recibía y debían iniciarse según los criterios START lo que supone un 8,6% (IC 95%: 7,6-9,5) sobre el total de las prescripciones analizadas.

En cuanto al número de pacientes que presentaron PPI, de los 323 pacientes asignados al grupo de la intervención, 262 presentaron alguna PPI lo que supone una prevalencia del 81,1%. (IC 95%: 76,8-85,4) La mayoría de las PPI fueron de tipo STOPP.

La descripción de los tipos de PPI más frecuentes se detalla en la tabla 3 y 4. La mayoría de las PPI de tipo STOPP se refirieron al empleo inadecuado de benzodiazepinas, seguido del empleo de antiagregantes. Los principios activos más frecuentemente implicados en PPI de tipo STOPP se describen en la tabla 5. En cuanto a las PPI de tipo de tipo START, la más frecuente fue el incumplimiento de la vacunación antineumocócica.

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos

Características	Grupo control	Grupo intervención	P
Sexo:			0,614
Mujer	183 (53,5%)	166 (51,6%)	
Hombre	159 (46,5%)	156 (48,4%)	
Edad: media (DE)	78,2 (7,82)	78,99 (7,59)	0,129
Procedencia:			0,445
Domicilio	327 (95,6%)	313 (97,5%)	
Centro sociosanitario	13 (3,8%)	7 (2,2%)	
Charlson ajustado a la edad: media (DE)	2,85 (2,3)	3,05 (2,15)	0,077
Nº medicamentos: mediana, (RIC)	8 (5)	9 (6)	0,008
Pacientes que ingresan	148 (43,3%)	169 (52,5%)	0,018

DE: desviación estándar RIC: recorrido intercuartil.

Tabla 3. Descripción de las prescripciones potencialmente inapropiadas tipo STOPP más prevalentes

Criterio STOPP	Nº PPI	%
Utilización de benzodiazepinas durante más de 4 semanas	111	36,63
Prescripción de dos fármacos de la misma clase	25	8,25
AAS en tratamiento crónico a dosis superiores a 160 mg al día	24	7,92
IECA o ARA2 en pacientes con hiperpotasemia	15	4,95
Prescripción sin indicación basada en la evidencia	10	3,30
Opioides pautados sin laxante	9	2,97
Diuréticos tiazídicos con hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia significativa o antecedentes de gota	6	1,98
Sulfonilureas larga duración en diabetes mellitus II	6	1,98
Diurético del asa para hipertensión en pacientes con incontinencia urinaria	5	1,65
AINE en combinación con anticoagulantes orales	5	1,65
Digoxina en tratamiento crónico a dosis superiores a 125 mcg/día con TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²	5	1,65
AINE con TFGe < 50 ml/min/1,73 m ²	5	1,65
AINE o colchicina a largo plazo (> 3 meses) para el tratamiento crónico de la gota	5	1,65
Hipnóticos Z y riesgo caídas	5	1,65

PPI: prescripción potencialmente inapropiada.

Tabla 4. Descripción de las prescripciones inapropiadas tipo START más prevalentes

Criterio START	Nº PPI	%
Vacuna neumocócica según protocolo local	134	48,20
Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica	26	9,35
Vacuna anual contra la gripe	24	8,63
IECA en la insuficiencia cardíaca sistólica y/o cardiopatía isquémica	16	5,76
Laxantes en pacientes que reciben opioides de forma regular	14	5,04
Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida y/o fracturas por fragilidad previas y/o densidad mineral ósea con T inferior a -2,5 en múltiples puntos	9	3,24
Suplementos de vitamina D en pacientes mayores que no salen de casa, sufren caídas o tienen osteopenia	9	3,24
Antiagregantes con antecedentes bien documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica	7	2,52
IECA en ICC o enfermedad arterial coronaria bien documentada	7	2,52
Beta bloqueante en cardiopatía isquémica	5	1,80
Agonista beta-2 o antimuscarínico (p. ej., ipratropio, tiotropio) inhalado pautado en el asma o la EPOC leve a moderada	5	1,80

PPI: prescripción potencialmente inapropiada.

Discusión

Los pacientes mayores de 65 años son pacientes pluriopatológicos que transitan a menudo por los distintos niveles asistenciales. Por ello, se están desarrollando distintas estrategias encaminadas a facilitar una adecuada continuidad asistencial¹⁸. Nuestro programa de colaboración entre profesionales de urgencias, farmacia y atención primaria para el manejo de la medicación en pacientes mayores es una iniciativa interesante ya que estos pacientes acuden con frecuencia a los servicios de urgencias. Los resultados de este estudio permitirán evaluar si estos equipos son capaces de mejorar la morbi-

mortalidad de los pacientes a través de la disminución de PPI.

Por otro lado, a pesar de que la atención farmacéutica en los servicios de urgencias es una práctica cada vez más asentada, pocos estudios han medido el impacto en variables clínicas y pocos se centran en intervenciones sobre los tratamientos crónicos dirigidos al médico de atención primaria. Okere y col¹⁹ realizaron un estudio de características similares y no consiguieron demostrar una reducción en las visitas a urgencias hospitalarias aunque sí disminuyeron la atención urgente de los pacientes. Por tratarse de un estudio realizado en otro sistema sanitario, los resultados pueden no ser comparables. Por su

Tabla 5. Principios activos más frecuentemente implicados en prescripciones inapropiadas de tipo STOPP

Principio activo	Frecuencia	% sobre total PPI STOPP
Lorazepam	47	15,51
ASA	27	8,91
Bromazepam	21	6,93
Lormetazepam	14	4,62
Furosemida	11	3,63
Alprazolam	9	2,97
Digoxina	9	2,97
Enalapril (solo o en asociación)	8	2,64
Zolpidem	8	2,64
Omeprazol	7	2,31
Clonazepam	6	1,98
Diazepam (solo o en asociación)	6	1,98
Metamizol	6	1,98
Cloracepato	5	1,65
Colchicina (sola o asociación)	5	1,65
Diltiazem	4	1,32
Glicazida	4	1,32
Bisoprolol	3	0,99
Budesonida	3	0,99
Buprenorfina	3	0,99

parte, Gorgas y col²⁰ evaluaron la eficacia de un programa de atención farmacéutica interniveles con participación de farmacéuticos de hospital, de atención primaria y comunitarios. Se seleccionaron pacientes que ingresaron en el hospital. Estos autores no encontraron diferencias significativas en los reingresos. No se ha publicado, hasta donde sabemos, ningún estudio que implique la coordinación del farmacéutico y médico de urgencias y el médico de atención primaria. Los resultados permitirán conocer si es interesante el desarrollo de este tipo de programas frente a otras iniciativas de atención farmacéutica más validadas.

Hasta el momento se ha finalizado el periodo de inclusión del estudio lo que permite evaluar la prevalencia de PPI de los pacientes atendidos. El resultado obtenido, 81,1% de pacientes, es superior al referido por otros autores de nuestro entorno que incluyen pacientes con un índice de complejidad similar y encuentran frecuencias entre el 35,9% y el 61,3%²¹⁻²³. Sin embargo, es inferior al referido por Delgado y col²⁴ que analizaron problemas

relacionados con la medicación y PPI en pacientes mayores y encontraron que el 29% de las prescripciones analizadas eran PPI según los criterios analizados STOPP, frente al 9,3% encontrado en nuestro estudio. Una posible explicación es que en su estudio se incluyeron pacientes de mayor complejidad, muchos de ellos residentes en centros socio sanitarios.

En cuanto al análisis cualitativo de las PPI, se observa que la mayoría son del mismo tipo. Así, el 36,6% se refieren a la sobreutilización de benzodiazepinas y el 7,9% a dosis altas de ácido acetilsalicílico. Otros autores han encontrado datos parecidos en la utilización inapropiada de benzodiazepinas²². Esto es interesante porque está bien documentado el riesgo de caídas e ingresos hospitalarios en pacientes mayores que utilizan benzodiazepinas^{25,26}, por lo que a partir de estos datos, puede priorizarse el diseño de estrategias educativas dirigidas a los prescriptores y a pacientes para disminuir su utilización.

En lo que se refiere a los criterios START, el mayor número de PPI se debe a la no vacunación del neumococo según protocolo local, pero esto puede deberse a la reciente inclusión de la vacuna conjugada en el momento de la inclusión de pacientes y es previsible que vaya disminuyendo con el tiempo. También se encontró una alta frecuencia de no utilización de estatinas en pacientes con enfermedad vascular, así como IECAs en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos resultados coinciden con los de otros autores^{22,23}.

Nuestro estudio presenta limitaciones. Se trata de un estudio que requiere una gran coordinación con atención primaria y esta puede ser distinta según los centros participantes. Para minimizar su influencia fue requisito que los centros participantes enviaran al centro coordinador un protocolo de comunicación con atención primaria aprobado en el centro. La randomización se realizó estratificada por centro y se introducirá en el análisis estadístico el método de comunicación y el grado de aceptación de las intervenciones realizadas.

Por último, cabe mencionar que el estudio de estas diferencias en la comunicación entre niveles asistenciales puede resultar de mucho interés. En unos centros, la comunicación se ha basado en la utilización de herramientas informáticas. El desarrollo de estas herramientas es necesario, pero cabe preguntarse si ante tanta información disponible en la actualidad debido al desarrollo de historias clínicas informatizadas compartidas, no puede ocurrir que el médico responsable del siguiente nivel no lea con detenimiento todas las recomendaciones. Hay centros que a estos medios informáticos añaden una comunicación extra vía correo electrónico a modo de alerta. Por último, un centro ha incorporado la figura del director de centro de salud, en lugar de basarse en la comunicación directa entre profesionales. El análisis de las diferencias de resultados entre centros, puede ser útil para decidir qué procedimientos de con-

tinuidad asistencial resultan de mayor utilidad. No se ha determinado cuál es el modelo de coordinación ideal y los resultados de este estudio pueden aportar datos para definirlo.

Relación de investigadores participantes

- Rosario Santolaya Perrín. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Gregorio Jiménez Díaz. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Erza Honan Roiz Andino. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Juan Arévalo Serrano. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Ana Ginés Palomares. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Isabel Sánchez Navarro. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Silvia García Ramos. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
- Nuria Galán Ramos. Servicio de Farmacia. Hospital de Manacor.
- Pere Serra Simó. Servicio de Urgencias. Hospital de Manacor
- Juan Manuel Rodríguez. Servicio de Farmacia. Hospital San Llatzer.
- Albert Armengol Alert. Servicio de Farmacia. Hospital San Llatzer.
- Beatriz Calderón Hernanz. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llatzer.
- Teresa García Martínez. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llatzer.
- Carla Liñana Granell. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llatzer
- Carmen López Doldan. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llatzer.
- Jesús Francisco Sierra Sánchez. Servicio de Farmacia. Hospital de Jerez.
- M^a Teresa Moreno Carvajal. Servicio de Farmacia. Hospital de Jerez.
- José Carlos García Ortiz. Servicio de Urgencias. Hospital de Jerez.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

El estudio está promovido por el grupo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y ha sido financiado a través de las ayudas de investigación y proyectos docentes y asistenciales para grupos de la Sociedad en la convocatoria 2013-2014.

Bibliografía

1. Jacknin G, Nakamura T, Smally AJ, Ratzan RM. Using pharmacists to optimize patient outcomes and costs in the ED. *Am J Emerg Med*. 2014;32:673-7.
2. Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, Motov S. Effect of clinical pharmacists on care in the emergency department: A systematic review. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:1353-61.
3. Patanwala AE, Sanders AB, Thomas MC, Acquisto NM, Weant KA, Baker SN, et al. A prospective, multicenter study of pharmacist activities resulting in medication error interception in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;59:369-73.
4. Ucha-Samartín M, Pichel-Loureiro A, Vázquez-López C, Álvarez Payero M, Pérez Parente D, Martínez-López de Castro N. [Economic impact of the resolution of drug related problems in an Emergency Department]. *Farm Hosp* 2013;37:59-64.
5. Pérez León M, Alonso Ramos H, González Munguía S, Marrero Penichet SM, Molero Gómez R. [Evaluation of the quality of scientific evidence of pharmaceutical interventions in an emergency department]. *Farm Hosp* 2014;38:123-9.
6. Baena Parejo MI, Juanes Borrego AM, Altimiras Ruiz J, Crespi Monjó M, García-Peláez M, Calderón Hernanz B, et al. Medication list assessment in Spanish hospital emergency departments. *J Emerg Med* 2015;48:416-23.
7. Urbietta Sanz E, Trujilano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Galicia Puyol S, Caballero Requejo C, Piñera Salmerón P. [Implementation of a therapeutic reconciliation procedure at admission by the emergency department]. *Farm Hosp* 2014;38:430-7.
8. Hayes BD, Donovan JL, Smith BS, Hartman CA. Pharmacist-conducted medication reconciliation in an emergency department. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64:1720-3.
9. De Winter S, Spriet I, Indevuyt C, Vanbrabant P, Desruelles D, Sabbe M, et al. Pharmacist- versus physician-acquired medication history: a prospective study at the emergency department. *Qual Saf Health Care* 2010;19:371-5.
10. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017-25.
11. Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carretero Accame E. Adverse drug reactions which provoke hospital admission. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp* 2011;35:236-43.
12. American College of Emergency Physicians, American Geriatrics Society, Emergency Nurses Association, Society for Academic Emergency Medicine, Geriatric Emergency Department Guidelines Task Force. Geriatric emergency department guidelines. *Ann Emerg Med* 2014;63:e7-25.
13. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Intern Med J* 2010;40:7-18.
14. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-46.
15. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213-8.
16. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37:673-9.
17. COMITE DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFA-USE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007 48:5-17.
18. Santos-Ramos B, Otero López MJ, Galván-Banqueri M, Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, et al. [Health care models for patients with multiple chronic conditions and the role

- of the hospital pharmacy/the hospital pharmacist]. *Farm Hosp* 2012;36:506-17.
19. Okere AN, Renier CM, Tomsche JJ. Evaluation of the influence of a pharmacist-led patient-centered medication therapy management and reconciliation service in collaboration with emergency department physicians. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:298-306.
 20. Gorgas Torner MQ, Pàez Vives F, Camós Ramió J, de Puig Cabrera E, Jolonch Santasusagna P, Homs Peipoch E, et al. [Integrated pharmaceutical care programme in patients with chronic diseases]. *Farm Hosp* 2012;36:229-39.
 21. Hudhra K, García-Caballos M, Jucja B, Casado-Fernández E, Espigares-Rodríguez E, Bueno-Cavanillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria. *Int J Clin Pharm* 2014;36:596-603.
 22. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, López-Soto A, Fernández-Moyano A, et al. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: a comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med* 2014;25:710-6.
 23. Yeste-Gómez I, Durán-García ME, Muiño-Miguez A, Gómez-Antúnez M, López-Berastegui O, Sanjurjo-Sáez M. [Potentially inappropriate prescriptions in the ambulatory treatment of elderly patients]. *Rev Calid Asist* 2014;29:22-8.
 24. Delgado Silveira E, Fernandez-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana Pérez MS, Casajús Lagranja MP, Peris Martí JF. [The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients]. *Farm Hosp* 2015;39:192-202.
 25. Francis E, Dyks D, Kanji S. Influence of Admission to a Tertiary Care Hospital after a Fall on Use of Potentially Inappropriate Medications among Older Patients. *Can J Hosp Pharm* 2014;67:429-35.
 26. Ballokova A, Peel NM, Fialova D, Scott IA, Gray LC, Hubbard RE. Use of benzodiazepines and association with falls in older people admitted to hospital: a prospective cohort study. *Drugs Aging* 2014;31:299-310.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Moreno R, Gaspar Carreño M, Alonso Herreros JM, Romero Garrido JA, López-Sánchez P. Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención. Farm Hosp. 2016;40(5):385-393.



ORIGINALES

Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención

Raquel Moreno^{1,6}, Marisa Gaspar Carreño^{2,6}, José María Alonso Herreros^{3,7}, José Antonio Romero Garrido^{4,8} y Piedad López-Sánchez^{5,6}

¹Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla. Madrid. ²Jefe de Servicio Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. Valencia. ³Facultativo Especialista de Área. Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia. ⁴Facultativo Especialista de Área. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. ⁵Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Gerencia de Área Integrada de Tomelloso (Ciudad Real). ⁶Miembro del Grupo de Productos Sanitarios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). ⁷Miembro del Grupo de Farmacotecnia de la SEFH. ⁸Coordinador del Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados de la SEFH. España.

Resumen

Objetivo: Describir los dispositivos para la obtención de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) mediante la revisión de los productos existentes en España, teniendo en consideración las aportaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y los grupos de trabajo de Productos Sanitarios (GPS), Farmacotecnia y Hemoderivados de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Método: Se realizaron tres búsquedas independientes sobre dispositivos de fraccionamiento de plasma. Se contactó con los proveedores y se estableció una reunión con cada uno de ellos. Se revisaron las características de cada dispositivo mediante una demostración del proceso de fraccionamiento virtual y se elaboró una tabla de comparación de kits. Los dispositivos se clasificaron como *Técnica cerrada* y *Técnica abierta* de acuerdo al informe del comité técnico de inspección de la AEMPS.

Resultados: Se localizaron diez dispositivos: ACP®, Angel®, Cascade®, Endoret®, GPS®, Magellan®, Minos®, Ortho-pras®, Smart-prepr® y Tricell®, pudiendo conocer de forma detallada el funcionamiento en siete de ellos. Sin embargo, de Cascade®, Magellan® y Smart-prepr® no se consiguió información suficiente.

Conclusión: La revisión permitió conocer los principales dispositivos de extracción de PRP disponibles con marcado CE y sus características diferenciales; sin embargo, para garantizar la calidad del producto final es crucial poner atención en el propio proceso de extracción y administración del PRP. El Servicio de Farmacia debe implicarse en su selección por la estrecha

Platelet-rich plasma: updating of extraction devices**Abstract**

Propose: To describe PRP extraction devices, through a review of kits available in Spain, taking into account AEMPS and SEFH working groups (GPS, Farmacotecnia, Hemoderivados groups) contributions.

Methods: Three independent searches about PRP extraction devices were carried out. Device suppliers were contacted and an individually meeting was called with each one. Characteristics of each device was reviewed by virtual demonstration. A kits comparison chart was made with all the information acquired. Kits were classified as Closed-Technique and Opened-Technique in accordance with the AEMPS technical committee report.

Results: Ten devices were found: ACP®, Angel®, Cascade®, Endoret®, GPS®, Magellan®, Minos®, Ortho-pras®, Smart-prepr® and Tricell®. However, we could not find out the mechanism in detail of seven of them. Information about Cascade®, Magellan® and Smart-prepr® kits was not enough.

Conclusion: The review provided the main PRP extraction devices available with CE marking and its distinguishing characteristics, however, it is crucial to pay attention to PRP extraction procedure and administration, to guarantee the final product quality. Pharmacy Department must get involved in the device

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rmorenod@salud.madrid.org (Raquel Moreno Díaz).

Recibido el 17 de mayo de 2016; aceptado el 1 de junio de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10561



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.

relación que mantiene con la calidad del medicamento elaborado. El trabajo conjunto con la AEMPS permitirá definir de forma más específica el proceso correcto de elaboración.

PALABRAS CLAVE

Plasma rico en plaquetas; Producto sanitario; Medicamento; Calidad; Elaboración; Sistema abierto; Sistema cerrado; Medio ambiente

Farm Hosp. 2016;40(5):385-393

Aportación a la literatura científica

Este manuscrito pretende informar sobre los distintos dispositivos disponibles en España para fraccionamiento del plasma y obtener Plasma Rico en Plaquetas. Las características de los dispositivos estudiados se presentan, además, en una tabla comparativa con la que pretendemos aclarar todas las dudas en cuanto a la clasificación de los dispositivos en técnica cerrada o abierta.

Introducción

La publicación del informe de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) v1/23052013 en Mayo de 2013 sobre el uso de plasma rico en plaquetas (PRP)(1) definió el marco de uso del PRP en España estableciendo las garantías mínimas de calidad, eficacia, trazabilidad, seguridad y de información exigibles a estos productos. En él, la AEMPS clasifica la técnica de obtención de PRP en dos: técnica abierta y técnica cerrada mediante kits desechables de separación de plasma sin hacer alusión explícita a las diferencias entre ambas. De esta forma, y según este informe, los kits deben de tener el marcado CE de producto sanitario según directiva 93/42/CEE del consejo de 14 de junio de 1993 relativa a los productos sanitarios (DO L 169 de 12.7.1993, p.1) por un organismo notificado para dicho uso.

Considerando el amplio uso del plasma autólogo en áreas tan distintas fuera del ámbito transfusional habitual, la AEMPS decidió establecer unas condiciones mínimas para su utilización intentando garantizar su calidad, eficacia y seguridad, incluyendo medidas que asegurasen la trazabilidad del producto, así como la correcta información al paciente. Teniendo en cuenta la composición del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, el mecanismo de acción postulado y sus indicaciones, se decidió clasificar como un medicamento de uso humano^{1,2}. No obstante, al plasma autólogo y sus derivados no le resultan de aplicación los aspectos regulatorios de los medicamentos de uso humano de producción industrial, puesto que no puede ser considerado como un medicamento elaborado industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial. En este sentido se consideraría un medicamento prescrito por un facultativo reconocido, y que sería elaborado

selections due to the close link with the manufactured drug quality. Working together with the AEMPS will contribute to defining extraction procedure specifically.

KEYWORDS

Platelet rich plasma; Medical device; Drugs; Quality; Compounding; Opened device; Closed device; Environment

Farm Hosp. 2016;40(5):385-393

para atender las necesidades especiales de un paciente concreto. Este medicamento, estará destinado a un paciente individual bajo la responsabilidad personal directa de dicho facultativo. Su prescripción estará limitada a médicos, odontólogos o podólogos con la cualificación adecuada, con experiencia en el tratamiento, con el equipamiento o instrumentación adecuada, y en establecimientos, centros o servicios sanitarios que estén debidamente autorizados de acuerdo con la normativa vigente en las respectivas comunidades autónomas. Por último, como cualquier otro medicamento sujeto a prescripción médica, queda prohibida cualquier tipo de publicidad destinada al público en general.

El informe¹ de la AEMPS irrumpió en la labor de los Servicios de Farmacia (SF) suscitando numerosas incertidumbres en cuanto a la operativa real en la elaboración de estos productos así como en relación a las responsabilidades asumidas por los farmacéuticos de hospital.

Independientemente de cual fuera la participación profesional del farmacéutico hospitalario en todo el proceso, desde la elaboración, los controles de calidad microbiológica exigibles, la selección de los kits de separación de plasma asumidos como productos sanitarios, etc., se originó una situación que exigía un posicionamiento de los grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) implicados, para dar respuesta a tales incertidumbres de una forma conjunta, homogénea y consensuada.

La complejidad del PRP, como producto derivado de la sangre sometido a manipulación y utilizado con fines terapéuticos en el cuerpo humano, le confiere la categoría de medicamento^{1,2,3}. Los dispositivos de extracción y fraccionamiento de plasma para la obtención del PRP son productos sanitarios⁴ incluidos en el ámbito de competencia y responsabilidad profesional del farmacéutico¹.

Por todo ello, el Grupo de trabajo de Productos Sanitarios (GPS) y de Farmacotecnia de la SEFH publicaron el artículo³ "*Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora*" que trataba de abordar el primer acercamiento farmacéutico a la evidencia existente en el uso del PRP, el *modus operandi* tradicional para la obtención de PRP desde sus inicios y una breve reseña de algunos de los kits desechables disponibles en el mercado. No obstante, en este artículo, hubo un aspecto incompleto referido a la descripción de los kits de fraccionamiento disponibles en el mercado es-

pañol. La dificultad para obtener información técnica de los dispositivos fue un hecho constatado añadido a la de su clasificación como sistema cerrado o abierto que no facilitaba su comparación y selección por parte de clínicos o farmacéuticos. Los dispositivos de obtención de plasma son productos sanitarios que requieren notificación previa a la AEMPS cuando han sido autorizados fuera de nuestras fronteras no existiendo la certeza de haberse realizado siempre esta notificación. Por tanto los profesionales, que se encuentren ante la necesidad diaria de adquirir un kit de fraccionamiento de plasma para la obtención de PRP, no disponen de un listado de productos y proveedores con categorización adecuada que permita seleccionar los dispositivos cerrados, que a su vez, les aseguren las condiciones exigidas por la AEMPS, para realizar la tarea de forma segura. En este punto cabe señalar que los precios de adquisición de dichos productos muestran una amplia variabilidad, de unos centros a otros por no disponer de un precio notificado, incluso para la misma casa comercial, que es todavía más llamativo si la comparación se realiza entre diferentes dispositivos.

La publicación del artículo, antes mencionado, suscitó numerosas reacciones de instituciones, proveedores y distribuidores e incluso de nuestro propio colectivo obligándonos a dar respuesta a esta situación

Objetivo

El presente trabajo tiene como objetivo ampliar la información existente en relación a los distintos dispositivos de fraccionamiento del plasma para la obtención de Plasma Rico en Plaquetas (PRP), y abordar mediante el consenso de los siguientes grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH): Grupo de Productos Sanitarios, Grupo de Farmacotecnia y Grupo de Hemoderivados de la SEFH, teniendo en consideración las aportaciones de la AEMPS en la clasificación de los dispositivos en técnica cerrada y abierta.

Material y métodos

Los tres Grupos de Trabajo de la SEFH han trabajado sobre la publicación del INFORME/V1/23052013 de la

AEMPS relativo al uso de Plasma Rico en Plaquetas de 23 de mayo de 2013 y la nota que la AEMPS emitió el pasado 17 de junio⁶ que lleva por título: *Registro de la AEMPS de centros sanitarios que realicen un uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados*. De esta forma, tras el estudio y análisis del documento mencionado, se elaboraron unas recomendaciones respecto a las responsabilidades y correcto proceder en los SF.

Estas recomendaciones se pusieron en conocimiento de la AEMPS para poder trabajar de forma coordinada. Se mantuvo una reunión de los tres grupos de trabajo de la SEFH con la AEMPS para la elaboración de un documento⁷ en el que se aunaran las conclusiones y compromisos adquiridos con la AEMPS trazando una línea conjunta de trabajo.

Para la obtención de información, de dispositivos de fraccionamiento de plasma, se realizaron tres búsquedas independientes entre ellas, por tres personas distintas contrastando con la AEMPS la información obtenida.

Una vez fueron identificados los proveedores, se contactó con cada uno de ellos vía web (ver anexo 1) correo electrónico, vía telefónica y a través de redes sociales y se estableció una reunión con cada uno de los que respondieron a la petición de información. La información del resto de dispositivos se consultó en la web (ver anexo 1).

En cada reunión con los proveedores, se revisaron las características del dispositivo utilizando un check-list, realizando una demostración, siempre que ello fue posible, del proceso de fraccionamiento.

Las deficiencias de información fueron subsanadas posteriormente por correo electrónico aportando la documentación y certificados correspondientes.

A partir de toda la información se elaboró la tabla de comparación de kits que actualizaría la tabla publicada anteriormente³.

Para la clasificación de dispositivos se utilizó de base el documento denominado: "Garantías mínimas de calidad en la producción de Plasma Rico en Plaquetas (PRP)" Documento elaborado por el grupo de trabajo de Plasma Rico en plaquetas (PRP) y aprobado por Comi-

Anexo 1. Relación webs casas comerciales

ACP® (Proveedor Arthrex) <http://www.arthrex.com/es>

ANGEL® (Proveedor Arthrex) <http://www.arthrex.com/es>

CASCADE® (Proveedor MTF Sports) <http://mtfsports.org/>

ENDORET® (Proveedor BTI) <http://bti-biotechnologyinstitute.com/es/>

GPS® (Proveedor Biomet) <http://www.biomet.be/belgium>

MAGELLAN® (Proveedor Medtronic) <http://www.perfusion.com/>

MINOS® (Proveedor Inibsa) <http://inibсахospital.com/es/>

ORTHO-PRAS® (Fabricante Proteal. Proveedor/Distribuidor: Levante-medica y Bomnn) <http://bomm.cl/site/index.php#>

SMART-PREP® (Proveedor Harvest) <https://www.harvesttech.com/>

TRICELL® (Proveedor Leleman) <http://www.cms-uae.com/>

té Técnico de Inspección (CTI) de la AEMPS, Código CTI/PRP/160/00/14⁸.

En base a este documento⁸, la clasificación se basa en las características relacionadas con las técnicas de obtención descritas a continuación:

Técnica cerrada: Implica la utilización de dispositivos comerciales que dispongan de marcado CE (Incluidos los equipos de centrifugación y aplicación) en las que el producto no quede expuesto al medio ambiente.

Técnica abierta: Aquella en la que el producto queda expuesto al ambiente de la zona de trabajo y entra en contacto con diferentes materiales que es necesario utilizar para su obtención, como son pipetas o tubos de recogida de producto. En el procesado de la sangre para obtener PRP mediante la técnica abierta se debe garantizar que el producto no se contamina microbiológicamente durante su manipulación

Resultados

En la búsqueda se localizaron diez dispositivos diferentes. Cada uno de ellos podía contar con varios números de referencias que hacen alusión a las variantes comerciales de combinación de fungible pero que disponen de un denominador común que es el dispositivo descrito, por ello, las tablas describen el sistema de fraccionamiento de plasma englobando a todas estas variedades de venta. Los dispositivos ordenados alfabéticamente por nombre comercial son los siguientes (entre paréntesis el proveedor): ACP® (Arthrex); Angel® (Arthrex), Cascade® (MTF Sports), Endoret® (BTI), GPS® (Biomet), Magellan® (Medtronic), Minos® (Inibsa), Ortho-pras® (Levante-medica), Smart-prepr® (Harvest) y Tricell® (Leleman) En el anexo 1 se encuentran disponibles las páginas web oficiales.

De los 10 dispositivos finales se pudo verificar de forma detallada el funcionamiento en 7 de ellos.

En los tres restantes: Cascade® (MTF Sports), Magellan® (Medtronic) y Smart-prepr® (Harvest): no hubo una respuesta comercial adecuada para conocer el producto y la información disponible en internet era escasa para completar los ítems evaluados. Además, eran dispositivos muy orientados a la medicina estética y deportiva con elevado número de referencias e asociados a un mismo nombre (Variantes de Kits). Por ello, se decidió no describir estos tres dispositivos y no distorsionar así el objetivo del presente trabajo evitando el riesgo de introducir información poco precisa.

Es muy importante destacar que las garantías de calidad exigibles al producto final se asocian, no solo al dispositivo de fraccionamiento sino al proceso de extracción y al proceso posterior de administración. Por ello, aquellos dispositivos que incorporen mejoras en estos dos puntos señalados asegurarán mejoras en la calidad global de utilización de PRP.

En la tabla 1 se describen las principales características comparativas de los 7 dispositivos.

A continuación se procede a describir brevemente las características para cada uno de los kits.

ACP® (Proveedor Arthrex) Dispositivo constituido por dos jeringas concéntricas. Es un sistema en el que la sangre tras la extracción no está en contacto con el medio ambiente. La doble jeringa se centrifuga y se emplea para la administración del preparado. El contenido no queda expuesto al medio ambiente. Las dos fases quedan separadas con total perpendicularidad en las paredes.

ANGEL® (Proveedor Arthrex) Dispositivo fundamentado en un equipo de centrifuga más software que mediante sistema de tubos y de centrifugaciones programadas, obtiene el PRP. Requiere experiencia por parte del usuario y permite seleccionar el grado de concentración plaquetaria en un amplio rango (3x a un 18x). En este sistema, el dispositivo que actúa como fraccionador de plasma es la propia centrifugadora con un complejo conjunto de fungibles. El contenido no queda expuesto al medio ambiente. Las aplicaciones clínicas del producto obtenido con esta técnica requieren de un mayor conocimiento por parte del usuario. Sus aplicaciones clínicas son más amplias que las del sistema ACP® del mismo proveedor.

ENDORET® (Proveedor BTI) Se trata de un sistema diseñado para el fraccionamiento del plasma. Requiere activación previa para utilizar el PRP. El conjunto de fungible que constituye cada kit ha de incluir un dispositivo denominado BTI lock® que evita que el contenido de los tubos de ensayo quede expuesto al medio ambiente. Se requiere de una única centrifugación y un sistema de pipeta que se acopla al BTI lock y permite obtener el PRP evitando el contacto con el medio ambiente. BTI dispone de un certificado europeo de esterilidad del producto acabado.

GPS® (Proveedor Biomet) Es un dispositivo constituido por un cilindro con un tubo interior en espiral. La separación del plasma se produce dentro del dispositivo tras el proceso de centrifugación. Dispone de un acceso directo para obtener la fracción buscada mediante la jeringa de administración al paciente. El contenido no queda expuesto al medio ambiente.

MINOS® (Proveedor Inibsa) Es un cilindro con un tubo concéntrico de menor diámetro que sobresale y sirve como émbolo en la fase de extracción de la fracción. Cuenta con una certificación externa del grado de concentración plaquetaria. Permite utilizar la fracción leucocitaria o de hematíes. El contenido no queda expuesto al medio ambiente.

ORTHO-PRAS® (Distribuidor: Levante-medica. Fabricante: PROTEAL): Es un cilindro que se asemeja a una jeringa en cuyo interior se produce el fraccionamiento del plasma por centrifugación del dispositivo. La sangre se introduce en este cilindro por conexión directa con la jeringa de extracción. El contenido no queda expuesto al medio ambiente.







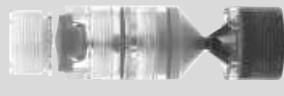
Tabla 1. Comparativa de dispositivos de extracción de PRP

Nombre comercial	ACP® (Arthrex)	ANGEL® (Arthrex)	ENDORET® (BTI)	GPS® (Biomet)	MINOS® (Inibsa)	ORTHO-PRAS® (Levante Médica)	TRICELL® (Leleman)
Volumen total sangre	15 mL	40-180 mL	Múltiplos de 9 mL	30-60 mL	20 mL	18-36 mL	30-33 mL
Volumen PRP	4-6 mL	2-20 mL (Diluido)	4 ml en fracción única o 2 ml de cada fracción en fracción doble por cada 9 ml	2-4 mL	4-5 mL	4ml en 18ml y 8 ml en 36 ml da 8 ml	3-6 mL
Tipo de centrifugado	SIMPLE	Según software propio	SIMPLE	SIMPLE	SIMPLE	SIMPLE	DOBLE
Tiempo de centrifugado	5 min	17-30 min	8 min	15 min	3-4 min (2 min de aceleración-desaceleración)	10 min (2 min de aceleración-desaceleración)	7 min
Tipo de centrífuga	Motor rotatorio	Específica de Arthrex sometida software	Rotor oscilante	No proporciona.	Rotor oscilante u vasculante (Centrifuga angular)	Rotor oscilante u vasculante (Centrifuga angular)	No proporciona
Marcado ce centrífuga	SI	CE (Es el dispositivo)	SI	SI	SI	SI	No proporciona
Marcado ce dispositivo	SI	CE	SI	SI	SI	SI	SI
Velocidad de centrifugación	1500 rpm	Doble (3500 rpm)	580G	3200 rpm	1500 rpm	1800 rpm	3300 rpm
Proporcionan / ceden centrífuga	En función al consumo	Es el dispositivo	1.650€ forma de pago negociable. No alquiler. Proporcionan centrífuga con 60 kits anuales y cesión con compromiso de compra de 25 packs/año (200 kits). Los kits no se venden por separado	SI (Sin exigir consumo)	SI (En base a consumo)	SI (en base a consumo, > 10/ mes)	NO (Hay que comprar centrífuga: 3.500€)
Pared antiestática del tubo de separación	NO	NO PROCEDE	NO	NO	NO	SI	NO
Concentrado de plaquetas	2-3X	3-18 x (Diluye con la fracción pobre en plaquetas)	1,2x a 2,4x	3x	3x	3x	5x

Tabla 1 (cont.). Comparativa de dispositivos de extracción de PRP

Nombre comercial	ACP® (Arthrex)	ANGEL® (Arthrex)	ENDORET® (BTI)	GPS® (Biomet)	MINOS® (Inibsa)	ORTHO-PRAS® (Levante Médica)	TRICELL® (Leleman)
Indicaciones terapéuticas	Cirugía Ortopédica y Traumatología	Medicina Estética, Dermatología, Cirugía Ortopédica y Traumatología, Cirugía plástica	Cirugía Ortopédica y Traumatología, Oftalmología, Medicina Estética, Odontología, Dermatología, Cirugía Plástica	Cirugía Ortopédica y Traumatología, Cirugía Maxilofacial, Cirugía Plástica (otros)	Cirugía Ortopédica y Traumatología, Cirugía Plástica, Dermatología	Cirugía Ortopédica y Traumatología, Oftalmología, Cirugía Estética y Maxilofacial	Medicina Estética, Cirugía Ortopédica y Traumatología, Oftalmología
Posibilidad de obtener el resto de fracciones para su administración (hematíes, leucos)	SI	NO	SI	NO	SI	SI	NO
Certificado del grado de concentración de plaquetas por organismo externo a la empresa (laboratorio)	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO
Presencia de leucocitos	NO	SI	NO	SI	NO	NO	SI
Presencia de glóbulos rojos	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI
Activador	NO	NO	CaCl2	CaCl2	CaCl2	CaCl2	NO
Anticoagulante	Dentro de los 30 min posterior a centrifugación no se añade. Si está fuera se añade citrato sódico.	Citrato sódico	Citrato sódico	NO	Citrato sódico	Citrato sódico	NO (Pero lo necesita)
Separación de fases	+	(Presencia hemática)	+	+	+++	+++	+
Presentación	Sola la jeringa de fraccionamiento o acompañada en kit con resto de fungible	Kit de procesamiento Angel	Se distribuyen en pack de 8 kits	KITS MINI, SINGLEYDOUBLE	20 ML	20 mL 40 mL	30 mL

Tabla 1 (cont.). Comparativa de dispositivos de extracción de PRP

Nombre comercial	ACP® (Arthrex)	ANGEL® (Arthrex)	ENDORET® (BTI)	GPS® (Biomet)	MINOS® (Inibsa)	ORTHO-PRAS® (Levante Médica)	TRICELL® (Leleman)
Referencia	ABS-10014 (Jeringas estériles envasadas individualmente) C/ 5 KIT ABS-10011 (1 jeringa + fungible) KIT ABS-10012 (2 jeringas + fungible)	ABS-10064	EDK1 8 ml EDK2 16 ml	800-0670A 800-0675A 800-0680A		P7-3020 P7-3040	
Coste sistema (+ IVA)	120-135€/jeringa	300 €	135 €/EDK-1 180 €/EDK-2	174 €	150 €	180€/20 mL 294€ (kit tendones) y 389€ (kit rodilla)	90 €
Proporcionan activador y anticoagulante	NO	Solo anticoagulante	20 € adicionales el dispositivo BTI lock	SI	SI	SI	NO
Proporcionan fungible al completo	Sí, si se elige opción KIT	SI (a falta de jeringa de extracción)	SI	SI	SI	SI	NO
Etiquetas para trazabilidad de artículo (permite asociar el lote concreto del dispositivo con el paciente en el que se utiliza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Pais de fabricación	EEUU	EEUU	ESPAÑA	REINO UNIDO	COREA	ESPAÑA	COREA
Distribuidor español	ARTHREX ESPAÑA-PORTUGAL	ARTHREX ESPAÑA-PORTUGAL	BTI	BIOMET	INIBSA	Soluciones regenerativas	LELEMAN
Foto							

TRICELL® (Proveedor Leleman) Se trata de un dispositivo constituido por varias piezas que se enroscan y que contiene en su interior un émbolo. Dispone de unos orificios laterales protegidos por tapones de silicona a través de los cuales se introduce la sangre en el compartimento. Estos orificios no disponen de adaptación a jeringa. Los compartimentos interiores se separan en varias fases en función del enroscado de unas piezas sobre otras, a lo largo del proceso descrito para el producto. La sangre del paciente se introduce mediante una aguja a través de un orificio lateral y se rescata, una vez finalizado el fraccionamiento directamente para su administración. El contenido no queda expuesto al medio ambiente. Requiere preparar otro dispositivo Tricell con agua en su interior para que funcione como contrapesada en la centrifugadora.

Discusión

El punto crítico en el desarrollo del trabajo se localizó en el establecimiento de contacto con proveedores y distribuidores. Cabe destacar, de forma general, la dificultad para obtener información técnica precisa, las elevadas diferencias de precio entre dispositivos con rendimientos y procedimientos aparentemente similares y la ausencia de estudios que evalúen y comparen el producto final y su eficacia real. Los resultados encontrados están en consonancia con otros autores que indican que los estudios comparativos entre los diferentes sistemas no revelan diferencias significativas⁹⁻¹¹.

Queda patente que la adquisición de estos dispositivos en el hospital puede ser realizada por servicios distintos al servicio de farmacia., la diversidad de clientes para los fabricantes y distribuidores de estos dispositivos supone que otros profesionales sanitarios sean objetivo prioritario y/o adicional a los farmacéuticos de hospital.

Por otro lado, llama la atención que la información proporcionada, se sustenta en datos propios del fabricante sin plantearse solicitud de certificados externos. Esta información deficiente no permite esclarecer cuestiones tan importantes como el rendimiento, la concentración o calidad del producto final obtenidos con los dispositivos que, al fin y al cabo, pretende utilizarse en un paciente con un fin terapéutico. En este sentido cabría preguntarse ¿Podríamos adquirir, en los SF, un medicamento cuya composición no hubiera sido sobradamente contrastada y certificada?

Respecto a la exposición de la sangre al medio ambiente, los 7 dispositivos disponían de tecnología para que, una vez extraída la sangre del paciente, ésta se mantuviera en un entorno cerrado, tal y como se describe en el Informe de la Comisión Técnica de inspección para considerar un sistema cerrado.

Cabe destacar la importancia que tiene en el producto acabado, el proceso de extracción de la sangre, momento en el que han de seguirse las recomendaciones

de manipulación que reduzcan las posibilidades de contaminación.

Entre las funciones del farmacéutico de hospital, se encuentra la de garantizar la máxima calidad en las elaboraciones realizadas bajo su actividad profesional. Por ello, es fundamental tener en cuenta determinados procesos, como el proceso de extracción o procesos de pipeteado intermedios que condicionen contacto con el medio ambiente, a la hora de seleccionar el dispositivo a utilizar, para garantizar la adecuación a la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria¹².

En esta línea, la acreditación para la manipulación de PRP con sistemas abiertos debería ser un objetivo de los SF.

Asimismo, la exigencia de asegurar un producto final de calidad en un medicamento que ha de ser de prescripción individualizada por paciente, exige unas garantías mínimas en la elaboración que podrían ser asumidas dentro de la competencia regulatoria de las fórmulas magistrales.

Desde el inicio del desarrollo de esta publicación hasta el momento de su finalización, la AEMPS ha constituido un grupo de trabajo para la identificación y clasificación definitiva de los dispositivos de fraccionamiento de plasma. Se espera por tanto que los resultados del trabajo de ese grupo puedan dar respuesta a la tan ansiada y necesaria laguna de información.

En este punto, es necesario añadir que, en ocasiones, existe un elevado número de referencias para un único dispositivo, y todas ellas no son detalladas en el presente trabajo. Es decir, se hace una alusión genérica al dispositivo de fraccionamiento de plasma de cada marca comercial sin entrar en el detalle de cada una de sus variantes de venta. Por otro lado, es preciso contemplar que desde el desarrollo del trabajo hasta su publicación, y siendo consciente de que en el trascurso de este espacio de tiempo el mercado del PRP está vivo y en crecimiento, podrían haberse comercializado nuevos dispositivos lo cual ha de ser tenido en consideración por el lector. En esta línea, y reiterando de nuevo la dificultad para obtener información sobre los dispositivos y proveedores disponibles en España, no podemos garantizar que la relación de dispositivos sea completa, aunque sí que los dispositivos que detallamos existen en el mercado y están disponibles.

Por último indicar, que el PRP obtenido con técnicas diferentes de fraccionamiento, técnicas abiertas validadas en el centro, técnicas cerradas utilizando distintos dispositivos nos conduce probablemente a productos distintos, con concentración de plaquetas diferente y presencia o no de otras líneas celulares. Es importante considerar, por tanto, que no puede hacerse alusión a un producto genérico y que este hecho puede tener una importante repercusión en la eficacia del producto acabado. Mientras no se realicen estudios específicos de efi-

cacia este aspecto seguirá siendo más una incertidumbre que un hecho, pues no disponemos en la fecha actual de una composición definida ni una técnica estandarizada de obtención y los datos actuales de eficacia se sustentan en estudios primarios heterogéneos. Es, sin duda alguna, una gran oportunidad para que el farmacéutico de Hospital, especialista del medicamento y de su uso racional, responsable del producto sanitario y proveedor central de farmacoterapia desarrolle sus competencias en este ámbito y lidere el conocimiento en la elaboración y uso del Plasma Rico en Plaquetas.

Conclusiones

1. La publicación del informe de la AEMPS v1/23052013 sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) ha servido como documento base para el establecimiento de consenso en la elaboración de procedimientos adecuados para la obtención de PRP, mediante la colaboración de los Grupos de Trabajo de la SEFH y la AEMPS.
2. El interés que ha suscitado en las instituciones y en el farmacéutico de hospital las técnicas de obtención del PRP se encuentra tan solo en el inicio de su desarrollo. El uso racional del medicamento y producto sanitario es un "leitmotiv" del farmacéutico de hospital.
3. La participación cada vez más clínica y versátil del farmacéutico de hospital en aspectos que salen de las fronteras físicas del SF, dentro de las competencias y responsabilidades que la ley le confiere, permite demostrar su valor añadido en el campo del medicamento y producto sanitario. De esta forma, el SF debe implicarse en la selección del Producto Sanitario conociendo su estrecha relación con la calidad de la elaboración del PRP, y por ello, debe ser competencia de las Comisiones de Farmacia seleccionar las indicaciones y desarrollar protocolos de uso PRP. La consideración de PRP como medicamento hace necesaria la implicación de los SF en su gestión, y llegado el caso, en su manipulación y acondicionamiento.
4. El trabajo conjunto, colaborativo y en línea con la estrategia de la AEMPS permitirá definir de forma específica el proceso, mejorando en todos los aspectos, la calidad asistencial final de los pacientes.
5. El entusiasmo mediático generado por la aparición de PRP, no parece, de momento, acompañarse de resultados de investigación concluyentes. La realización de ensayos clínicos controlados permitiría establecer niveles de evidencia adecuados sobre la utilidad terapéutica en cada una de las patologías que deberá guardar relación con la técnica de obtención de la misma, siendo condición indispensable conocer la

diferencias de producto obtenidos en función de los dispositivos o técnicas empleados para su obtención.

Conflicto de intereses

Declaramos que no existen conflictos de intereses ni existe ninguna relación económica.

Bibliografía

1. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. INFORME/V1/23052013. Mayo 2013. Disponible en: <http://www.AEMPS.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf> [Acceso: Noviembre 2015]
2. Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE núm. 225, de 20 de septiembre de 2005.
3. Moreno Díez, R, Gaspar Carreño M T al. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. Farm Hosp. 2015;39(3):130-136.
4. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Jefatura del Estado. BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006, páginas 28122 a 28165 (44 Págs.).
5. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. BOE núm. 268, de 6 de noviembre de 2009, páginas 92708 a 92778 (71 Págs.).
6. Registro de la AEMPS de centros sanitarios que realicen un uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados. AEMPS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2015/docs/NI-MUH_16-2015-registro-centros-uso-plasma.pdf [Acceso: Abril 2016]
7. Nota informativa de los grupos GPS, Farmacotecnia y Hemoderivados de la SEFH. Noviembre 2015. Disponible en: <http://gruposde-trabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/GPSRecomendacionesPRPpostAEMPS4NOVIEMBRE.pdf> [Acceso: Abril 2016]
8. Garantías mínimas de calidad en la producción de Plasma Rico en Plaquetas (PRP)" Documento elaborado por grupo de trabajo de Plasma Rico en plaquetas (PRP) y aprobado por Comité Técnico de Inspección(CTI) de la AEMPS. Fecha aprobación 7 de octubre 2014. Código CTI/PRP/160/00/14. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DGarantias+mininas+de+calidad+CTI++Octubre2014.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352899737901&ssbinary=true> [Acceso: Abril 2016]
9. Wiebrich G et col. Inte Oral Maxilofacial Implants. 2002
10. Ujash Sheth et al. "Efficacy of Autologous Platelet-Rich plasma Ue for Orthopaedic Indications: A Meta-Analysis" J Bone Joint Sug Am. 2012; 94:298-307.
11. Documento de estándares para la obtención producción y almacenamiento de PRP del grupo de trabajo sobre PRP. Disponible en: <http://www.aahi.org.ar/wp-content/uploads/2014/08/Estandares-PRP-2014-1.pdf> [Acceso: Abril 2016]
12. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Bermejo-San José F, Barceló-Bru M, Ribera-Pibernat M, Poveda-Andrés JL, Sanromán-Álvarez L; on behalf del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing. Interdisciplinary recommendations document to improve adherence in patients with chronic inflammatory diseases: Adhing recommendations. Farm Hosp. 2016;40(5):394-411.
- Bermejo-San José F, Barceló-Bru M, Ribera-Pibernat M, Poveda-Andrés JL, Sanromán-Álvarez L; en representación del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing. Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing. Farm Hosp. 2016;40(5):394-411.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Interdisciplinary recommendations document to improve adherence in patients with chronic inflammatory diseases: Adhing recommendations

Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing.

Fernando Bermejo-San José¹, Mireia Barceló-Bru², Miquel Ribera-Pibernat³, José Luís Poveda-Andrés⁴ and Luciano Sanromán-Álvarez⁵ en representación del Grupo de Trabajo Recomendaciones Adhing

¹Servicio de Digestivo. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada. Madrid. ²Unidad de Reumatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ³Servicio de Dermatología. Hospital Universitari de Sabadell – Corporació Parc Taulí, Sabadell. ⁴Servicio Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Valencia. ⁵Servicio de Ap. Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo. Spain.

Abstract

Objective: Patient compliance in chronic inflammatory diseases is essential to achieve treatment effectiveness. The study objective is to develop a recommendations document for healthcare professionals to encourage treatment compliance.

Methods: A sequential methodology was followed: 1. Systematic review of EBM Reviews, Embase and MedLine without time restriction of interventions on compliance in chronic inflammatory diseases. Studies were selected according to previously defined criteria (confirmed diagnosis of chronic inflammatory disease of patients included, assessment of adherence interventions and experimental study design). 2. Three expert workshops (hospital pharmacy, nursing and medical specialties) to elaborate recommendations. 3. Expert online voting about the degree of agreement with recommendations. 4. Final face to face consensus workshop.

Results: A total of 1 115 papers were identified, 84 were fully reviewed and 30 were selected according to criteria. A preli-

Resumen

Objetivo: La adherencia terapéutica en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas es fundamental para alcanzar la efectividad del tratamiento. El objetivo de este trabajo es crear un documento de recomendaciones para los profesionales de la salud que promueva la adherencia al tratamiento.

Métodos: Se siguió una metodología secuencial: 1. Revisión sistemática en Evidence Based Medicine Reviews (EBMR), Embase y MedLine de intervenciones en adherencia en enfermedades inflamatorias crónicas sin restricciones temporales. Los estudios se seleccionaron según criterios previamente definidos (pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria crónica, evaluación de intervenciones para la mejora de la adherencia y diseño experimental de estudio). 2. Reunión con tres grupos de expertos (farmacia hospitalaria, enfermería y especialidades médicas) para generar recomendaciones. 3. Votación electrónica de los expertos sobre el grado de acuerdo con las recomendaciones. 4. Reunión presencial final de las recomendaciones.

Resultados: Se identificaron 1.115 citas, se revisaron 84 y se seleccionaron 30 de acuerdo a los criterios de elegibilidad. Se redactó un listado inicial de 8 recomendaciones basadas en la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miquel.ribera@uab.cat (Miquel Ribera-Pibernat).

Recibido el 3 de noviembre de 2015; aceptado el 23 de junio de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10180



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.

minary list of 8 recommendations based on evidence was developed and discussed in the expert workshops. As a result, a new version of 14 recommendations was created. Later, online voting showed a high degree of agreement among experts: 7 out of 14 recommendations obtained unanimous approval; in the other 7, 1 to 3 experts were partially in disagreement. Recommendations without unanimous agreement were further reviewed and modified in the face to face meeting and final recommendations were approved unanimously.

Conclusions: This consensus statement gathers all relevant aspects to be interdisciplinary considered to detect, monitor and assess medication adherence, involving the patient in the process. Further studies are needed to assess the impact of interventions to improve compliance in patients with chronic inflammatory diseases both in terms of adherence and in health outcomes.

KEYWORDS

Patient compliance; Chronic disease; Inflammation; Recommendations

Farm Hosp. 2016;**40(5)**:394-411

Contribution to Scientific Literature

In a social context of polymedicated patients, with an ageing population and a tendency to chronic conditions, the concepts of self-care, treatment adherence, and health outcomes have become particularly relevant. It is necessary to prepare recommendations targeted to and designed by healthcare professionals, in order to improve treatment adherence in their patients, and therefore improve disease control and their overall health status.

The innovative contribution of our study is its approach, which allows us to cover a need unmet so far: developing recommendation guidelines in order to increase patient adherence to treatments for inflammatory conditions.

This study was conducted sequentially, through systematic literature review of interventions on treatment adherence for chronic inflammatory conditions, without any time limitations. The result of said review was the selection of different studies according to previously defined criteria. Meetings were set up with three groups of experts from different settings (hospital pharmacy, nursing, and different medical specialties), to provide the recommendations with a multidisciplinary and plural perspective. Finally, a series of structured recommendations were established, highlighting the need for actions targeted to identifying the causes for lack of patient adherence to treatment, and to define informative and educational actions, as well as reminders (emails, apps, etc.). Another suggestion from the conclusions was to set up new lines of research, with studies assessing the implementation of guidelines for treatment adherence and their monitoring, in order to determine the health outcomes derived of said implementation, also assessing the opinion of patient associations.

evidencia, que se discutió en las reuniones de expertos y dio lugar a una nueva versión de 14 recomendaciones. La posterior votación electrónica de esta versión evidenció un elevado grado de acuerdo entre los expertos: en 7 recomendaciones, acuerdo unánime; en las 7 restantes, entre 1 y 3 expertos parcialmente en desacuerdo. En la reunión presencial se volvieron a revisar y modificar las recomendaciones, sin acuerdo unánime, que finalmente se aprobaron por unanimidad.

Conclusiones: Estas recomendaciones recogen los aspectos relevantes para detectar, monitorizar y evaluar la adherencia terapéutica de forma multidisciplinar, implicando de forma activa al paciente. Son necesarios nuevos estudios para evaluar el impacto de las intervenciones para mejorar la adherencia en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y su influencia tanto en los aspectos relativos al cumplimiento como en los resultados en salud.

PALABRAS CLAVE

Adherencia terapéutica; Enfermedad crónica; Inflamación; Recomendaciones

Farm Hosp. 2016;**40(5)**:394-411

Introduction

In recent years, the treatment armamentarium for chronic inflammatory conditions has been increased with the launch of new biologic drugs, which have improved the progression of said diseases, with a positive impact on patient satisfaction with treatments and on their quality of life. However, for any drug to reach its optimal levels of efficacy, it is essential to create awareness in patients about the importance of treatment adherence. In the case of biologic drugs, the treatment adherence rate for inflammatory diseases would be between 22 and 99%^{1,2}, depending on the drug and the method for assessing adherence; though generally it is estimated at around 70%.

The attitude of patients regarding adherence will be mainly determined by their knowledge about their disease and its treatment; on the other hand, sociodemographical aspects are not so important. These aspects can also explain why a patient can be compliant and have good adherence to treatments for one disease, while not being compliant with another treatment (for another concomitant disease, or the same one)³. Therefore, interventions targeted to improving adherence must be, as far as possible, individualized for each patient; and to this aim, it is necessary to try and learn the causes for the lack of adherence in a tailored way, in order to select the adequate strategies for each patient^{4,5}.

The objective of this study has been the preparation of recommendations, supported by the main healthcare professionals (hospital pharmacy, nursing, and medical specialties) involved in managing patients with chronic inflammatory diseases, who encourage treatment adherence from their clinical practice.

Material and methods

A sequential methodology in four stages was followed for the development of these recommendations.

Systematic review of evidence

Firstly, a systematic review was conducted of the interventions for improving treatment adherence in inflammatory conditions, which was used as the basis for preparing the initial recommendations. The search was started on March, 24th, 2013, without any time limitations, in the following databases: EBM Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 to March 2013), Embase (1988 to 2013, week 16) and MedLine through the OVID platform (1946 until the current day). The search strategy in order to identify all relevant studies included terms associated with the conditions studied, adherence and persistence, and was limited to studies published in English and Spanish (Table 1). Studies were considered eligible if: (i) they included patients with a confirmed diagnosis of an inflammatory condition (Rheumatoid Arthritis, Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Axial Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis, Crohn's Disease, and Ulcerative Colitis) under drug treatment; (ii) there was an assessment of any intervention or method used for improving drug treatment adherence; and (iii) they presented a comparative or non-comparative experimental design, including observational studies or systematic reviews. The following were excluded: non-systematic

bibliographic reviews, editorials and opinion articles, as well as presentations to congresses. Two independent reviewers selected the studies according to previously defined criteria, in two structured stages of reading the title and abstract (1) and the complete text (2). Discrepancies were sorted out by consensus.

The relevant data from the studies selected were extracted in evidence tables, where interventions for improving treatment adherence were classified, according to their nature, into informative (targeted to promote higher knowledge and awareness among patients about their condition and treatment), educational/behavioural (developed to influence and modify patient behaviour, through reminders for taking their medication, or rewarding the desired behaviour), or mixed (including both types of interventions previously mentioned)⁶. Finally, preliminary recommendations were prepared, based on evidence and classified according to the recommendations by the *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (Randomized Clinical Trials (RCTs), Cohort Studies (CS) and CT systematic reviews: levels 2a-2c; Case-Control Studies (CCS) and CCS systematic reviews: level 3a-3b; Series of cases: Level 4; Expert opinion: Level 5)⁷, and these were subsequently presented to the experts involved.

Expert Group Meeting

During June, 2013, the contents of the initial recommendations were discussed in 3 sequential meetings, following a methodology of nominal groups with the

Table 1. Search Strategy (24/04/2013)

#	Search	Results
1	(crohn or crohn's or crohn's disease).mp.	87,506
2	(Colitis, Ulcerative or ulcerative colitis).mp	69,871
3	psoriasis.mp.	69,170
4	(Arthritis, Psoriatic or psoriatic arthritis).mp.	14,780
5	(Arthritis, Rheumatoid or rheumatoid arthritis).mp	210,387
6	(Arthritis, Juvenile Rheumatoid or Juvenile Idiopathic Arthritis).mp	12,798
7	(Spondylarthritis or Spinal Arthritis).mp	2,748
8	(Spondylitis, Ankylosing or Rheumatoid Spondylitis).mp	11,428
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	407,773
10	(medication adherence or patient adherence).mp.	144,647
11	(medication or medicine or medicines or medical or therapy or therapie or drug or drugs).mp.	11,459.187
12	(complan\$ or non-complan\$ or non complian\$ or noncomplan\$ or adher\$ or non-adher\$ or non adher\$ or nonadher\$ or persist\$ or non-persist\$ or non persist\$ or nonpersist\$).mp	1,143.276
13	10 or (11 and 12)	517,591
14	(intervention\$ or program\$).mp	2,355.300
15	9 and 13 and 14	1,428
16	limit 15 to (english or spanish)[Limit not valid in CDSR; records were retained]	1,371
17	remove duplicates from 16	1,104

different expert groups: hospital pharmacy, nursing, and medical specialties (Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology). Experts were selected according to their professional experience regarding treatment of patients diagnosed with chronic inflammatory conditions, and their previous experience in terms of initiatives for improving treatment adherence. The meetings included 12 Hospital Pharmacists, 7 nurses, and 11 physicians (5 Rheumatologists, 3 Gastroenterologists, and 3 Dermatologists). The evidence outcomes were presented in each meeting, and the main points of interest were discussed, as well as the preliminary recommendations. Based on the comments and suggestions by each expert group, a second version of the recommendations was prepared.

Electronic vote of recommendations

The second version of recommendations was submitted to one single individual vote through an electronic survey with a 5-item Likert Scale (from "Complete agreement" to "Complete disagreement"), in order to assess the level of agreement with each recommendation. Those experts who showed a certain degree of disagreement with any of the recommendations were asked to provide comments for improving and accepting the wording.

Final Meeting for Recommendations

On September, 2013, the final meeting was held in order to establish the recommendations, with the participation of all experts. The outcomes of the electronic survey were presented, and those recommendations without unanimous agreement were discussed and modified, while the rest were considered as final recommendations. Those new recommendations created by discussion underwent a final vote within the same meeting, and a final agreement was reached in terms of their final version.

Results

Systematic Review results

A total of 1,115 single quotes were identified based on the search strategy (Fig. 1), while 84 articles were considered potentially relevant based on the review of title and abstract. The complete text of these articles was then reviewed. After applying the eligibility criteria, 30 articles were selected which, after review, were classified as publications assessing: informative interventions (n=7), educational or behavioural interventions (n=2) or mixed interventions (n=17, belonging to 15 studies). Four (4) systematic reviews of evidence were also included.

Preparation of Recommendations

Literature review resulted in an initial list of 8 recommendations based on evidence, which was discussed

and modified at each of the three expert meetings, thus reaching a preliminary list of recommendations with an Expert Level of Evidence in the majority of cases. This preliminary list of recommendations was distributed into 7 blocks that describe the process of assessment for treatment adherence: the importance of adherence, communication with patients, patient stratification according to their risk of non-adherence, estimating/assessing/monitoring adherence, interdisciplinary approach of the intervention, individualization, and strategies in order to improve adherence. The individual voting through electronic questionnaire showed a very high level of agreement among experts. From the 14 recommendations submitted to vote, the experts showed a unanimous level of agreement for 7, and for the remaining 7, only 1 to 3 experts declared to be partially in disagreement. The latter were reviewed, modified, and a consensus was reached in the final meeting, with a unanimous vote (Table 2). Each one of the 14 final recommendations are detailed below, divided into blocks, as well as their justification according to the level of evidence for each one:

Block 1: The importance of Adherence

Recommendation 1.1

To promote and generate lines of research in order to determine the relationship between the level of treatment adherence and health outcomes.

Level of evidence: 5.

Block 2: Communication with Patients

Recommendation 2.1

To promote the development of communication abilities in healthcare professionals in order to encourage a fluent and honest communication with patients based on mutual trust.

Level of evidence: 2a

Comments to the recommendation: A systematic review by Pasma *et al.*⁸ about the factors associated with treatment adherence in patients with Rheumatoid Arthritis identified that a good communication between healthcare professional and patient is required in order to convince the patient of the importance of treatment.

Recommendation 2.2

In order to achieve higher treatment adherence and, consequently, better health outcomes, the following are necessary:

- *Early and continuous information and education for patients about the disease.*
- *Acceptance of their disease by patients.*
- *Patient commitment with the agreed-upon treatment strategy.*

Level of evidence: 1a

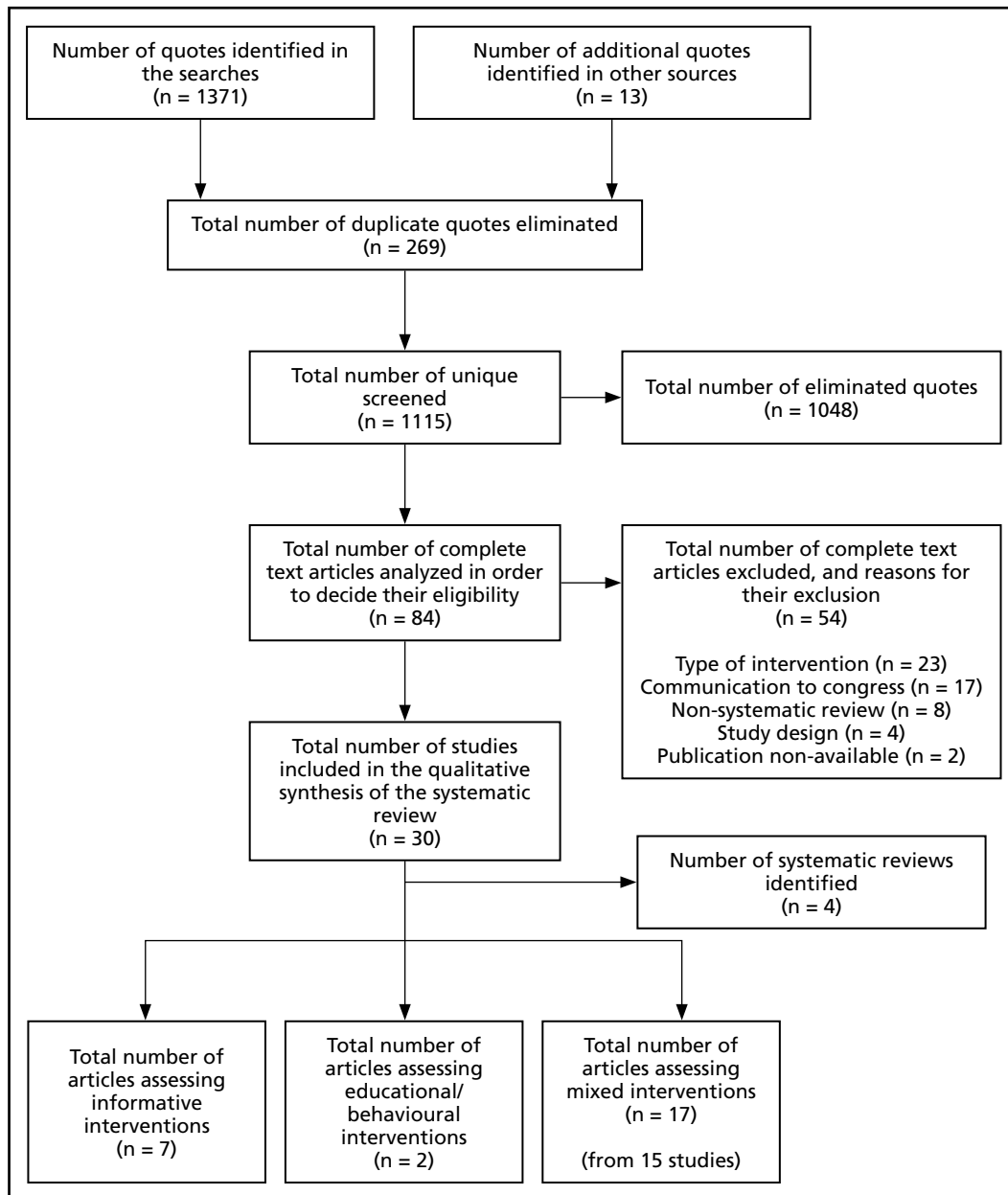


Figure 1. PRISMA Diagram of Systematic Review.

Comments to the recommendation: Joosten et al.⁹ studied the evidence of efficacy in shared decision making in terms of health outcomes. The authors reviewed 11 relevant publications about different conditions, and reached the conclusion that the process of shared decision making can be a good method in order to achieve patient commitment, particularly in chronic conditions. However, they identified the need for further studies in order to assess its efficacy. Likewise, the most recent recommendations by EULAR (European League Against Rheumatism) for management of Rheumatoid Arthritis with Disease Modifying Drugs¹⁰ have also included as one of its essential principles the concept of treatment as a shared decision between patient and Rheumatologist. This principle is based on the discussion of the treatment plan, its objectives, and the reasons for its selection.

Recommendation 2.3

Healthcare professionals must advise patients about reliable information sources regarding their disease and treatment, adapted to their information needs (for example, web-pages of patient associations or scientific societies).

Level of evidence: 5.

Block 3: Patient Stratification according to their Risk of Non-Adherence

Recommendation 3.1

For the patient stratification process, the following must be taken into account:

- *Aspects associated with the knowledge and acceptance of patients of their disease, their sociocultural*

Table 2. Summary of Recommendations with Degree of Agreement for each Recommendation

	Initial Agreement (%) (n=30)	Final Agreement (%) (n=26)
Block 1: The Importance of Adherence		
<i>Recommendation 1.1</i> To promote and generate lines of research in order to determine the relationship between the level of treatment adherence and health outcomes.	100	-
Block 2: Communication with Patient		
<i>Recommendation 2.1</i> To promote the development of communication abilities in healthcare professionals in order to encourage a fluent and honest communication with patients based on mutual trust.	100	-
<i>Recommendation 2.2</i> In order to achieve higher treatment adherence and, consequently, better health outcomes, the following are necessary: Early and continuous information and education for patients about the disease. Acceptance of their disease by patients. Patient commitment with the agreed-upon treatment strategy.	91	100
<i>Recommendation 2.3</i> Healthcare professionals must advice patients about reliable information sources regarding their disease and treatment, adapted to their information needs (for example, web-pages of patient associations or scientific societies).	97	100
Block 3: Patient Stratification according to their Risk of Lack of Adherence		
<i>Recommendation 3.1</i> For the patient stratification process, the following must be taken into account: Aspects associated with the knowledge and acceptance of patients of their disease, their sociocultural and economic setting, their expectations, fear of adverse effects, their comorbidities, physical difficulties for administration, etc. Potential barriers for treatment adherence: treatment complexity, treatment tolerability, easy access to health professionals, etc.	97	100
Block 4: Estimating / Assessing / Monitoring Adherence		
<i>Recommendation 4.1</i> To estimate and analyze adherence periodically is a key aspect in the management of patients with chronic diseases, and essential for making informed decisions about patient treatment.	97	100
<i>Recommendation 4.2</i> Tools for assessing adherence must be simple, in order to encourage their use in daily clinical practice, and they should be preferably validated in the population of interest (Table 3). It is advisable to use simultaneously at least two tools for assessing adherence, adapted to the daily practice of each healthcare professional.	94	100
Block 5: Interdisciplinary Approach of the Intervention		
<i>Recommendation 5.1</i> Adherence must be approached by consensus and in an interdisciplinary manner by all agents (healthcare professionals, patients, caregivers and relatives, and managers) involved in comprehensive patient care; it would be advisable to encourage dialogue forums between them.	97	100
<i>Recommendation 5.2</i> Healthcare professionals involved in patient care should share direct technologies for information and communication in the clinical record setting, to allow a better coordination.	100	-
Block 6: Individualization		
<i>Recommendation 6.1</i> For each patient, it is recommended to assess the factors predicting treatment adherence before and after treatment. It is recommended that these interventions should be individualized, because: There is no unique intervention that can be recommended to all patients. Risk factors differ according to patient characteristics, type of disease, and treatment. The needs and beliefs of each patient are varied, regarding their disease, its treatment, and potential side effects.	100	-
Block 7: Strategies		
<i>Recommendation 7.1</i> Interventions targeted to improving treatment adherence, adapted to the individual needs of patients, and approved by consensus by the interdisciplinary teams, should include standard informative aspects, educational / behavioural aspects, or a combination of both.	100	-
<i>Recommendation 7.2</i> In paediatric patients, programs for improving treatment adherence should include the active participation of their relatives or carers.	100	-
<i>Recommendation 7.3</i> For dependent patients or those who require assistance by a carer or relative, the intervention programs for improving adherence must include the active participation by their carers or relatives.	100	-

and economic setting, their expectations, fear of adverse effects, their comorbidities, physical difficulties for administration, etc.

- Potential barriers for treatment adherence: treatment complexity, treatment tolerability, easy access to health professionals, etc.

Level of evidence: 2b.

Comments to the recommendation: Patient stratification according to their risk of non-adherence has been identified as an increasing need in order to personalize the strategies for improving adherence. Even though no specific risk pattern has been identified for non-adherent patients, some tools have been developed¹¹, which have been used in prospective studies with positive results¹².

Block 4: Estimating / Assessing / Monitoring Adherence

Recommendation 4.1

To estimate and analyze adherence periodically is a key aspect in the management of patients with chronic diseases, and essential for making informed decisions about patient treatment.

Level of evidence: 5.

Recommendation 4.2

Tools for assessing adherence must be simple, in order to encourage their use in daily clinical practice, and they should be preferably validated in the population of interest (Table 3). It is advisable to use simultaneously at least two tools for assessing adherence, adapted to the daily practice of each healthcare professional.

Level of evidence: 5.

Block 5: Interdisciplinary Approach of the Intervention

Recommendation 5.1

Adherence must be approached by consensus and in an interdisciplinary manner by all agents (healthcare professionals, patients, caregivers and relatives, and mana-

gers) involved in comprehensive patient care; it would be advisable to encourage dialogue forums between them.

Level of evidence: 5.

Recommendation 5.2

Healthcare professionals involved in patient care should share direct technologies for information and communication in the clinical record setting, to allow a better coordination.

Level of evidence: 5.

Block 6: Individualization

Recommendation 6.1

For each patient, it is recommended to assess the factors predicting treatment adherence before and after treatment. It is recommended that these interventions should be individualized, because:

- There is no unique intervention that can be recommended to all patients.
- Risk factors differ according to patient characteristics, type of disease, and treatment.
- The needs and beliefs of each patient are varied, regarding their disease, its treatment, and potential side effects.

Level of evidence: 5.

Block 7: Strategies

Recommendation 7.1

Interventions targeted to improving treatment adherence, adapted to the individual needs of patients, and approved by consensus by the interdisciplinary teams, should include standard informative aspects, educational / behavioural aspects, or a combination of both.

Level of evidence: 5.

Recommendation 7.2

In paediatric patients, programs for improving treatment adherence should include the active participation of their relatives or carers.

Level of evidence: 1b

Comments to the recommendation: Carers or relatives will usually play an active role in the studies of interventions for treatment adherence in paediatric patients. Those studies identified in the process of systematic review that included paediatric population involved carers or relatives in all cases, as active participants of the strategy^{13,14}.

Recommendation 7.3

For dependent patients, or those who require assistance by a carer or relative, the intervention programs for improving adherence must include the active participation by their carers or relatives.

Level of evidence: 5.

Table 3. The most usual methods for estimating treatment adherence

Direct Methods

Pharmacological Marker

Indirect Methods

Patient-reported adherence ("ad hoc" question/s)

Pharmacy Dispensing Record

Medication count

Electronic monitors for medication control

Morisky-Green / other questionnaires

Patient diary

Recommendation 7.4

It is recommended to use comprehensive strategies sustained over time between the healthcare professional and the patient, targeted to encourage treatment adherence. These should include, for example (Table 4):

- Oral, written and/or electronic channels of information.
- Adaptation of the treatment strategy.
- Tools as reminders for administration as well as for collecting medication.

Level of evidence: 1b

Comments to recommendation: In the process of evidence systematic review, different articles were identified that assessed the use of various interventions for improving treatment adherence in patients with systemic inflammatory diseases^{15,16,17,18}. To develop this Recommendation, those interventions that had proven efficacy for improving adherence were included, as well as other potential strategies suggested by experts and agreed upon during the consensus process.

Discussion

The objective of these recommendations is to create awareness among all healthcare professionals involved in managing patients diagnosed with systemic inflammatory conditions about the importance of treatment adherence, how to communicate with patients, how to detect and assess patient adherence, and which strategies could be applied in order to improve adherence. This is the first multidisciplinary document of recommendations prepared in Spain for this area.

Regarding the methodology used in the development of recommendations, standard processes have been

taken into account, such as a systematic literature review, as well as more qualitative aspects, such as the dynamics of recommendations conducted in each one of the meetings with healthcare professionals. A structured survey has also been used, as the most adequate tool for the final quantification of the degree of agreement with each one of the recommendations, so that all participants had the same level of representation in the final recommendations. All this leads to a robust process of preparation of recommendations, at a methodological level, due to the combination of different strategies.

On the other hand, if we review the different consensus or recommendations published so far in Spain, the majority have focused on HIV infection¹⁹ and psychiatric conditions^{20,21,22}. The GESIDA/SEFH/PNS multidisciplinary consensus on adherence in HIV infection shares some of the recommendations collected in our study. Particularly, these show the importance of assessing the factors of risk for non-adherence, the need of a multidisciplinary approach to address adherence, the need to assess it through different methods, the importance of communication between the healthcare professional and the patient, and the need to individualize those interventions targeted to improve treatment adherence¹⁹. The GESIDA recommendations have been recently used to assess the perspective of the different healthcare professionals involved (hospital pharmacists, physicians and nurses) regarding the support measures for treatment adherence; differences in their perspectives have been observed, based on lack of time and training²³. In the Psychiatry area, consensus has focused on schizophrenia and major depression. In the case of schizophrenia, 2 unidisciplinary consensuses have been developed by Psychiatrists²⁰ and nurses²¹, with different perspectives, because the former is mostly focused on improving adherence through psycho-educational strategies targeted to increasing patient awareness of their condition, and the latter on improving strategies to be implemented in daily practice. The consensus on major depression also stresses that knowledge about the disease and the importance of receiving drug treatment in order to improve the disease symptoms are the essential aspects in order to improve treatment adherence²².

Also regarding chronic conditions, different regional and national agencies have driven initiatives and policies for the improvement of treatment adherence^{24,25}. In the European setting, a consensus document for improving treatment adherence has been recently published²⁶, developed through the Delphi methodology, with a panel of 50 experts from 14 countries representing organizations of patients, carers, health providers and professionals, politicians, academicians, and industry representatives. Twenty-five (25) potential solutions were prioritized for improving adherence, primarily an improvement in education and information for patients, patient involvement in drug therapy decisions taking into account

Table 4. Types of strategies and interventions for improving adherence

Channels

Individualized family-based sessions.

Informative leaflets / brochures about the disease and its management.

Semi-structured motivational interviews, either personal or over the phone, by the healthcare professional.

Use of web tools in the telemedicine setting.

Apps for mobile phones.

Adaptation of the therapeutic strategy

Dosing simplification, as far as possible.

Reminders

Pillboxes.

Mobile alarms as reminders for taking the medication.

Individualized telematic messages (SMS) as reminders for taking the medication.

Medication calendars or diaries.

their preferences, and a higher education and training for healthcare professionals.

Another important aspect to be considered is the impact of non-adherence in health outcomes. The impact of lack of adherence has been widely studied in conditions such as HIV infection²⁷, psychiatric disorders²⁸, or cardiovascular conditions²⁹, demonstrating the association between the lack of adherence in a generic way with a higher mortality rate⁴. However, this impact has not been so widely explored in systemic inflammatory conditions.

This is a dynamic document that is open to review, in order to incorporate any new recommendations based on the outcomes of new studies assessing strategies targeted to improving therapeutic adherence in these patients, and showing improvements in health outcomes. Among many discussions and debates generated during the meetings of the expert panel, one need stood out: to generate new evidence through pilot studies or other type of observational studies to assess the impact of interventions for improving adherence in patients with inflammatory diseases, and the optimal frequency for this assessment from the point of health outcomes, and always from the multidisciplinary perspective of healthcare professionals involved in the process.

In the conditions studied, there is a variation in the type of population affected, and their course and prognosis; this could represent a limitation for their joint analysis. However, these are chronic clinical entities that share common characteristics, and have a high impact on the quality of life of patients; therefore, an overall document can allow the healthcare professional to apply the recommendations which are more adequate for each case.

On of the main limitations of this document is the lack of involvement by patient associations in these recommendations. As previously discussed, the point of view of patients is essential in order to approach adherence from a comprehensive perspective. However, this group has not been involved in the development of this first document.

New studies are required in the setting of daily clinical practice, to generate evidence regarding the impact of interventions on improving adherence in patients with inflammatory diseases and their association with health outcomes. However, this article collects all aspects to be taken into account in order to detect, monitor and assess therapeutic adherence in a multidisciplinary manner, actively involving the patient in this process, and allowing all healthcare professionals in Spain to consult and use it at any time.

Conflict of Interests

Fernando Bermejo hereby declares that he has received grants for research, and has worked as a lecturer and advisor for MSD and Abbvie.

Miquel Ribera hereby declares that he has received grants and payments for research, advisory activities and training from the following companies: Abbvie, Almirall, Janssen, Leo Pharma, MSD, Novartis and Pfizer

Bibliography

1. Thorneloe RJ, Bundy C, Griffiths CE, Ashcroft DM, Cordingley L. Adherence to medication in patients with psoriasis: a systematic literature review. *Br J Dermatol*. 2013;168:20-31.
2. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1528-33.
3. McHorney CA, Victor Spain C, Alexander CM, Simmons J. Validity of the Adherence Estimator in the Prediction of 9-Month Persistence with medications prescribed for chronic diseases: A prospective analysis of Data from pharmacy claims. *Clin Ther*. 2009;31:2584-607.
4. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence*. 2013 ;7:675-82.
5. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Royal College of General Practitioners (UK); 2009 Jan.
6. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167:540-50.
7. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. Oxford, UK, Marzo 2009 (consultado 12 de diciembre de 2014). Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
8. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:18-28.
9. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom*. 2008;77:219-26.
10. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75.
11. INTERMED Complexity Assessment Grid (IM CAG version 6). INTERMED Foundation. Amsterdam, The Netherlands, 2009 (consultado 10 de octubre de 2013). Disponible en: <http://www.intermedfoundation.org/uploads/10/32/103299ff97ac58bcee216085ec23a708/Description-of-IM-CAG-v6-including-interview-and-score-December-2009.pdf>
12. Stockl KM, Shin JS, Lew HC, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK et al. Outcomes of a rheumatoid arthritis disease therapy management program focusing on medication adherence. *J Manag Care Pharm*. 2010;16:593-604.
13. Hommel KA, Hente E, Herzer M, Ingerski LM, Denson LA. Telehealth behavioral treatment for medication nonadherence: A pilot and feasibility study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 ;25:469-73
14. Hommel KA, Hente EA, Odell S, Herzer M, Ingerski LM, Guilfoyle SM et al. Evaluation of a group-based behavioral intervention to promote adherence in adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:64-9.
15. Balato N, Megna M, Di Costanzo L, Balato A, Ayala F. Educational and motivational support service: A pilot study for mobile-phone-based interventions in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168:201-5.

16. Cook PF, Emiliozzi S, El-Hajj D, McCabe MM. Telephone nurse counseling for medication adherence in ulcerative colitis: A preliminary study. *Patient Educ Couns*. 2010;81:182-6.
17. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, et al. E-health empowers patients with Ulcerative Colitis – a randomised controlled trial of the web-guided Constant-care approach. *Gut*. 2010;59:1652-61.
18. Cross RK, Cheevers N, Rustgi A, Langenberg P, Finkelstein J. Randomized, controlled trial of home telemanagement in patients with ulcerative colitis (UC HAT) *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1018-25.
19. Panel de Expertos de Gesida Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral [actualizado Junio 2008; consultado 21 octubre 2013]. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf
20. Roca M, Cañas F, Olivares J, Rodríguez A, Giner J. Treatment adherence in schizophrenia. Spanish clinical consensus. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(1 Suppl):1-6.
21. García I, Granada JM, Leal MI, Sales R, LLuch MT, Fornés J, et al. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso de enfermería en salud mental. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(Suppl 1):1-45.
22. Montejo AL, Menchón JM, Carrasco JL, Franco M, Martín Carrasco M, Moriño A. Guía de evaluación y mejora del cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del Trastorno Depresivo Mayor. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(Suppl. 2):1-27
23. Morillo Verdugo R, Jiménez Galán R, Almeida González C. Perspectiva multidisciplinaria del apoyo a la adherencia antirretroviral en Andalucía. Estudio Andalusida. *Farm Hosp*. 2012;36:410-23.
24. Plan de Salud de Cataluña 2011-2015. Generalitat de Catalunya. Departamento de Salud, 2012. Consultado 21 octubre 2013. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/El%20Departament/Pla_de_Salut_2011_2015/documents/arxius/plan%20de%20salud%20Catalunya_es.pdf
25. Navarra. ORDEN FORAL 146/2013, de 4 de octubre, de la Consejera de Salud, por la que se crea el Comité de Expertos para la conciliación y la mejora de la adherencia al tratamiento de los pacientes crónicos. *Boletín Oficial de Navarra*, 29 de octubre de 2013, núm 209, pp. 11356-7.
26. Clyne W, White S, McLachlan S. Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:425.
27. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylà JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:105-10.
28. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:453-60.
29. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, et al. Better adherence to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011; 29:610-18.

Aportación a la literatura científica

En un contexto social de pacientes polimedcados, de población envejecida y con una tendencia a la cronicidad de patologías, los conceptos auto-cuidado, adherencia y resultados en salud cobran especial relevancia. Es necesaria la elaboración de recomendaciones dirigidas y elaboradas por profesionales de salud para mejorar el cumplimiento de sus pacientes en relación a sus tratamientos y consecuentemente mejorar el control de su enfermedad y su nivel de salud global. La aportación novedosa de nuestro estudio es el planteamiento realizado, que nos ha permitido cubrir una necesidad no cubierta hasta el momento; la elaboración de recomendaciones para aumentar la adherencia terapéutica en enfermedades inflamatorias.

El trabajo se elaboró secuencialmente mediante la revisión sistemática en la literatura de intervenciones en adherencia en enfermedades inflamatorias crónicas sin restricciones temporales. El resultado de dicha revisión fue la selección de diferentes estudios según criterios previamente definidos. Se reunió a tres grupos de expertos de distintos ámbitos (farmacia hospitalaria, enfermería y distintas especialidades médicas) para dar una perspectiva multidisciplinaria y plural a las recomendaciones. Finalmente se estableció una serie de recomendaciones estructuradas remarcando la necesidad de llevar a cabo actuaciones dirigidas a identificar las causas de falta de cumplimiento a nivel de paciente y el definir actuaciones de cariz informativo, educacional, recordatorio (emails,

apps, etc.). Como conclusiones también se proponen nuevas líneas de investigación con estudios en los cuáles se evalué la implementación de guías de adherencia y su monitorización para la determinación de los resultados en salud derivados de su implementación, valorando también la opinión de asociaciones de pacientes.

Introducción

En los últimos años, el arsenal terapéutico para las enfermedades inflamatorias crónicas se ha incrementado con la aparición de los nuevos fármacos biológicos que han mejorado la progresión de estas enfermedades, impactando positivamente en la satisfacción del paciente con los tratamientos y en su calidad de vida. Sin embargo, para que cualquier fármaco alcance unos niveles óptimos de efectividad es fundamental que el paciente sea consciente de la importancia de la adhesión o adherencia al tratamiento. En el caso de los fármacos biológicos la tasa de adherencia terapéutica para enfermedades inflamatorias se situaría entre el 22 y el 99%^{1,2}, en función del fármaco y el método de evaluación de la adherencia, aunque generalmente se sitúa alrededor del 70%.

La actitud del paciente frente a la adherencia viene determinada principalmente por sus conocimientos en relación a su enfermedad y al tratamiento, mientras que los aspectos sociodemográficos son menos importantes. Estos aspectos también explican por qué un paciente puede ser adherente y tener buen cumplimiento a los tratamientos de una enfermedad, y sin embargo no serlo

a otro tratamiento (para otra enfermedad concomitante o para la misma)³. Por lo tanto, las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia deben ser, en la medida de lo posible, individualizadas para cada paciente y para ello es necesario que se intenten conocer las causas de la falta de adherencia de forma personalizada para seleccionar así las estrategias apropiadas para cada paciente^{4,5}.

El objetivo de este trabajo ha sido la elaboración de unas recomendaciones, avaladas por los principales profesionales sanitarios (farmacia hospitalaria, enfermería y especialidades médicas) implicados en el cuidado de los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas que promuevan la adherencia terapéutica desde su práctica clínica.

Material y métodos

Para el desarrollo de estas recomendaciones, se siguió una metodología secuencial en cuatro etapas.

Revisión sistemática de la evidencia

En primer lugar se realizó una revisión sistemática de las intervenciones para la mejora de la adherencia en enfermedades inflamatorias, que se utilizó como base para elaborar las recomendaciones iniciales. Se realizó una búsqueda a fecha de 24 de marzo de 2013, sin restricciones temporales en las bases de datos EBM Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 to March 2013), Embase (1988 a 2013 semana 16) y MedLine a través de la plataforma OVID (1946 hasta la actualidad). La estrategia de búsqueda para identificar

todos los estudios relevantes incluyó términos relacionados con las enfermedades de interés, la adherencia y la persistencia y se limitó a estudios publicados en inglés y español (Tabla 1). Los estudios fueron elegibles si (i) incluían pacientes con diagnóstico confirmado de una enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) en tratamiento farmacológico, (ii) evaluaban cualquier intervención o método utilizado para la mejora de la adherencia al tratamiento farmacológico, y (iii) presentaban un diseño experimental comparativo o no comparativo, incluyendo estudios observacionales o revisiones sistemáticas. Fueron excluidas las revisiones bibliográficas no sistemáticas, las editoriales y los artículos de opinión, así como las presentaciones a congresos. Dos evaluadores independientes seleccionaron los estudios según los criterios previamente definidos en dos fases estructuradas de lectura de título y resumen (1) y a texto completo (2). Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Los datos relevantes de los estudios seleccionados fueron extraídos en tablas de evidencia, en las que se clasificaron las intervenciones para la mejora de la adherencia según su naturaleza como informativas (dirigidas a promover un mayor conocimiento y concienciación de los pacientes sobre su enfermedad y tratamiento), educativas/conductuales (desarrolladas para influenciar y modificar el comportamiento del paciente, mediante recordatorios de toma de la medicación o premiando el comportamiento deseado) o mixtas (que engloban los

Tabla 1. Estrategia de búsqueda (24/04/2013)

#	Búsqueda	Resultados
1	(crohn or crohn's or crohn's disease).mp.	87.506
2	(Colitis, Ulcerative or ulcerative colitis).mp	69.871
3	psoriasis.mp.	69.170
4	(Arthritis, Psoriatic or psoriatic arthritis).mp.	14.780
5	(Arthritis, Rheumatoid or rheumatoid arthritis).mp	210.387
6	(Arthritis, Juvenile Rheumatoid or Juvenile Idiopathic Arthritis).mp	12.798
7	(Spondylarthritis or Spinal Arthritis).mp	2.748
8	(Spondylitis, Ankylosing or Rheumatoid Spondylitis).mp	11.428
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	407.773
10	(medication adherence or patient compliance).mp.	144.647
11	(medication or medicine or medicines or medical or therapy or therapie or drug or drugs).mp.	11.459.187
12	(complan\$ or non-complan\$ or non complian\$ or noncomplan\$ or adher\$ or non-adher\$ or non adher\$ or nonadher\$ or persist\$ or non-persist\$ or non persist\$ or nonpersist\$).mp	1.143.276
13	10 or (11 and 12)	517.591
14	(intervention\$ or program\$).mp	2.355.300
15	9 and 13 and 14	1.428
16	limit 15 to (english or spanish)[Limit not valid in CDSR; records were retained]	1.371
17	remove duplicates from 16	1.104

dos tipos de intervenciones anteriores)⁶. Finalmente se realizaron las recomendaciones preliminares basadas en la evidencia y clasificadas según las recomendaciones del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas de ECA: grados 1a-1c; Estudios de cohortes (EC) y revisiones sistemáticas de EC: grados 2a-2c; Estudios de casos y controles (ECC) y revisiones sistemáticas de ECC: grado 3a-3b; Series de casos: grado 4; Opinión de experto: grado 5)⁷, y que fueron posteriormente presentadas a los expertos implicados.

Reunión de los grupos de expertos

Durante el mes de junio de 2013 se discutió el contenido de las recomendaciones iniciales en 3 reuniones secuenciales siguiendo una metodología de grupos nominales con los diferentes grupos de expertos: farmacia hospitalaria, enfermería y especialidades médicas (reumatología, gastroenterología y dermatología). Los expertos fueron seleccionados debido a su experiencia profesional en el tratamiento de pacientes diagnosticados de enfermedades inflamatorias crónicas y a su experiencia previa en iniciativas para la mejora de la adherencia. Se incluyeron 12 farmacéuticos de hospital, 7 enfermeros y 11 médicos (5 reumatólogos, 3 gastroenterólogos y 3 dermatólogos). En cada reunión se presentaron los resultados de la evidencia y se discutieron los principales puntos de interés, así como las recomendaciones preliminares. A partir de los comentarios y sugerencias de cada uno de los grupos de expertos, se redactó una segunda versión de las recomendaciones.

Votación electrónica de las recomendaciones

La segunda versión de las recomendaciones fue sometida a una única votación individual mediante una encuesta electrónica con una escala de Likert de 5 ítems (desde "Totalmente de acuerdo" hasta "Totalmente en desacuerdo") para evaluar el grado de acuerdo con cada una de las recomendaciones. Aquellos expertos que mostraron un cierto grado de desacuerdo en alguna de las recomendaciones debían facilitar comentarios para la mejora y aceptación del redactado.

Reunión final de las recomendaciones

En septiembre de 2013 se realizó la reunión final de para establecer las recomendaciones, en la que participaron todos los expertos. Se presentaron los resultados de la encuesta electrónica, y se discutieron y modificaron aquellas recomendaciones en las que no existía un grado de acuerdo unánime, considerándose las restantes como recomendaciones definitivas. Las nuevas recomendaciones surgidas de la discusión fueron sometidas a votación definitiva en la misma reunión, llegándose a un acuerdo definitivo en su redactado final.

Resultados

Resultados de la revisión sistemática

Se identificaron 1.115 citas únicas a partir de la estrategia de búsqueda (Fig. 1), 84 artículos fueron considerados potencialmente relevantes a partir de la revisión de título y resumen. Estos artículos fueron revisados a texto completo. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, se seleccionaron 30 artículos que, tras su revisión, fueron clasificados como publicaciones que evaluaban: intervenciones informativas (n=7), intervenciones educacionales o conductuales (n=2) o intervenciones mixtas (n=17, correspondientes a 15 estudios). También se incluyeron 4 revisiones sistemáticas de la evidencia.

Elaboración de recomendaciones

La revisión de la literatura dio como resultado un listado inicial de 8 recomendaciones basadas en la evidencia, que fue discutido y modificado en cada una de las tres reuniones con expertos, llegándose a un listado preliminar de recomendaciones con nivel de evidencia de experto en la mayoría de los casos. Este listado preliminar de recomendaciones se distribuyeron en 7 bloques que describen el proceso de la evaluación de la adherencia terapéutica: la importancia de la adherencia, la comunicación con el paciente, la estratificación de pacientes según el riesgo de no adherencia, la estimación/evaluación/monitorización de la adherencia, el abordaje interdisciplinar de la intervención, la individualización y las estrategias para mejorar la adherencia. La votación individual mediante cuestionario electrónico mostró un grado muy elevado de acuerdo entre los expertos. De las 14 recomendaciones que fueron sometidas a votación, en 7 de ellas los expertos mostraron un grado de acuerdo unánime, y en las 7 restantes sólo entre 1 y 3 expertos declararon estar parcialmente en desacuerdo. Estas últimas fueron revisadas, modificadas y consensuadas en la reunión final, existiendo unanimidad en la votación (Tabla 2). A continuación se detallan cada una de las 14 recomendaciones finales, divididas por bloques, y su justificación en función del grado de evidencia en que se basa cada una:

Bloque 1: Importancia de la adherencia

Recomendación 1.1

Promover y generar líneas de investigación para establecer la relación entre el grado de adherencia terapéutica y los resultados en salud.

Grado de evidencia: 5.

Bloque 2: Comunicación con el paciente

Recomendación 2.1

Promover el desarrollo de habilidades comunicativas por parte de los profesionales sanitarios para favorecer

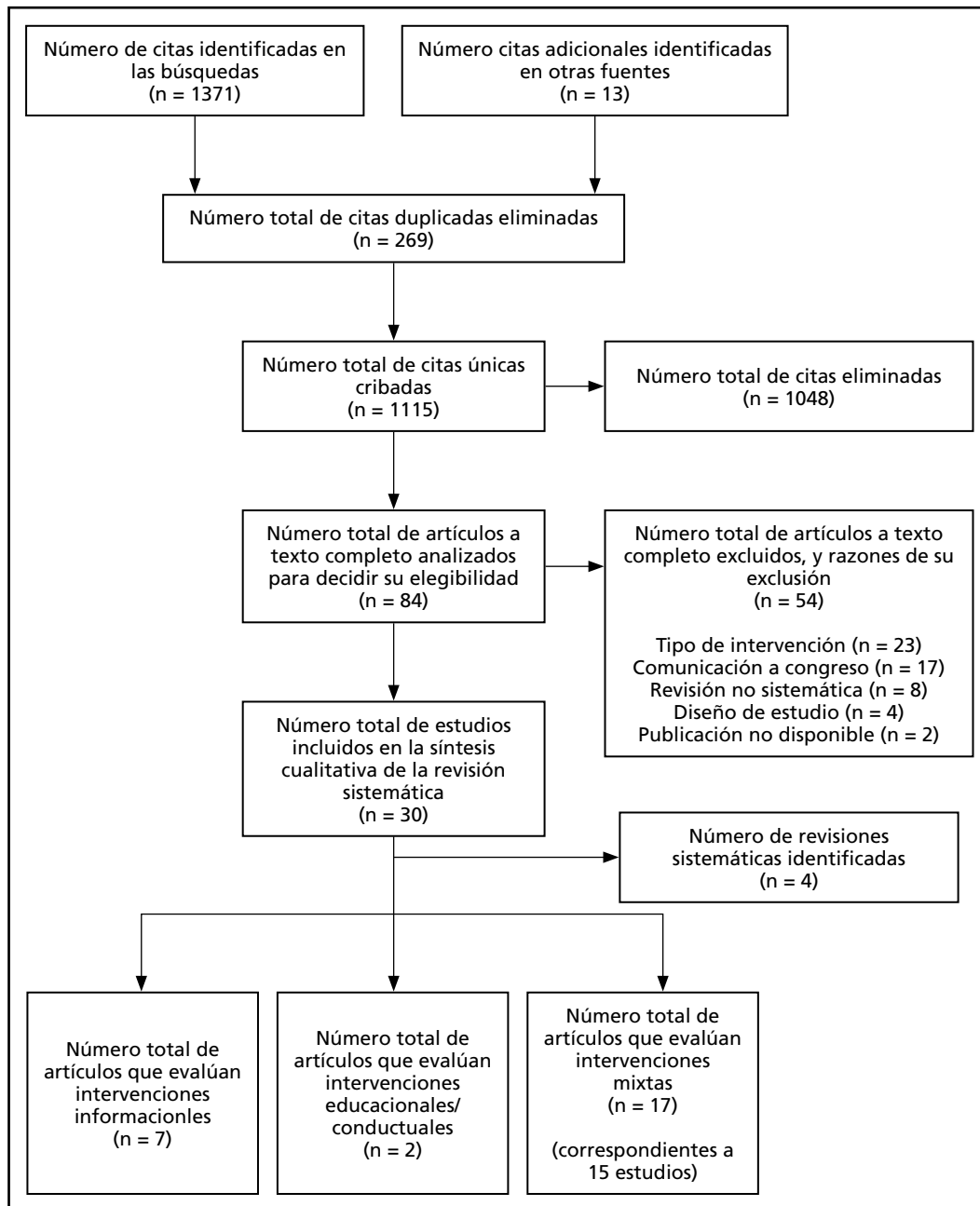


Figura 1. Diagrama PRISMA de la revisión sistemática.

una comunicación fluida y sincera con el paciente basada en la confianza mutua.

Grado de evidencia: 2a

Comentario a la recomendación: Una revisión sistemática de Pasma et al.⁸ sobre los factores asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes con artritis reumatoide, identificó que es necesaria una buena comunicación entre el profesional de la salud y el paciente para convencer al paciente de la importancia del tratamiento

Recomendación 2.2

Para conseguir una mayor adherencia terapéutica y, en consecuencia, unos mejores resultados en salud es necesario:

- Una información y educación temprana y continuada al paciente sobre la enfermedad
- La aceptación de la enfermedad por parte del paciente
- El compromiso del paciente con la estrategia terapéutica acordada

Grado de evidencia: 1a

Comentario a la recomendación: Joosten et al.⁹ estudiaron la evidencia de la efectividad de la toma de decisiones compartidas respecto a los resultados en salud. Los autores revisaron 11 publicaciones relevantes en diferentes enfermedades y concluyeron que el proceso de toma de decisiones compartidas puede ser un buen método para conseguir el compromiso del pacien-

Tabla 2. Resumen de recomendaciones con grado de acuerdo de la recomendación

	Acuerdo inicial (%) (n=30)	Acuerdo final (%) (n=26)
Bloque 1: Importancia de la adherencia		
Recomendación 1.1 Promover y generar líneas de investigación para establecer la relación entre el nivel de adherencia terapéutica y los resultados en salud.	100	-
Bloque 2: Comunicación con el paciente		
Recomendación 2.1 Promover el desarrollo de habilidades comunicativas por parte de los profesionales sanitarios para favorecer una comunicación fluida y sincera con el paciente basada en la confianza mutua.	100	-
Recomendación 2.2 Para conseguir una mayor adherencia terapéutica y, en consecuencia, unos mejores resultados en salud es necesario: Una información y educación temprana y continuada al paciente sobre la enfermedad La aceptación de la enfermedad por parte del paciente El compromiso del paciente con la estrategia terapéutica acordada	91	100
Recomendación 2.3 Los profesionales sanitarios deben asesorar al paciente sobre fuentes de información fiables en relación a su enfermedad y tratamiento, adaptadas a sus necesidades de información (por ejemplo páginas web de asociaciones de pacientes o de sociedades científicas).	97	100
Bloque 3: Estratificación de pacientes según riesgo de no adherencia		
Recomendación 3.1 En el proceso de estratificación de los pacientes deben tenerse en cuenta: Aspectos relacionados con el conocimiento y la aceptación del paciente de su enfermedad, su contexto sociocultural y económico, sus expectativas, el miedo a los efectos adversos, sus comorbilidades, las dificultades físicas para la administración, etc. Aspectos relacionados con el conocimiento y la aceptación del paciente de su enfermedad, su contexto sociocultural y económico, sus expectativas, el miedo a los efectos adversos, sus comorbilidades, las dificultades físicas para la administración, etc. Posibles barreras para la adherencia: complejidad del tratamiento, tolerancia al tratamiento, accesibilidad de los profesionales de salud, etc.	97	100
Bloque 4: Estimación/evaluación/monitorización de la adherencia		
Recomendación 4.1 Estimar y analizar periódicamente la adherencia es clave en el manejo del paciente con enfermedades crónicas y esencial para la toma de decisiones informadas sobre la farmacoterapia del paciente.	97	100
Recomendación 4.2 Las herramientas para estimar la adherencia deben ser sencillas para favorecer su uso en la práctica clínica diaria y estar preferentemente validadas en la población de interés. Es recomendable la utilización simultánea de al menos dos herramientas para la evaluación de la adherencia adaptadas a la práctica diaria de cada uno de los profesionales sanitarios.	94	100
Bloque 5: Abordaje interdisciplinar de la intervención		
Recomendación 5.1 El abordaje de la adherencia debe realizarse de forma consensuada e interdisciplinar por parte de todos los agentes (profesionales sanitarios, pacientes, cuidadores y familiares y gestores) implicados en el cuidado integral del paciente, siendo recomendable fomentar foros de diálogo entre ellos.	97	100
Recomendación 5.2 Los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado del paciente deberían compartir tecnologías de información y de comunicación directas en el contexto de la historia clínica, que permitan una mejor coordinación.	100	-
Bloque 6: Individualización		
Recomendación 6.1 Para cada paciente, se recomienda evaluar los factores predictores de la adherencia antes y después del tratamiento. Se recomienda que las intervenciones sean individualizadas debido a que: No existe una única intervención que pueda ser recomendable para todos los pacientes. Los factores de riesgo difieren según las características del paciente, tipo de enfermedad y tratamiento. Las necesidades y creencias de cada paciente en relación a la enfermedad, a su tratamiento y a los posibles efectos adversos son variables.	100	-
Bloque 7: Estrategias		
Recomendación 7.1 Las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia, adaptadas a las necesidades individuales del paciente y consensuadas entre los equipos interdisciplinarios deben incluir aspectos informativos estandarizados, aspectos educacionales/conductuales o una combinación de ambos.	100	-
Recomendación 7.2 En pacientes pediátricos, los programas de intervención para la mejora de la adherencia deben incluir la participación activa de sus cuidadores o familiares.	100	-
Recomendación 7.3 En pacientes dependientes o que requieran la ayuda de un cuidador o familiar, los programas de intervención para la mejora de la adherencia deben incluir la participación activa de sus cuidadores o familiares.	100	-

te, sobretudo en enfermedades crónicas; sin embargo identificaron la necesidad de llevar a cabo más estudios para valorar su eficacia. Del mismo modo, también las recomendaciones más recientes de EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) para el manejo de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad¹⁰ incluyen como uno de los principios fundamentales el concepto del tratamiento como una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo. Este principio se basa en la discusión del plan de tratamiento, de sus objetivos y de las razones para su elección.

Recomendación 2.3

Los profesionales sanitarios deben asesorar al paciente sobre fuentes de información fiables en relación a su enfermedad y tratamiento, adaptadas a sus necesidades de información (por ejemplo páginas web de asociaciones de pacientes o de sociedades científicas).

Grado de evidencia: 5.

Bloque 3: Estratificación de pacientes según el riesgo de no adherencia

Recomendación 3.1

En el proceso de estratificación de los pacientes deben tenerse en cuenta:

- Aspectos relacionados con el conocimiento y la aceptación del paciente de su enfermedad, su contexto sociocultural y económico, sus expectativas, el miedo a los efectos adversos, sus comorbilidades, las dificultades físicas para la administración, etc.
- Posibles barreras para la adherencia: complejidad del tratamiento, tolerancia al tratamiento, accesibilidad de los profesionales de salud, etc.

Grado de evidencia: 2b.

Comentario a la recomendación: La estratificación de los pacientes según el riesgo de no adherencia se ha identificado como una necesidad creciente para la personalización de las estrategias de mejora de la adherencia. Pese a que no se ha identificado un patrón de riesgo específico del paciente no adherente, se han desarrollado algunas herramientas¹¹ que han sido utilizadas en estudios prospectivos con resultados positivos¹².

Bloque 4: Estimación/evaluación/monitorización de la adherencia

Recomendación 4.1

Estimar y analizar periódicamente la adherencia es clave en el manejo del paciente con enfermedades crónicas y esencial para la toma de decisiones informadas sobre el tratamiento del paciente.

Grado de evidencia: 5.

Recomendación 4.2

Las herramientas para estimar la adherencia deben ser sencillas para favorecer su uso en la práctica clínica

diaria y estar preferentemente validadas en la población de interés (Tabla 3). Es recomendable la utilización simultánea de al menos dos herramientas para la evaluación de la adherencia adaptadas a la práctica diaria de cada uno de los profesionales sanitarios.

Grado de evidencia: 5.

Bloque 5: Abordaje interdisciplinar de la intervención

Recomendación 5.1

El abordaje de la adherencia debe realizarse de forma consensuada e interdisciplinar por parte de todos los agentes (profesionales sanitarios, pacientes, cuidadores y familiares y gestores) implicados en el cuidado integral del paciente, siendo recomendable fomentar foros de diálogo entre ellos.

Grado de evidencia: 5.

Recomendación 5.2

Los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado del paciente deberían compartir tecnologías de información y de comunicación directas en el contexto de la historia clínica que permitan una mejor coordinación.

Grado de evidencia: 5.

Bloque 6: Individualización

Recomendación 6.1

Para cada paciente, se recomienda evaluar los factores predictores de la adherencia antes y después del tratamiento. Se recomienda que las intervenciones sean individualizadas debido a que:

- No existe una única intervención que pueda ser recomendable para todos los pacientes.
- Los factores de riesgo difieren según las características del paciente, tipo de enfermedad y tratamiento.
- Las necesidades y creencias de cada paciente en relación a la enfermedad, a su tratamiento y a los posibles efectos adversos son variables.

Grado de evidencia: 5.

Tabla 3. Métodos de estimación de la adherencia más habituales

Métodos directos
Marcador farmacológico
Métodos indirectos
Adherencia reportada por el paciente (pregunta/s "ad hoc")
Registro de dispensación de farmacia
Recuento medicación
Monitores electrónicos de control de la medicación
Morisky-Green / otros cuestionarios
Diario de paciente

Bloque 7: Estrategias

Recomendación 7.1

Las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia, adaptadas a las necesidades individuales del paciente y consensuadas entre los equipos interdisciplinarios, deben incluir aspectos informativos estandarizados, aspectos educacionales/conductuales o una combinación de ambos.

Grado de evidencia: 5.

Recomendación 7.2

En pacientes pediátricos, los programas de intervención para la mejora de la adherencia deben incluir la participación activa de sus cuidadores o familiares.

Grado de evidencia: 1b

Comentario a la recomendación: Los cuidadores o familiares suelen tener un papel activo en los estudios de intervenciones para la adherencia en pacientes pediátricos. Los estudios identificados en el proceso de revisión sistemática que incluyeron población pediátrica implicaron en todos los casos a los cuidadores o familiares como participantes activos de la estrategia^{13,14}.

Recomendación 7.3

En pacientes dependientes o que requieran la ayuda de un cuidador o familiar, los programas de intervención para la mejora de la adherencia deben incluir la participación activa de sus cuidadores o familiares.

Grado de evidencia: 5.

Recomendación 7.4

Se recomienda el uso de estrategias integrales y mantenidas en el tiempo entre el profesional sanitario y el paciente, dirigidas a promover la adherencia que incluyan, por ejemplo (Tabla 4):

Tabla 4. Tipos de estrategias e intervenciones para la mejora de la adherencia

Canales

Sesiones individualizadas basadas en el núcleo familiar

Trípticos informativos / folletos sobre la enfermedad y su manejo

Entrevistas semiestructuradas motivacionales presenciales/ telefónicas por parte del profesional sanitario

Uso de herramientas web en el contexto de la telemedicina
Apps para móviles

Adaptación de la estrategia terapéutica

Simplificación del régimen posológico, en medida de lo posible

Recordatorios

Pastilleros

Alarmas en el móvil para recordar las tomas de medicación

Envío telemático de mensajes individualizados (SMS) a modo de recordatorio para la toma de medicación

Calendarios o diarios de medicación

- Canales de información verbales, escritos y/o electrónicos.
- Adaptación de la estrategia terapéutica.
- Herramientas en forma de recordatorio tanto para la administración como para la recogida de la medicación.
Grado de evidencia: 1b

Comentario a la recomendación: En el proceso de revisión sistemática de la evidencia se identificaron diferentes artículos que evaluaron el uso de diferentes intervenciones para la mejora de la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas^{15,16,17,18}. Para el desarrollo de esta recomendación se categorizaron aquellas intervenciones que demostraron ser eficaces para la mejora de la adherencia así como otras posibles estrategias sugeridas por los expertos y acordadas en el proceso de consenso.

Discusión

El objetivo de estas recomendaciones es dar a conocer a todos los profesionales sanitarios implicados en el cuidado de pacientes diagnosticados de enfermedades inflamatorias sistémicas, la importancia de la adherencia terapéutica, cómo comunicarnos con el paciente, cómo detectar y evaluar el cumplimiento del paciente, y qué estrategias se podrían aplicar para mejorar la adherencia. Éste es el primer documento multidisciplinar de recomendaciones realizado en este ámbito realizado en España.

En relación a la metodología utilizada en el desarrollo de las recomendaciones, se han tenido en cuenta procesos estandarizados como la revisión sistemática de la literatura, y aspectos más cualitativos como la dinámica de las recomendaciones realizadas en cada una de las reuniones con profesionales sanitarios. También se ha utilizado una encuesta estructurada como instrumento más adecuado para la cuantificación final del grado de acuerdo con cada una de las recomendaciones con el fin de que todos los participantes tuvieran el mismo grado de representación en las recomendaciones finales. Todo ello hace que a nivel metodológico el proceso de elaboración de las recomendaciones sea robusto, debido a la combinación de diferentes estrategias.

Por otro lado, y revisando los distintos consensos o recomendaciones para mejorar la adherencia publicados hasta la fecha en España, la mayoría se han focalizado en la infección por el VIH¹⁹ y en enfermedades psiquiátricas^{20,21,22}. El consenso multidisciplinar GESIDA/SEFH/PNS sobre adherencia en la infección por el VIH comparte algunas de las recomendaciones recogidas en nuestras recomendaciones. En particular, reflejan la importancia de la evaluación de los factores de riesgo de la no adherencia, la necesidad de un enfoque multidisciplinar para abordar la adherencia, la necesidad de evaluarla a través de diferentes métodos, la importancia de la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente, y la necesidad

de individualizar las intervenciones destinadas a mejorar la adherencia¹⁹. Las recomendaciones de GESIDA han sido utilizadas recientemente para evaluar la perspectiva de los diferentes profesionales sanitarios implicados (farmacéuticos de hospital, médicos y enfermeros) respecto a las medidas de apoyo a la adherencia, observándose diferencias en sus perspectivas basadas en la falta de tiempo y de formación²³. En el área de psiquiatría, los consensos se han centrado en la esquizofrenia y en la depresión mayor. En el caso de la esquizofrenia, se han desarrollado 2 consensos unidisciplinares por parte de psiquiatras²⁰ y enfermeros/as²¹ con perspectivas diferentes, ya que el primero se centra más en mejorar la adherencia a través de estrategias psicoeducacionales dirigidas a que el paciente esté más concienciado de su enfermedad, y el segundo en mejorar estrategias para aplicarlas en el día a día. El consenso sobre la depresión mayor también hace énfasis en que el conocimiento de la enfermedad y la importancia de recibir tratamiento farmacológico para mejorar los síntomas de la enfermedad son los aspectos esenciales para mejorar la adherencia terapéutica²².

También en enfermedades crónicas, diferentes organismos autonómicos y estatales han impulsado iniciativas y políticas para la mejora de la adherencia terapéutica^{24,25}. En el entorno europeo, se ha publicado recientemente un documento de consenso para la mejora de la adherencia²⁶, desarrollado mediante la metodología Delphi, con un panel de 50 expertos de 14 países representativos de organizaciones de pacientes, cuidadores, proveedores de salud y profesionales, políticos, académicos y representantes de la industria. Se priorizaron 25 posibles soluciones para la mejora de la adherencia, principalmente la mejora de la educación y la información al paciente, la implicación del paciente en las decisiones sobre la farmacoterapia teniendo en cuenta sus preferencias, y una mayor educación y entrenamiento a los profesionales de salud.

Otro aspecto importante a considerar es el impacto de la no adherencia en los resultados en salud. El impacto del no cumplimiento ha sido ampliamente estudiado en enfermedades como la infección por el VIH²⁷, los trastornos psiquiátricos²⁸, o en enfermedades cardiovasculares²⁹, demostrándose la asociación entre la falta de adherencia de manera genérica con una mayor mortalidad⁴. Sin embargo, este impacto no ha sido tan explorado en las enfermedades inflamatorias sistémicas.

Este es un documento dinámico que está abierto a revisión, para ir incorporando nuevas recomendaciones surgidas a partir de los resultados derivados de nuevos estudios, que evalúen estrategias dirigidas a mejorar la adherencia terapéutica de estos pacientes y que muestren mejoras en los resultados en salud. Entre muchas de las discusiones y debates generados durante las reuniones del panel de expertos destacó la necesidad de generar nuevas evidencias a través de estudios piloto u otro tipo de estudios observacionales, que evalúen el

impacto de las intervenciones para la mejora de la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias y la periodicidad óptima para su estimación desde el punto de los resultados en salud, siempre desde la perspectiva multidisciplinar de los profesionales sanitarios implicados en el proceso.

En las enfermedades estudiadas el tipo de población afectada, el curso y el pronóstico de las mismas difieren, lo cual podría constituir una limitación al analizarlas en conjunto. No obstante, se trata de entidades clínicas crónicas que comparten características comunes y que tienen alto impacto en la calidad de vida de los pacientes, en las que el documento global puede permitir al profesional sanitario aplicar las recomendaciones más adecuadas a cada caso.

Una de las principales limitaciones de este documento es la no participación de las asociaciones de pacientes en las recomendaciones. Tal y como se ha discutido en este documento, la visión del paciente es fundamental para abordar la adherencia desde un punto de vista integral. Sin embargo, en este primer documento, este colectivo no ha estado implicado en su desarrollo.

Son necesarios nuevos estudios en el contexto de la práctica clínica habitual que generen evidencias en relación al impacto de las intervenciones en la mejora de la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias y su relación con los resultados en salud. No obstante, este trabajo recoge todos los aspectos a tener en cuenta para que de forma multidisciplinar se detecte, monitorice y evalúe la adherencia terapéutica, implicando de forma activa al paciente en este proceso, y para que pueda ser consultado y utilizado en cualquier momento por parte de los profesionales sanitarios en España.

Conflicto de intereses

Fernando Bermejo declara que ha recibido ayudas para la investigación y ha desempeñado funciones de orador y consultor para MSD y Abbvie.

Miquel Ribera declara que ha recibido ayudas y pagos relacionados con la investigación, la asesoría y la formación de las siguientes compañías: Abbvie, Almirall, Janssen, Leo Pharma, MSD, Novartis y Pfizer

Bibliografía

1. Thornehoe RJ, Bundy C, Griffiths CE, Ashcroft DM, Cordingley L. Adherence to medication in patients with psoriasis: a systematic literature review. *Br J Dermatol*. 2013;168:20-31.
2. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1528-33.
3. McHorney CA, Victor Spain C, Alexander CM, Simmons J. Validity of the Adherence Estimator in the Prediction of 9-Month Persistence with medications prescribed for chronic diseases: A prospective analysis of Data from pharmacy claims. *Clin Ther*. 2009;31:2584-607.
4. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication:

- a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence*. 2013 ;7:675-82.
5. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Royal College of General Practitioners (UK); 2009 Jan.
 6. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167:540-50.
 7. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. Oxford, UK, Marzo 2009 (consultado 12 de diciembre de 2014). Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
 8. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:18-28.
 9. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom*. 2008;77:219-26.
 10. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75.
 11. INTERMED Complexity Assessment Grid (IM CAG version 6). INTERMED Foundation. Amsterdam, The Netherlands, 2009 (consultado 10 de octubre de 2013). Disponible en: <http://www.intermedfoundation.org/uploads/10/32/103299ff97ac58b-ccc216085ec23a708/Description-of-IM-CAG-v6-including-interview-and-score-December-2009.pdf>
 12. Stockl KM, Shin JS, Lew HC, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK *et al*. Outcomes of a rheumatoid arthritis disease therapy management program focusing on medication adherence. *J Manag Care Pharm*. 2010;16:593-604.
 13. Hommel KA, Hente E, Herzer M, Ingerski LM, Denson LA. Telehealth behavioral treatment for medication nonadherence: A pilot and feasibility study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 ;25:469-73
 14. Hommel KA, Hente EA, Odell S, Herzer M, Ingerski LM, Guilfoyle SM *et al*. Evaluation of a group-based behavioral intervention to promote adherence in adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:64-9.
 15. Balato N, Megna M, Di Costanzo L, Balato A, Ayala F. Educational and motivational support service: A pilot study for mobile-phone-based interventions in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168:201-5.
 16. Cook PF, Emiliozzi S, El-Hajj D, McCabe MM. Telephone nurse counseling for medication adherence in ulcerative colitis: A preliminary study. *Patient Educ Couns*. 2010;81:182-6.
 17. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, *et al*. E-health empowers patients with Ulcerative Colitis – a randomized controlled trial of the web-guided Constant-care approach. *Gut*. 2010;59:1652-61.
 18. Cross RK, Cheevers N, Rustgi A, Langenberg P, Finkelstein J. Randomized, controlled trial of home telemanagement in patients with ulcerative colitis (UC HAT) *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1018-25.
 19. Panel de Expertos de Gesida Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral [actualizado Junio 2008; consultado 21 octubre 2013]. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf
 20. Roca M, Cañas F, Olivares J, Rodríguez A, Giner J. Treatment adherence in schizophrenia. Spanish clinical consensus. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(1 Suppl):1-6.
 21. García I, Granada JM, Leal MI, Sales R, LLuch MT, Fornés J, *et al*. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso de enfermería en salud mental. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(Suppl 1):1-45.
 22. Montejo AL, Menchón JM, Carrasco JL, Franco M, Martín Carrasco M, Moriñigo A. Guía de evaluación y mejora del cumplimiento en el tratamiento a largo plazo del Trastorno Depresivo Mayor. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(Suppl. 2):1-27
 23. Morillo Verdugo R, Jiménez Galán R, Almeida González C. Perspectiva multidisciplinaria del apoyo a la adherencia antirretroviral en Andalucía. Estudio Andalusida. *Farm Hosp*. 2012;36:410-23.
 24. Plan de Salud de Cataluña 2011-2015. Generalitat de Catalunya. Departamento de Salud, 2012. Consultado 21 octubre 2013. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/El%20Departament/Pla_de_Salut_2011_2015/documents/arxiu/plan%20de%20salut%20Catalunya_es.pdf
 25. Navarra. ORDEN FORAL 146/2013, de 4 de octubre, de la Consejera de Salud, por la que se crea el Comité de Expertos para la conciliación y la mejora de la adherencia al tratamiento de los pacientes crónicos. *Boletín Oficial de Navarra*, 29 de octubre de 2013, núm 209, pp. 11356- 7.
 26. Clyne W, White S, McLachlan S. Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:425.
 27. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylà JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:105-10.
 28. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:453-60.
 29. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, *et al*. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011; 29:610-18.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Tapias G, García-Romero M, Crespo C, Cuesta M, Forné C, Pascual-Pascual SI.
- Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study.
- Farm Hosp. 2016;40(5):412-426.
- Tapias G, García-Romero M, Crespo C, Cuesta M, Forné C, Pascual-Pascual SI.
- Análisis de minimización de costes del tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral con toxina botulínica tipo A: un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo. Farm Hosp. 2016;40(5):412-426.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study

Análisis de minimización de costes del tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral con toxina botulínica tipo A: un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo

Gloria Tapias¹, Mar García-Romero², Carlos Crespo^{3,4}, Maribel Cuesta³, Carles Forné³ and Samuel Ignacio Pascual-Pascual²

¹Ipsen Pharma S.A., Barcelona. ²Paediatric Neurology Unit, Hospital Universitario Materno Infantil La Paz, Madrid. ³Department of Health Economics and Outcomes Research, Oblikue Consulting S.L., Barcelona. ⁴Department of Statistics, Universitat de Barcelona, Barcelona. Spain.

Abstract

Objective: Cost-minimization analysis of *onabotulinumtoxinA* and *abobotulinumtoxinA*, taking into account the real dose administered to children with spasticity associated with dynamic equinus foot deformity due to cerebral palsy.

Method: A single centre, observational, longitudinal, and retrospective study which included spastic paediatric patients aged 2-to-18-years and treated with *onabotulinumtoxinA* or *abobotulinumtoxinA* from December 1995 to October 2012, in the Paediatric Neurology Unit of a first-level Spanish hospital. A longitudinal analysis of spasticity severity was made to confirm the similar effectiveness of both treatments. Cost minimization was analyzed using the dose administered and the direct costs (pharmacological and medical visits costs) from the perspective of the National Health System (in 2016 euros).

Results: We analyzed 895 patients with paediatric spasticity: 543 were treated only with *onabotulinumtoxinA*, 292 only with *abobotulinumtoxinA*, and 60 with both treatments. The mean doses administered were 5.44 U/kg (SD = 2.17) for *onabotulinumtoxinA*, and 14.73 U/kg (5.26) for *abobotulinumtoxinA*.

Resumen

Objetivo: Estudio de minimización de costes de *onabotulinumtoxinA* y de *abobotulinumtoxinA*, teniendo en cuenta la dosis real administrada, en niños con espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino debida a parálisis cerebral.

Método: Estudio unicéntrico, observacional, longitudinal y retrospectivo que incluyó pacientes pediátricos espásticos entre 2 y 18 años tratados con *onabotulinumtoxinA* o *abobotulinumtoxinA*, entre diciembre del 1995 y octubre del 2012, en el Servicio de Neurología Pediátrica de un hospital español de primer nivel. Se realizó un análisis longitudinal de la gravedad de la espasticidad para confirmar la similar efectividad de ambos tratamientos y proceder al análisis de minimización de costes que contempló las dosis infiltradas y los costes directos (costes farmacológicos y de visitas) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (euros 2016).

Resultados: Se analizaron 895 pacientes con espasticidad infantil, 543 fueron tratados únicamente con *onabotulinumtoxinA*, 292 con *abobotulinumtoxinA* y 60 con ambos tratamientos. Las dosis medias infiltradas obtenidas fueron de 5,44 U/kg (DE = 2,17) para las infiltraciones con *onabotulinumtoxinA* y de 14,73 U/kg (5,26) para las infiltraciones con *abobotulinumtoxinA*.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gloria.tapias@ipsen.com (Gloria Tapias).

Recibido el 4 de diciembre de 2015; aceptado el 10 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10429



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.

xinA. The total annual direct cost (pharmacological and medical visits) was € 839.56 for *onabotulinumtoxinA* and € 631.23 for *abobotulinumtoxinA*, which represents a difference of € 208.34 per year in favour of treatment with *abobotulinumtoxinA*.

Conclusions: It has been shown that in real clinical practice, the cost per patient and year for treatment of paediatric spasticity was lower when *abobotulinumtoxinA* was used.

KEYWORDS

Botulinum toxins; Paediatric spasticity; Clinical practice dose; Equinus foot; Spain

Farm Hosp. 2016;40(5):412-426

xinA. El coste directo anual total (farmacológico y visitas) fue de 839,56 € para *onabotulinumtoxinA* y de 631,23 € para *abobotulinumtoxinA*, lo que supone una diferencia de 208,34 € al año a favor del tratamiento con *abobotulinumtoxinA*.

Conclusiones: Se ha mostrado que en práctica clínica real el coste por paciente y año del tratamiento de la espasticidad infantil resulta más económico con la utilización de *abobotulinumtoxinA*.

PALABRAS CLAVE

Toxinas botulínicas; Espasticidad infantil; Dosis práctica clínica; Pie equino; España

Farm Hosp. 2016;40(5):412-426

Contribution to scientific literature

The main contribution of this study is that its outcomes correspond to the treatment of paediatric spasticity with botulinum toxin type A in real clinical practice with Spanish patients.

The treatment of paediatric spasticity with Dysport® represents potential savings in the pharmacological cost per patient, compared with treatment with Botox®.

Introduction

Spasticity is a motor disorder, characterized by a velocity-dependent increase in the tonic stretch reflex, which might cause pain and disability due to the damage or lesion of the central nervous system part which controls voluntary movement¹. This damage interrupts major signals between the nervous system and the muscles, creating an imbalance which increases muscular activity and/or causes spasms. Spasticity can cause difficulties in movements, posture and balance. It can affect the ability to move one or various limbs or one side of the body. Moreover, sometimes spasticity is so severe that it affects daily activities, sleep patterns, and child care.

The main objective of treatment is an improvement in motor function, pain reduction, and preventing complications, with the primary aim of improving the health-related quality of life of patients².

Alongside motor rehabilitation, botulinum toxin type A (TBA) is considered one of the main treatments of choice for focal spastic and dystonia syndromes, regardless of their causes²⁻⁴. Since over a decade ago, TBA has been used in adults and children with neurological conditions that present spasms, muscular hypertonia and/or dystonia.

Clinical trial data have demonstrated that the different pharmacological formulations of TBA present a similar effectiveness and safety profile⁵.

In Spain, three TBA formulations are currently available, with a similar effectiveness and safety profile: Dysport® *abobotulinumtoxinA* (Ipsen Pharma), Botox® *onabotulinumtoxinA* (Allergan) and Xeomin® *incobotulinumtoxinA* (Merz Pharma)⁶. Each formulation has

specific clinical recommendations, based on the scientific information available; and their biochemical profiles are different⁷. Their units are specific for each preparation, and not interchangeable with other botulinum toxin compounds⁸⁻¹⁰. So far there have been two studies conducted in Spain that analyze the costs of using TBA. However, these assessments were made based on the recommended dose for each indication according to the product specifications^{11,12}. However, the real doses used for TBA in clinical practice in Spain are unknown; and therefore, it is impossible to conduct a real quantification of costs of the different treatments marketed for TBA.

The objective of this study was to compare the costs and effectiveness of Botox® and Dysport®, considering the real dose administered to children with spasticity associated with the dynamic equinus foot deformity due to cerebral palsy (Xeomin® was excluded, because it has not been approved for treatment of paediatric spasticity). To that aim, a longitudinal analysis of spasticity severity was conducted, in order to confirm that both treatments had similar effectiveness, and subsequently conduct the cost-minimization analysis.

Material and Methods

Design and Study Population

An observational, longitudinal and retrospective study was conducted in a cohort of 936 patients with paediatric spasticity treated with Botox® or Dysport®, between December, 1995 and October, 2012, at the Paediatric Neurology Unit of a first-level Spanish hospital. From the total number of patients registered, 895 were adequate for assessment according to selection criteria (Figure 1): Spastic patients <18-year-old on treatment with TBA with the principal study variables on record (dates of birth, dates of visits, doses administered and weight).

Muscles analyzed

The analysis focused on four muscle groups (round pronators, adductors, semitendinous and triceps surae);

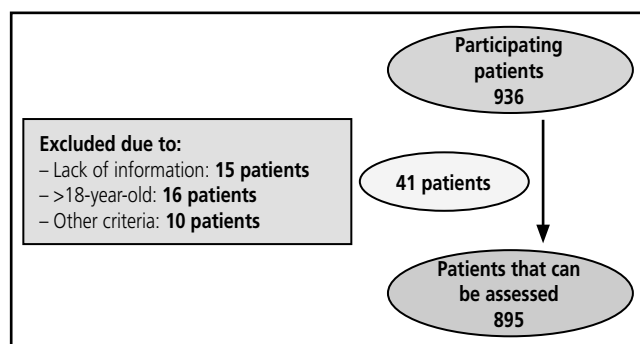


Figure 1. Patient flow.

because these are the most frequently injected muscles, and their spasticity affects patients' autonomy, and therefore their own quality of life, as well as that of their caregivers.

Spasticity Severity

Spasticity severity was collected according to the Ashworth Scale¹³, an ordinal scale with 5 categories (from 0: no spasticity, to 4: severe spasticity). The spasticity of each one of the muscles analyzed was determined by using the maximum spasticity of bilateral muscles.

As a measure associated to spasticity severity, and by indication of the clinicians in the study, the equinovarus foot support was also analyzed, measured in an ordinal scale with 5 categories (from 1: complete equinus support, to 5: initial heel support).

Doses administered

The doses administered were determined by the maximum doses injected in the left and right muscles (considering that dose=0 if not administered in the lateral muscle). Once the dose was determined, it was divided by the weight of the patient in the relevant visit, thus obtaining the dosing per kilo (U/kg) administered per patient.

Costs

The analysis was conducted from the perspective of the National Health System (NHS), considering direct costs only: pharmacological costs (manufacturer's selling price)¹⁴ and costs of visits¹⁵ in 2016 euros. The unit costs of Botox® and Dysport® correspond to the mean of the different formulations (Table 1).

The total annual pharmacological costs for each TBA according to the real doses used in clinical practice were obtained by multiplying the mean doses per kilo by the unit cost of the corresponding TBA formulations. The resulting sum was multiplied by the mean weight of patients and the mean number of visits per year according to treatment.

For calculating the annual costs of visits, the expected number of visits per patient in one year was used (for administration and follow-up). A specific cost was applied to the first visit, and another cost to follow-up visits, according to the published costs of healthcare resources¹⁵.

Base-case for cost-minimization analysis

The base-case analysis was conducted taking the profile of the patient whose cost was estimated based on the doses recorded for each muscle, as well as the patient weights recorded throughout follow-up. A subgroup analysis was conducted, based on the muscle group involved.

Sensitivity Analysis

In order to assess the impact of the uncertainty of the estimations obtained upon the outcomes of the study, and therefore assess their robustness, various sensitivity analyses were conducted, modifying the main variables:

- The combination of vials considered was the one with highest reduction in the total cost per dose administered.
- A sensitivity analysis of extremes was conducted, assuming the scenario with the lowest Botox® dose

Table 1. Costs per unit

Product (presentation)	MSP per package ^a	MSP per vial	MSP / U
Botox® - 100 U (1 vial)	159.12€	159.12€	1.5912€
Botox® - 100 U (10 vials)	1,432.08€	143.21€	1.4851€
Botox® - 50 U (10 vials)	716.04€	71.60€	1.4321€
Dysport® - 500 U (2 vials)	347.27€	173.64€	0.3473€
Medical visits		€/visit^b	
First visit		124.89€	
Subsequent visit		63.21€	

a. From CGCOF¹⁴.

b. From eSalud¹⁵.

MSP, Manufacturer's Selling Price.

and the maximum Dysport® dose (Scenario A). On the other hand, the scenario considering the highest Botox® dose and the lowest Dysport® dose was also analyzed (Scenario B).

- Finally, a hypothetical scenario was assumed, with the profile of a "typical patient", whose cost was calculated for a mean weight of 22 kilos and four visits per year (two of them with drug administration) for both patient groups, and assuming injection in each one of the four muscle groups with the mean dose observed in the sample.

Statistical Analysis

A descriptive analysis was conducted, where quantitative variables were analyzed through mean and standard deviations (SD), and median and interquartile ranges (IR); frequency tables were used for categorical variables.

Group comparison was conducted through nonparametric techniques (Mann-Whitney's U Test) for continuous variables, and Chi Square Test for categorical variables.

A longitudinal analysis of spasticity severity was conducted to confirm the severity of treatments, and dichotomous variables were created: 1 if muscle spasticity improved during the treatment period, 0 in the opposite case. Logistical regression models were adjusted, where the variable for response was the improvement in spasticity, and the treatment (Botox®/Dysport®) was used as independent variable, adjusted by initial spasticity and time of follow-up. Model calibration was assessed with the Hosmer-Lemeshow C-Test¹⁶. In the outcomes, adjusted odds-ratio (OR) are shown, and with their respective confidence intervals (CIs).

The level of statistical significance was established in 0.05 for all the analysis. The 3.2.3 version of the R statistical package was used.¹⁷

Results

Characteristics of patients and visits

The present study analyzed 895 patients with paediatric spasticity in total: 543 of them were treated with

Table 2. Sample Characteristics and Treatment Effectiveness

	Botox® (N=543)	Dysport® (N=292)	P Value ^a
Number of injections	2,023	1,040	
Injections per patient			
Mean (SD)	3.73 (3.89)	3.56 (3.75)	
Median (IR)	2.00 (1 – 5)	2.00 (1 – 5)	0.70
Visits^b per patient			
Mean (SD)	5.94 (6.46)	5.20 (5.72)	
Median (IR)	3.00 (1 – 9)	3.00 (1 – 7)	0.81
Time of follow-up [months]			
Mean (SD)	19.06 (25.35)	18.60 (26.09)	
Median (IR)	6.54 (0 – 31.4)	8.90 (0 – 24.1)	0.71
Initial age [years]			
Mean (SD)	5.70 (3.98)	5.26 (3.80)	
Median (IR)	4.67 (2.5 – 8.4)	4.09 (2.4 – 7.6)	0.11
Weight [kilos]			
Mean (SD)	22.03 (12.54)	21.32 (11.11)	
Median (IR)	19.00 (12.5 – 28.2)	18.00 (12.8 – 27.0)	0.76
Time between subsequent visits^b [months]			
Mean (SD)	3.90 (4.07)	4.63 (5.50)	
Median (IR)	3.02 (2.1 – 4.6)	3.48 (2.5 – 5.4)	<0.001
Time between visits for administration [months]			
Mean (SD)	6.25 (4.12)	6.81 (6.55)	
Median (IR)	5.52 (4.4 – 6.7)	5.75 (4.7 – 6.9)	<0.01
Treatment Effectiveness [OR (95% CI)]^c			
Round Pronators	1.0 (reference)	2.66 (0.51 – 14.02)	
Adductors	1.0 (reference)	1.61 (0.77 – 3.37)	
Semitendinous	1.0 (reference)	1.56 (0.68 – 3.59)	
Triceps surae	1.0 (reference)	1.20 (0.68 – 2.14)	
Equinus Foot	1.0 (reference)	1.21 (0.74 – 1.98)	

a. Mann-Whitney's U Test between the Botox® and Dysport® arms.

b. Follow-up visits and visits with administration.

c. OR adjusted by time of follow-up and initial spasticity severity.

IR = interquartile range; SD = standard deviation; OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Botox® only, 292 with Dysport® and 60 with both treatments (Botox® was used in the initial administration visits, and Dysport® was used at the final follow-up). The injections of those patients who received both treatments were distributed accordingly. No differences were observed in the mean age at their first visit, or in their mean weight (Table 2).

Regarding the time between visits, statistically significant differences were observed between the two groups of patients: those treated with Botox® attended visits more frequently ($p < 0.001$). Differences in frequency of visits were still observed between patients treated with Dysport® and Botox®, when considering only those visits with administration ($p < 0.01$) (Table 2).

No differences were observed in the initial spasticity of patients from both groups in any muscle, except for triceps surae (chi-square test, p value = 0.01). No differences were observed in the severity of equinus foot.

Effectiveness of treatments

The longitudinal analysis with the initial and final measures of spasticity showed a non-significant tendency in favour of Dysport® vs. Botox®. A non-significant tendency was also observed in favour of Dysport® in equinus foot (Table 2).

Doses administered

The mean doses injected to patients were calculated for the four muscles analyzed and by TBA (Table 3). These mean doses must be understood as doses administered in each injection, and not per visit. For the base-case analysis of costs, it was convenient to have data regarding the mean doses injected in each visit in any of the muscles. In this case, the mean figures obtained were 5.44 U/kg (2.17) for Botox® injections, and 14.73 U/kg (5.26) for Dysport® injections (Table 3).

Costs

The mean pharmacological cost per patient and year was 480,00€ for Botox® and 287,36€ for Dysport®, which represents annual savings in favour of Dysport® of 192,64€ in the pharmacological cost, assuming that no fraction of the TBA vials gets wasted (Table 3). The annual cost per visits for one patient was 359,56€ for Botox® and 343,87€ for Dysport®. The total annual direct cost obtained was 839,56€ for Botox® and 631,23€ for Dysport®, representing a difference of 208,34€ per year in favour of treatment with Dysport® (Figure 2).

The analysis stratified by muscle group revealed that the annual pharmacological savings are still in favour of Dysport® for the four muscles: from 58,03€ in the case of injections in the round pronators, to 164,15€ if the muscles injected were the triceps surae (Table 3). This outcome shows that the treatment for any combination of the four muscle groups will also be cheaper with Dysport®.

Sensitivity Analysis

Taking into account that the non-injected content of the vials gets discarded, the annual pharmacological savings in favour of Dysport® would be 59,60€ (Table 3). Considering both the pharmacological cost and the cost for patient follow-up, the annual savings would still be in favour of Dysport® by 75,29€.

In the analysis for Scenario A (favourable to Botox®), there were potential pharmacological savings of 158,29€ per patient and year in favour of Dysport®. In Scenario B (favourable to Dysport®), pharmacological savings rose up to 227,60€ per patient and year in favour of Dysport® (Table 3). Given that the outcomes in both scenarios did not change the conclusions of the primary analysis, it was not necessary to conduct a probabilistic sensitivity analysis.

Table 3. Primary and sensitivity analyses

	Mean dose administered (U/kilo)		Δ Pharmacological cost (Botox®-Dysport®)
	Botox®	Dysport®	
Primary analysis	5.44	14.73	192.64 €
Analysis by muscles			
Round Pronators	1.51	3.86	58.03 €
Semitendinous	2.23	5.00	98.94 €
Adductors	2.68	6.60	107.96 €
Triceps surae	4.32	11.13	164.15 €
Sensitivity analysis			
Analysis per vial	5.44	14.73	59.60 €
Typical ^a patient	10.73	26.58	295.15 €
Scenario A (favourable to Botox®)	5.18	15.33	158.29 €
Scenario B (favourable to Dysport®)	5.70	14.13	227.60 €

a. For the typical patient, it was assumed that they receive injections in all four muscle groups.

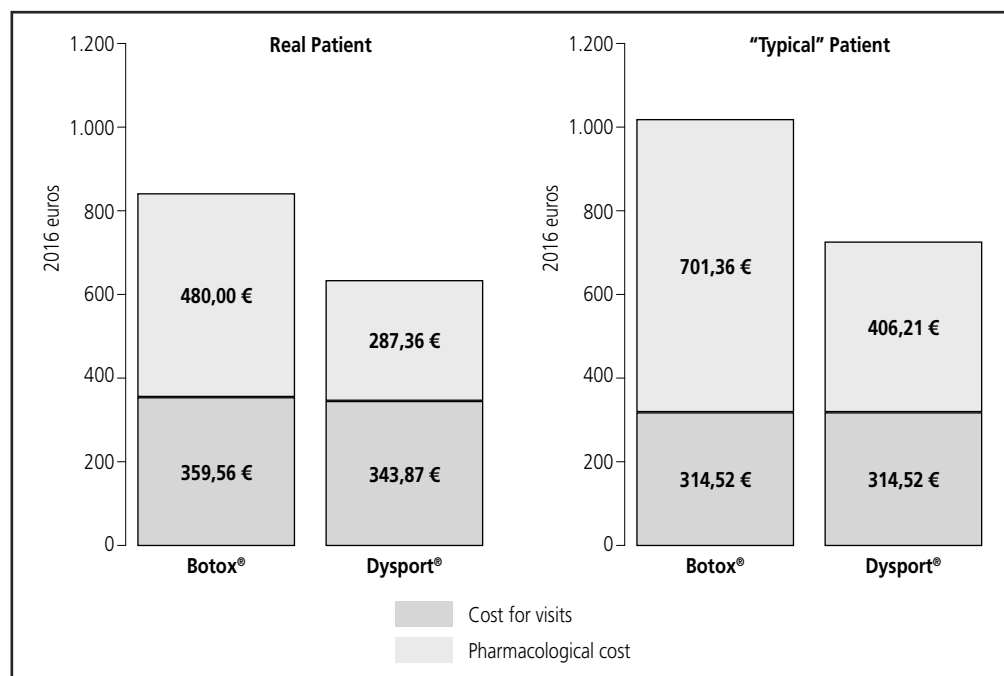


Figure 2. Annual costs per real patient and "typical" patient.

Finally, if the "typical patient" profile is considered, the potential pharmacological savings with Dysport® would be 295,15€ per patient and year (Table 3 and Figure 2), and the annual direct cost would be 1.015,88€ for Botox® and 720,73€ for Dysport®.

Discussion

This study has used real life records of patients treated for Paediatric Spasticity at the Paediatric Neurology Unit of a first-level Spanish hospital, in order to conduct a cost-minimization analysis from the perspective of the NHS. It has been estimated that potential savings of 208,34€ could be obtained per patient and year, if the treatment of Paediatric Spasticity was conducted entirely with Dysport® instead of treating with Botox®. Besides, it has been demonstrated that treatment with Dysport® for spasticity in any combination of the muscle groups studied would represent savings for the payer. Sensitivity analyses have shown that, even changing the initial analysis parameters, the difference in costs would still be favourable to Dysport®.

Tapias *et al.* conducted a budget impact analysis based on extrapolated prevalence data with a 3-year time horizon (2012-2014), in order to analyze the impact on the NHS budget of an increase in the use of Dysport® vs. Botox® and Xeomin®¹¹. However, this assessment was conducted accepting the dosing recommended by each indication according to the product specifications. In other study, the authors estimated the cost of treatment with TBA per patient in the indications shared by the three medications available in Spain¹². For Paediatric Spasticity, where only Botox® and Dysport® are indicated, the authors reached the conclusion that the use of Botox®

would represent 10%-40% annual savings per patient, based on the administered doses recommended in product specifications¹². The present study, with the dosing observed in real clinical practice, shows that those savings would not be offered by using Botox®, but by using Dysport®, reaching 40% savings per patient and year in terms of pharmacological cost, and 25% in total direct costs per patient and year. In the scenario of incomplete use of the vial, savings are reduced, due to the higher diversity in Botox® presentations, but they still favour the use of Dysport®: 11% savings in pharmacological cost per patient and year; 8% savings in total direct costs per patient and year. Said results highlight that it is useful to have real information about the treatment in clinical practice, because the doses recommended in the product specifications are noticeably different from the doses really administered in daily clinical practice. Therefore, according to the common paradigm of clinical care, the doses initially injected in each muscle were those recommended by guidelines and consensus. The following dose injected in each muscle was adjusted according to the results observed in the previous injection, and whether there were adverse effects or not, never exceeding the total dose recommended^{1,3}.

Different studies show that both treatments are very similar in terms of effectiveness and safety¹⁸⁻²³ as long as they are adequately administered²³⁻²⁶. However, due to the fact that the TBA concentration is not the same in both products²⁷, toxins are not comparable. Besides, the dilution and injection techniques lead to a greater alteration in these disparities. There is also a significant variation in doses depending on the specific preparation used, the muscle injected, disease severity, and treatment duration²⁸.

The main contribution by this study is that its data source was a real record of Spanish patients with Pae-

diatric Spasticity. Therefore, its results correspond to real clinical practice in the treatment of spasticity with TBA.

The cost analysis conducted presents limitations. One of them is the lack of external validation of its outcomes. Precisely due to the fact that patients have been treated and followed up in the Paediatric Neurology Unit of one single centre, they cannot be representative of the population of children with spasticity. In order to overcome this limitation, it is necessary to conduct larger controlled studies (international multicenter clinical trials). However, the conservative assumptions as well as all sensitivity analyses conducted point out that the use of Dysport® is beneficial for the NHS with equal effectiveness.

Another limitation is a consequence of the protocol of spasticity treatment with TBA. The doses administered not only depend on spasticity severity, but also of its evolution and the doses previously administered. Though no differences in effectiveness have been observed throughout the follow-up period, spasticity could present different evolution patterns from the first to the last record. An in-depth longitudinal analysis, taking into account all spasticity measures, would be convenient in order to describe the different profiles of evolution of spasticity severity and of the TBA doses administered.

Although the retrospective design could involve the risk of selection of one product or the other, the treatment indications and the selection of botulinum toxin have been the same for both marketed products in any indication of spasticity, without any preference of one over the other for spasticity severity or location reasons. The higher number of cases treated with Botox® is due to the fact that it was marketed in Spain some years before Dysport®. We think that the high number of injections with one product and the other will reduce the weight of any potential bias, which, if present, would be involuntary.

It is worth clarifying that no concomitant medication was taken into account, because very few patients received oral antispastic medication. In childhood, these are only used for severe spastic quadriplegia, at low doses, because they will usually cause adverse effects –particularly sedation– which will limit dose escalation. That is why these data, which do not modify the analysis, were not recorded.

A fourth limitation presented by these data is the spastic severity scale used. The Ashworth Scale can be used as a measure of the ordinal level of resistance to passive movement, but it presents certain limitations as a scale for measuring spasticity²⁹. As pointed out in the study by Bakheit *et al.*³⁰, clinicians as a rule will assess treatment effectiveness with deterioration level scales, and functional response measures are rarely used in clinical practice. The conclusion is that the use of these measures should be encouraged, in order to assess if the muscle tone reduction translates into a functional benefit for patients and their caregivers³⁰.

A fifth limitation could arise of assuming that no TBA gets wasted during treatment sessions. Due to the do-

ing variability, and the fact that there are fixed TBA presentations, even though there is a variety available, it is logical to think that part of the vial contents must be discarded. Besides, TBA must only be used for treatment of one single patient, during one single session, and any rests of the product that have not been used must be inactivated^{8,9}. In order to take into account the potential TBA waste during clinical practice, all vials used during the period of the study should have been registered; but this information is not available. In order to overcome this limitation, an analysis has been conducted for the TBA waste scenario.

This study offers the first data in real clinical practice about the patterns of treatment and use of resources in patients with Paediatric Spasticity in one Spanish centre. It has been shown that the cost of treatment with Dysport® is cheaper per patient and year. The potential savings in annual pharmacological costs is of approximately 193€ per patient. The outcomes correspond to the dosing used in clinical practice in a hospital and with paediatric patients; therefore, any potential extrapolations to the whole population should be cautiously approached. It is necessary to conduct larger controlled studies in order to compare the effectiveness of different treatments with TBA and other focal treatments, paying special attention to individual evaluation and functional benefits, as well as its duration, potential concomitant and subsequent treatments, side effects, and cost-effectiveness.

Contribution by the authors

Gloria Tapias developed the idea for the project including this study. Dr. Pascual-Pascual provided the anonymized data record which made possible the analysis of doses. Carlos Crespo, Maribel Cuesta and Carles Forné conducted the statistical and cost analysis. Dr. García-Romero was involved in writing the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding

This study has been funded by Ipsen Pharma.

Acknowledgments

The authors would like to thank Gemma Lairisa, Lina Ruiz and Eduardo Belenguer from Ipsen Pharma for their contribution in reviewing the manuscript.

Conflict of interests

Dr. Pascual-Pascual has received fees from Allergan and from Ipsen Pharma for lectures and training courses. Dr. García-Romero declares no conflict of interest

associated with this article. Gloria Tapias is working for Ipsen Pharma, which is the company sponsoring the study. Carles Forné and Maribel Cuesta are working for Oblikue Consulting, a consulting company that received a grant from Ipsen Pharma for conducting this study. Carlos Crespo was working in Oblikue Consulting at the time of conducting the statistical and cost analysis.

Bibliography

- Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymenrich V, Aguilar-Barberá M, Bori-Fortuny I, et al. Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. *Rev Neurol*. 2007;44(5):303-9.
- Merello M. Fisiopatología, clínica y tratamiento de la espasticidad. *Arch Neurol Neuroc Neuropsiq*. 2008;7(2):29-62.
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraeve I, van Campenhout A, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):45-66.
- Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015;7(5):1629-48.
- Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm*. 2008;115(4):617-23
- Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*. 2004;251 Suppl 1:11-7.
- Peng Chen Z, Morris JG, Rodriguez RL, Shukla AW, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging Opportunities for Serotypes of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2012;4:1196-1222.
- Ficha Técnica de Dysport®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
- Ficha técnica de Botox®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
- Ficha Técnica de Xeomin®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española De medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
- Tapias G, Ilgrande A, Espinós B. Análisis de impacto presupuestario del uso de la toxina botulínica tipo A (TBA) en el Sistema Nacional de Salud en España. *Pharmacocon Span Res Artic*. 2013;10(4):119-129.
- de Andrés-Nogales F, Morell A, Aracil J, Torres C, Oyagüez I, Casado MA. Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España. *Farm Hosp*. 2014;38(3):193-201.
- Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodal in multiple sclerosis. *Practitioner*. 1964 Apr;192:540-2.
- Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento [Base de Datos en Internet]. www.botplusweb.portalfarma.com. 2014. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/> (Acceso en marzo de 2016)
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios Español: eSalud. [Base de datos en Internet]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso en marzo de 2016)
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression* (2nd ed). Wiley, New York, NY, 2000.
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2015. Disponible en:<http://www.R-project.org/>
- Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(6):511-5.
- Gaber TA, Basu B, Shakespeare D, Singh R, Salam S, McFarlane J. Botulinum Toxin in the management of hitchhiker's toe. *NeuroRehabilitation*. 2011;28(4):395-9.
- Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, Kollewe K. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. *Neurol Res*. 2010;32(3):309-13.
- Sobolewski P. The application of botulinum toxin type A in the treatment of spastic paraparesis. *Przegl Lek*. 2007;64 Suppl 2:3-7.
- Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: a benefit-risk assessment. *Drug Saf*. 2006;29(1):31-48.
- Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci*. 2005;26(1):32-9.
- Ravenni R, De Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci*. 2013; 34(7):1043-8.
- Wissel J, Entner T. Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113 Suppl 4:20-4.
- Slawek J, Car H, Bonikowski M, Bogucki A, Kozirowski D, Potulka-Chromik A, et al. Are botulinum toxin type A preparations really the same medication? A comparison of three botulinum toxin A for variations in labelled neurological indications. *Neurol Neurochir Pol*. 2010;44(1):43-64.
- Frevort J. Content of Botulinum Neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D*. 2010;10(2):67-73.
- Baba Y, Osborne MD, Wszolek ZK, Kwolek A, Druzbecki M. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2004;6(5):665-72.
- Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*. 1999;13(5):373-83.
- Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P, Aymard C, Fhedoroff K, Hefter H, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey. *Int J Rehabil Res*. 2010;33(3):199-204.

Aportación a la literatura científica

La principal aportación de este estudio es que los resultados corresponden a la práctica clínica real del tratamiento de la espasticidad infantil con toxina botulínica tipo A en pacientes españoles.

El tratamiento de la espasticidad infantil con Dysport® supone un ahorro potencial en el coste farmacológico por paciente, respecto al tratamiento con Botox®.

Introducción

La espasticidad es un trastorno motor, caracterizado por un aumento dependiente de la velocidad en el reflejo de estiramiento tónico que podría causar dolor y discapacidad debido a un daño o lesión de una parte del sistema nervioso central que controla el movimiento voluntario¹. Este daño interrumpe importantes señales entre el sistema nervioso y los músculos, creando

un desequilibrio que aumenta la actividad muscular y/o produce espasmos. La espasticidad puede dificultar los movimientos, la postura y el equilibrio. Puede afectar a la capacidad de mover uno o varios miembros o un lado del cuerpo. Además, a veces la espasticidad es tan severa que afecta a las actividades diarias, a los patrones de sueño y a los cuidados de los menores.

El principal objetivo del tratamiento es la mejora de la función motora, la disminución del dolor y la prevención de complicaciones, con la finalidad primordial de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud del paciente².

Junto con la rehabilitación motora, la toxina botulínica tipo A (TBA) es considerada uno de los principales tratamientos de elección de los síndromes espásticos y distónicos focales, independientemente de las causas²⁻⁴. Desde hace más de una década, la TBA se emplea en adultos y en niños con enfermedades neurológicas que cursan con espasmo, hipertonía y/o distonía muscular.

Datos procedentes de ensayos clínicos demuestran que las diferentes especialidades farmacéuticas de TBA cuentan con un perfil similar, tanto de eficacia como de seguridad⁵.

En España se dispone actualmente de 3 presentaciones de TBA con similar perfil de eficacia y seguridad: Dysport® *abobotulinumtoxinA* (Ipsen Pharma), Botox® *onabotulinumtoxinA* (Allergan) y Xeomin® *incobotulinumtoxinA* (Merz Pharma)⁶. Cada formulación tiene recomendaciones clínicas específicas que se han formulado sobre la base de la información científica disponible, poseen diferentes perfiles bioquímicos⁷, las unidades son específicas de cada preparado y no son intercambiables con otros preparados de toxina botulínica⁸⁻¹⁰. Hasta la fecha existen dos estudios en España que analizan los costes del uso de TBA. Sin embargo, estas evaluaciones se realizaron asumiendo la posología recomendada para cada indicación según ficha técnica de los productos^{11,12}. Ahora bien, se desconocen las dosis reales en la práctica clínica de TBA utilizadas en nuestro país y como consecuencia se hace imposible la cuantificación real de los costes de los diferentes tratamientos de TBA comercializados.

El objetivo de este estudio fue comparar los costes y la efectividad de Botox® y de Dysport®, teniendo en cuenta la dosis real administrada en niños con espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino debido a parálisis cerebral (se excluyó Xeomin®, dado que no está autorizado para el tratamiento de la espasticidad infantil). Para ello, se realizó un análisis longitudinal de la gravedad de la espasticidad para confirmar la efectividad similar de ambos tratamientos y proceder al análisis de minimización de costes.

Material y Métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo en una cohorte de 936 pacientes con es-

pasticidad infantil tratados con Botox® o Dysport®, entre diciembre del 1995 y octubre del 2012, en el Servicio de Neurología Pediátrica de un hospital español de primer nivel. Del total de pacientes registrados, 895 fueron pacientes valorables según los criterios de selección (Figura 1): pacientes espásticos menores de 18 años en tratamiento con TBA que tuvieran registradas las principales variables del estudio (fechas de nacimiento, fechas de visita, dosis infiltrada y peso).

Músculos analizados

El análisis se centró en cuatro grupos musculares (pronadores redondos, aductores, semitendinosos y tríceps surales) puesto que, además de ser los músculos más frecuentemente infiltrados, la espasticidad de los mismos afecta a la autonomía del paciente, y por lo tanto a su calidad de vida así como la calidad de vida de los cuidadores.

Gravedad de la espasticidad

La gravedad de la espasticidad se recogió en la escala de Ashworth¹³, escala ordinal con 5 categorías (desde 0: espasticidad nula, hasta 4: espasticidad severa). La espasticidad de cada uno de los músculos analizados se determinó tomando el máximo de la espasticidad de los músculos bilaterales.

Como medida asociada a la gravedad de la espasticidad, y por indicación de los clínicos del estudio, se analizó también el apoyo del pie equino varo medido en una escala ordinal con 5 categorías (desde 1: apoyo equino completo, hasta 5: apoyo inicial del talón).

Dosis infiltradas

Las dosis infiltradas fueron determinadas por el máximo de las dosis infiltradas en los músculos izquierdo y derecho (considerando una dosis=0 si no se realizó infiltración en el músculo lateral). Una vez determinada la dosis, esta se dividió por el peso del paciente en la correspondiente visita, obteniendo la dosis por kilogramo (U/kg) inyectada por paciente.

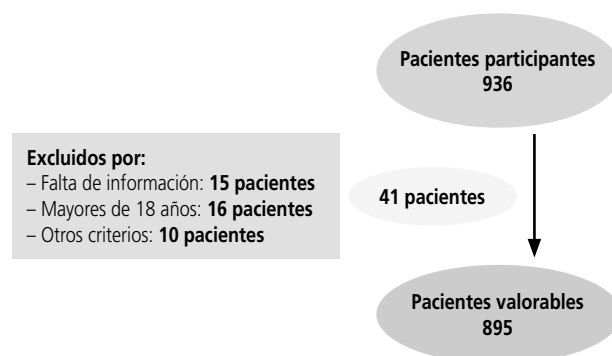


Figura 1. Flujo de pacientes.

Costes

El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) considerando únicamente los costes directos: costes farmacológicos (PVL)¹⁴ y costes de visitas¹⁵ en euros del año 2016. Los costes unitarios de Botox® y Dysport® corresponden a una media de las diferentes presentaciones (Tabla 1).

Los costes farmacológicos totales anuales de cada TBA según las dosis de práctica clínica real se obtuvieron multiplicando las dosis por kilogramo medias por el coste unitario de las correspondientes presentaciones de la TBA. Al cálculo resultante se le multiplicó el peso medio de los pacientes y el número medio de visitas al año según el tratamiento.

Para el cálculo de los costes anuales por visitas se consideró el número esperado de visitas en un año (de infiltración y de seguimiento) de un paciente. Se aplicó un coste específico para la primera visita, y otro coste para las visitas de seguimiento según los costes de recursos sanitarios publicados¹⁵.

Caso base del análisis de minimización de costes

El análisis del caso base se realizó considerando el perfil del paciente cuyo coste fue calculado a partir de las dosis registradas para cada músculo así como los pesos de los pacientes registrados a lo largo del seguimiento. Se realizó un análisis por subgrupos en función del grupo muscular afectado.

Análisis de sensibilidad

Para valorar la influencia de la incertidumbre de las estimaciones obtenidas sobre los resultados del estudio, y evaluar así la robustez de los mismos, se realizaron diversos análisis de sensibilidad modificando las variables principales:

- Se consideró la combinación de viales que más reduce el coste total por dosis administrada.
- Se realizó un análisis de sensibilidad de extremos, asumiendo el escenario con la menor dosis de Botox® y la dosis máxima de Dysport® (Escenario A). Por otro

lado, se ha valorado también el escenario considerando la mayor dosis de Botox® y la menor dosis de Dysport® (Escenario B).

- Finalmente se asumió un escenario hipotético con el perfil de un paciente "tipo" cuyo coste fue calculado considerando un peso medio de 22kg y cuatro visitas al año (dos de ellas con infiltración) para los dos grupos de pacientes, y asumiendo infiltración en cada uno de los cuatro grupos musculares con la dosis media observada en la muestra.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo en el que las variables cuantitativas se analizaron mediante medias y desviaciones estándar (DE), medianas y rangos intercuartílicos (RI), y para las variables categóricas se usaron tablas de frecuencia.

La comparación de los grupos se realizó mediante técnicas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney) para las variables continuas y la prueba chi cuadrado para las variables categóricas.

Para comprobar la efectividad de los tratamientos se llevó a cabo un análisis longitudinal de la gravedad de la espasticidad creándose variables dicotómicas: 1 si la espasticidad del músculo mejoró durante el periodo de tratamiento, 0 en caso contrario. Se ajustaron modelos de regresión logística donde la variable respuesta fue la mejora en la espasticidad, y como variable independiente el tratamiento (Botox®/Dysport®), ajustando por espasticidad inicial y tiempo de seguimiento. La calibración de los modelos se evaluó con el estadístico C de Hosmer-Lemeshow¹⁶. En los resultados se muestran las odds-ratio (OR) ajustadas y los respectivos intervalos de confianza (IC).

El nivel de significación estadística se estableció en 0,05 para todos los análisis. Se utilizó la versión 3.2.3 del paquete estadístico R¹⁷.

Resultados

Características de los pacientes y visitas

En el presente estudio se analizaron un total de 895 pacientes con espasticidad infantil, 543 fueron tratados

Tabla 1. Costes unitarios

Producto (presentación)	PVL envase ^a	PVL vial	PVL/U
Botox® - 100 U (1 vial)	159,12€	159,12€	1,5912€
Botox® - 100 U (10 viales)	1.432,08€	143,21€	1,4321€
Botox® - 50 U (10 viales)	716,04€	71,60€	1,4321€
Dysport® - 500 U (2 viales)	347,27€	173,64€	0,3473€
Visitas médicas		€/visita^b	
Primera consulta		124,89€	
Visita sucesiva		63,21€	

a. De CGCOF¹⁴.

b. De eSalud¹⁵.

únicamente con Botox[®], 292 con Dysport[®] y 60 con ambos tratamientos (en las visitas de infiltración iniciales se trataron con Botox[®] y al final del seguimiento con Dysport[®]). Las infiltraciones de los pacientes que recibieron ambos tratamientos se distribuyeron en función del mismo. No se observaron diferencias en la media de edad en la primera visita ni en la media del peso (Tabla 2).

En cuanto al tiempo transcurrido entre visitas se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes, siendo los pacientes tratados con Botox[®] los que acudieron más a menudo a la consulta ($p < 0,001$). Se siguieron observando diferencias en la frecuencia de visitas entre los pacientes tratados con Dysport[®] y Botox[®] cuando se consideraron únicamente las visitas con infiltración ($p < 0,01$) (Tabla 2).

No se observaron diferencias en la espasticidad inicial de los pacientes de ambos grupos en ningún músculo, excepto para los tríceps surales (test chi cuadrado, valor $p = 0,01$). Tampoco se observaron diferencias en la gravedad del pie equino.

Efectividad de los tratamientos

El análisis longitudinal con las medidas inicial y final de espasticidad mostró una tendencia no significativa a favor de Dysport[®] frente a Botox[®]. También se observó una tendencia no significativa a favor de Dysport[®] en el pie equino (Tabla 2).

Dosis infiltradas

Se calcularon las dosis medias infiltradas a los pacientes del estudio para los cuatro músculos analizados y por TBA (Tabla 3). Debemos entender estas dosis medias como dosis administradas en cada infiltración, y no por visita. Para el análisis de costes del caso base resultó conveniente disponer de las dosis medias infiltradas en cada visita en cualquiera de los músculos. En ese caso las medias obtenidas fueron de 5,44 U/kg (2,17) para las infiltraciones con Botox[®] y de 14,73 U/kg (5,26) para las infiltraciones con Dysport[®] (Tabla 3).

Tabla 2. Características de la muestra y efectividad del tratamiento

	Botox [®] (N=543)	Dysport [®] (N=292)	Valor p ^a
Número de infiltraciones	2.023	1.040	
Infiltraciones por paciente			
Media (DE)	3,73 (3,89)	3,56 (3,75)	
Mediana (RI)	2,00 (1 – 5)	2,00 (1 – 5)	0,70
Visitas^b por paciente			
Media (DE)	5,94 (6,46)	5,20 (5,72)	
Mediana (RI)	3,00 (1 – 9)	3,00 (1 – 7)	0,81
Tiempo de seguimiento [meses]			
Media (DE)	19,06 (25,35)	18,60 (26,09)	
Mediana (RI)	6,54 (0 – 31,4)	8,90 (0 – 24,1)	0,71
Edad inicial [años]			
Media (DE)	5,70 (3,98)	5,26 (3,80)	
Mediana (RI)	4,67 (2,5 – 8,4)	4,09 (2,4 – 7,6)	0,11
Peso [kg]			
Media (DE)	22,03 (12,54)	21,32 (11,11)	
Mediana (RI)	19,00 (12,5 – 28,2)	18,00 (12,8 – 27,0)	0,76
Tiempo entre visitas sucesivas^b [meses]			
Media (DE)	3,90 (4,07)	4,63 (5,50)	
Mediana (RI)	3,02 (2,1 – 4,6)	3,48 (2,5 – 5,4)	<0,001
Tiempo entre visitas de infiltración [meses]			
Media (DE)	6,25 (4,12)	6,81 (6,55)	
Mediana (RI)	5,52 (4,4 – 6,7)	5,75 (4,7 – 6,9)	<0,01
Efectividad del tratamiento [OR (IC 95%)]^c			
<i>Pronadores redondos</i>	1,0 (referencia)	2,66 (0,51 – 14,02)	
<i>Aductores</i>	1,0 (referencia)	1,61 (0,77 – 3,37)	
<i>Semitendinosos</i>	1,0 (referencia)	1,56 (0,68 – 3,59)	
<i>Tríceps surales</i>	1,0 (referencia)	1,20 (0,68 – 2,14)	
<i>Pie equino</i>	1,0 (referencia)	1,21 (0,74 – 1,98)	

a. Prueba U de Mann-Whitney entre los grupos Botox[®] y Dysport[®].

b. Visitas de control y visitas con infiltración.

c. OR ajustadas por tiempo de seguimiento y gravedad de la espasticidad inicial.

RI = rango intercuartílico; DE = desviación estándar; OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza.

Costes

El coste farmacológico medio por paciente y año fue de 480,00€ para Botox® y de 287,36€ para Dysport®, lo que supone un ahorro anual a favor de Dysport® de 192,64€ en el coste farmacológico, en el supuesto que no se desaprovecha ninguna fracción de los viales de TBA (Tabla 3). El coste anual por visitas de un paciente fue de 359,56€ para Botox® y de 343,87€ para Dysport®. El coste directo anual total que se obtuvo fue de 839,56€ para Botox® y de 631,23€ para Dysport®, lo que supone una diferencia de 208,34€ al año a favor del tratamiento con Dysport® (Figura 2).

El análisis estratificado por grupo muscular reveló que el ahorro farmacológico anual se mantiene a favor de Dysport® para los cuatro músculos: desde 58,03€ en el

caso de infiltraciones en los pronadores redondos, hasta 164,15€ si los músculos infiltrados fuesen los tríceps surales (Tabla 3). Este resultado muestra que el tratamiento para cualquier combinación de los cuatro grupos musculares siempre será más económico con Dysport®.

Análisis de sensibilidad

Si se tiene en cuenta que la parte no infiltrada del contenido de los viales se desecha, el ahorro anual farmacológico a favor de Dysport® sería de 59,60€ (Tabla 3). Al tener en cuenta tanto el coste farmacológico como el coste del seguimiento de paciente, el ahorro anual seguiría siendo a favor de Dysport® en 75,29€.

En el análisis del escenario A (favorable a Botox®) se obtuvo un ahorro farmacológico potencial de 158,29€

Tabla 3. Análisis principal y de sensibilidad

	Dosis media infiltrada (U/kg)		Δ Coste farmacológico (Botox®-Dysport®)
	Botox®	Dysport®	
Análisis principal	5,44	14,73	192,64 €
Análisis por músculos			
Pronadores redondos	1,51	3,86	58,03 €
Semitendinosos	2,23	5,00	98,94 €
Aductores	2,68	6,60	107,96 €
Tríceps surales	4,32	11,13	164,15 €
Análisis de sensibilidad			
Análisis por vial	5,44	14,73	59,60 €
Paciente <i>tipo</i> ^a	10,73	26,58	295,15 €
Escenario A (favorable a Botox®)	5,18	15,33	158,29 €
Escenario B (favorable a Dysport®)	5,70	14,13	227,60 €

a. Para el paciente tipo se asumió que recibe infiltraciones en los cuatro grupos musculares.

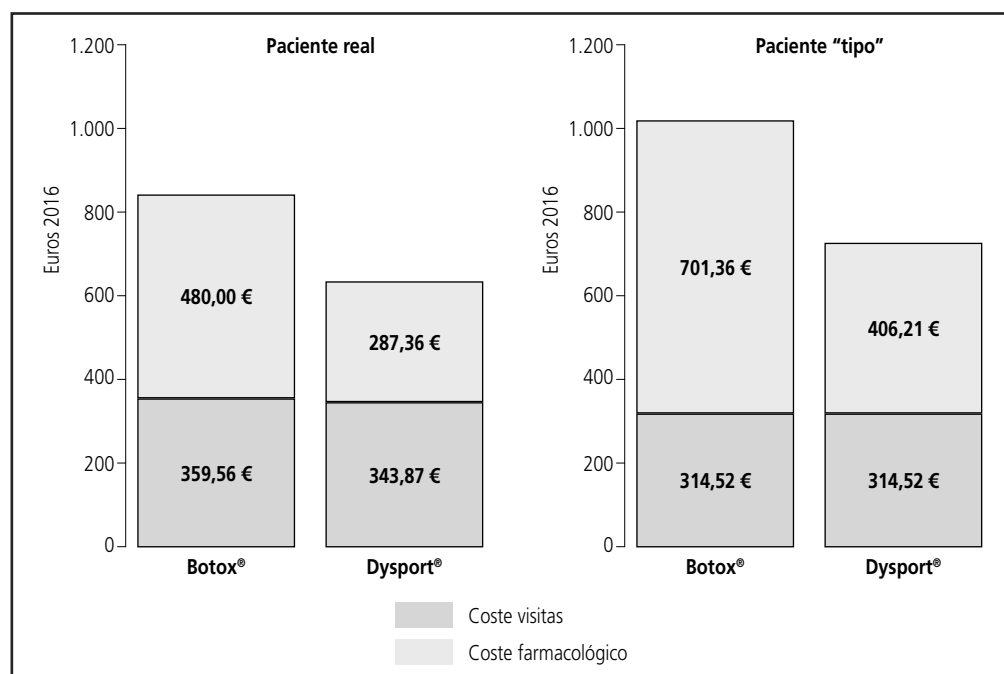


Figura 2. Costes anuales por paciente real y paciente "tipo".

por paciente y año a favor de Dysport®. En el escenario B (favorable a Dysport®) el ahorro farmacológico se elevó hasta 227,60€ por paciente y año a favor de Dysport® (Tabla 3). En vista que los resultados en ambos escenarios no cambian las conclusiones del análisis principal, no fue necesario realizar un análisis de sensibilidad probabilístico.

Finalmente, si se considera el perfil de paciente "tipo", el ahorro potencial farmacológico con Dysport® sería de 295,15€ por paciente y año (Tabla 3 y Figura 2) y el coste directo anual sería 1.015,88€ para Botox® y de 720,73€ para Dysport®.

Discusión

Este estudio ha utilizado registros de pacientes en la vida real, tratados de espasticidad infantil en el Servicio de Neuropediatría de un hospital español de primer nivel, para realizar un análisis de minimización de costes desde la perspectiva del SNS. Se ha estimado que el ahorro potencial por paciente y año que se puede alcanzar sería de 208,34€, si el tratamiento de la espasticidad infantil se llevase a cabo en su totalidad con Dysport® en lugar de tratar con Botox®. Además, se ha mostrado que el tratamiento con Dysport® de la espasticidad de cualquier combinación de los grupos musculares estudiados supondría un ahorro para el pagador. Los análisis de sensibilidad han mostrado que, aun variando los parámetros de entrada del análisis, la diferencia en costes seguiría siendo favorable a Dysport®.

Tapias *et al.* realizaron un análisis de impacto presupuestario basado en datos de prevalencia extrapolados con un horizonte temporal de 3 años (2012-2014) para analizar la repercusión en el presupuesto del SNS de un incremento en la utilización de Dysport® frente a Botox® y Xeomin®¹¹. Sin embargo, esta evaluación se realizó asumiendo la posología recomendada para cada indicación según ficha técnica de los productos. En otro estudio, los autores estimaron el coste del tratamiento por paciente con TBA en las indicaciones que presentan en común los tres medicamentos disponibles en España¹². Para la espasticidad infantil, para la que sólo están indicados Botox® y Dysport®, los autores concluyeron que el uso de Botox® supondría un ahorro anual por paciente del 10%-40% basándose en las dosis infiltradas recomendadas en las fichas técnicas¹². El presente estudio, con dosis observadas en práctica clínica real, muestra que tales ahorros no los proporcionaría el uso de Botox®, sino el de Dysport®, alcanzando ahorros por paciente y año del 40% en el coste farmacológico, y del 25% en los costes directos totales por paciente y año. En el escenario de no aprovechamiento del vial, los ahorros se reducen –debido a la mayor diversidad en las presentaciones de Botox®– pero siguen siendo a favor del uso de Dysport®: 11% de ahorro en el coste farmacológico por paciente y año; 8% de ahorro en los costes directos to-

tales por paciente y año. Tales resultados ponen de manifiesto la utilidad que supone disponer de información real del tratamiento en práctica clínica, ya que las dosis recomendadas en fichas técnicas distan notablemente de las realmente administradas en la práctica clínica habitual. Así pues, dentro del paradigma clínico habitual en la clínica asistencial, las dosis aplicadas en cada músculo inicialmente fueron las recomendadas en las guías y consensos. La siguiente dosis aplicada en cada músculo se ajustó en función del resultado observado en la infiltración anterior y de si hubo o no efectos adversos, siempre sin exceder las dosis totales recomendadas^{1,3}.

Hay diversos estudios en los que se muestra que ambos tratamientos son muy similares en efectividad y seguridad¹⁸⁻²³ siempre que se administren de manera apropiada²³⁻²⁶. Ahora bien, debido a que la concentración de TBA no es la misma en ambas presentaciones²⁷, las toxinas no son comparables. Además, las técnicas de dilución e inyección alteran aún más estas desigualdades. Las dosis también varían considerablemente dependiendo de la preparación particular utilizada, el músculo inyectado, la gravedad de la enfermedad, y la duración del tratamiento²⁸.

La principal aportación del presente estudio es que la fuente de datos es un registro real de pacientes españoles con espasticidad infantil. Por tanto, los resultados corresponden a la práctica clínica real del tratamiento de la espasticidad con TBA.

El análisis de costes realizado presenta limitaciones. Una de ellas es la falta de validez externa de los resultados. Precisamente por el hecho que los pacientes corresponden a aquellos que han sido tratados y seguidos en el Servicio de Neuropediatría de un único centro, estos pueden no ser representativos de la población infantil afectada por espasticidad. Para superar esta limitación es necesario realizar estudios controlados más amplios (multicéntricos internacionales). Sin embargo, tanto los supuestos conservadores, como todos los análisis de sensibilidad realizados señalan que la utilización de Dysport® es beneficiosa al SNS a igualdad de efectividad.

Otra limitación es consecuencia del propio protocolo de tratamiento de la espasticidad con TBA. Las dosis administradas dependen no sólo de la gravedad de la espasticidad, sino también de la evolución de la misma y de las dosis administradas anteriormente. Aunque no se han observado diferencias en la efectividad durante todo el periodo de seguimiento, podría ser que la espasticidad presentara diferentes patrones de evolución desde el primer al último registro. Un análisis longitudinal más profundo, en el que se tuviesen en cuenta todas las medidas de espasticidad, sería conveniente para describir los diferentes perfiles de evolución de la gravedad de la espasticidad y de las dosis de TBA administradas.

Si bien el diseño retrospectivo pudiera implicar un riesgo de selección de uno u otro producto, las indicaciones del tratamiento y la elección de la toxina botulínica

han sido las mismas para ambos productos comerciales para cualquier indicación de espasticidad, sin preferencia por una u otra por razones de gravedad de espasticidad o de localización de la misma. El mayor número de casos tratados con Botox® se debe a que se comercializó en España años antes que Dysport®. Pensamos que el gran número de infiltraciones de uno y otro producto disminuye el peso del posible sesgo que, de haberlo, sería involuntario.

Vale la pena clarificar que no se tuvo en cuenta medicación concomitante puesto que muy pocos pacientes recibieron medicación oral antiespástica. En la infancia se emplean sólo en tetraplejas espásticas graves, a dosis bajas, ya que produce habitualmente efectos adversos –especialmente sedación– que limitan la escalada de dosis. Por este motivo no se registró este dato que no modifica el análisis.

Una cuarta limitación que presentan los datos es la escala de gravedad espástica registrada. La escala de Ashworth se puede utilizar como una medida de nivel ordinal de la resistencia al movimiento pasivo, pero presenta ciertas limitaciones como escala de medida de la espasticidad²⁹. Como se apunta en el estudio de Bakheit *et al.*³⁰, por regla general, los clínicos están destinados a evaluar la efectividad del tratamiento con escalas del nivel de deterioro, y las medidas de respuesta funcional raramente se utilizan en la práctica clínica. Concluye que debe fomentarse el uso de esas medidas para evaluar si la reducción del tono muscular se traduce en un beneficio funcional para los pacientes y sus cuidadores³⁰.

Una quinta limitación podría surgir por el hecho de haber asumido que no hay pérdida de TBA durante las sesiones de tratamiento. Debido a la variabilidad en las dosis y a que las presentaciones de TBA están fijadas, aunque haya disponibilidad de varias presentaciones, es lógico pensar que hay que desechar parte del contenido del vial. Además, la TBA sólo debe utilizarse para el tratamiento de un solo paciente, durante una sola sesión, y cualquier cantidad de producto restante no utilizado debe ser inactivado^{8,9}. Para poder tener en cuenta la posible merma de TBA durante la práctica clínica se deberían tener registrados los viales que se han utilizado durante el periodo de estudio, pero no se dispone de esa información. Para superar esta limitación, se ha llevado a cabo un análisis en el escenario de merma de TBA.

Este estudio proporciona los primeros datos de la práctica clínica real en los patrones de tratamiento y consumo de recursos en pacientes con espasticidad infantil en un centro de España. Se ha mostrado que el coste del tratamiento con Dysport® por paciente y año resulta más económico. El ahorro potencial en el coste farmacológico anual es de aproximadamente 193€ por paciente. Los resultados pertenecen a las dosis en práctica clínica de un centro hospitalario y en pacientes pediátricos, por lo tanto deben tomarse con cautela en posibles extrapolaciones al conjunto de la población. Es necesario realizar

estudios controlados más amplios para comparar la efectividad de los diferentes tratamientos con TBA y otros tratamientos focales, con especial atención a la evaluación individual, los beneficios funcionales, así como su duración, posibles co-tratamientos y post-tratamientos, los efectos secundarios y el coste-efectividad.

Contribución de los autores

Gloria Tapias desarrolló la idea del proyecto que incluye este estudio. El Dr. Pascual-Pascual facilitó el registro de los datos anonimizado que posibilitó el análisis de las dosis. Carlos Crespo, Maribel Cuesta y Carles Forné realizaron el análisis estadístico y de costes. La Dra. García-Romero participó en la redacción del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por Ipsen Pharma.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Gemma Lairisa, Lina Ruiz y Eduardo Belenguer de Ipsen Pharma su contribución en la revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

El Dr. Pascual-Pascual ha recibido honorarios de Allergan y de Ipsen Pharma por conferencias y cursos de formación. La Dra. García-Romero declara no tener conflicto de interés en relación con este artículo. Gloria Tapias trabaja para Ipsen Pharma que es la empresa promotora del estudio. Carles Forné y Maribel Cuesta trabajan para la consultora Oblikue Consulting, que recibió una subvención de Ipsen Pharma para la realización del estudio. Carlos Crespo trabajó en Oblikue Consulting en el momento de ejecución del análisis estadístico y de costes.

Referencias

1. Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymenrich V, Aguilar-Barberà M, Bori-Fortuny I, *et al.* Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. *Rev Neurol.* 2007;44(5):303-9.
2. Merello M. Fisiopatología, clínica y tratamiento de la espasticidad. *Arch Neurol Neuroc Neuropsiq.* 2008;7(2):29-62.
3. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, *et al.* The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(1):45-66.
4. Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, *et al.* Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel).* 2015;7(5):1629-48.
5. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm.* 2008;115(4):617-23

6. Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*. 2004;251 Suppl 1:11-7.
7. Peng Chen Z, Morris JG, Rodriguez RL, Shukla AW, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging Opportunities for Serotypes of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2012;4:1196-1222.
8. Ficha Técnica de Dysport®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
9. Ficha técnica de Botox®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
10. Ficha Técnica de Xeomin®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española De medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
11. Tapias G, Ilgrande A, Espinós B. Análisis de impacto presupuestario del uso de la toxina botulínica tipo A (TBA) en el Sistema Nacional de Salud en España. *Pharmacoecoon Span Res Artic*. 2013;10(4):119-129.
12. de Andrés-Nogales F, Morell A, Aracil J, Torres C, Oyagüez I, Casado MA. Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España. *Farm Hosp*. 2014;38(3):193-201.
13. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodal in multiple sclerosis. *Practitioner*. 1964 Apr;192:540-2.
14. Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento [Base de Datos en Internet]. www.botplusweb.portalfarma.com. 2014. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/> (Acceso en marzo de 2016)
15. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios Español: eSalud. [Base de datos en Internet]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso en marzo de 2016)
16. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression* (2nd ed). Wiley, New York, NY, 2000.
17. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2015. Disponible en: <http://www.R-project.org/>
18. Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(6):511-5.
19. Gaber TA, Basu B, Shakespeare D, Singh R, Salam S, McFarlane J. Botulinum Toxin in the management of hitchhiker's toe. *NeuroRehabilitation*. 2011;28(4):395-9.
20. Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, Kollewe K. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. *Neurol Res*. 2010;32(3):309-13.
21. Sobolewski P. The application of botulinum toxin type A in the treatment of spastic paraparesis. *Przegl Lek*. 2007;64 Suppl 2:3-7.
22. Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: a benefit-risk assessment. *Drug Saf*. 2006;29(1):31-48.
23. Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci*. 2005;26(1):32-9.
24. Ravenni R, De Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci*. 2013; 34(7):1043-8.
25. Wissel J, Entner T. Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113 Suppl 4:20-4.
26. Ślawek J, Car H, Bonikowski M, Bogucki A, Koziorowski D, Potulska-Chromik A, et al. Are botulinum toxin type A preparations really the same medication? A comparison of three botulinum toxin A for variations in labelled neurological indications. *Neurol Neurochir Pol*. 2010;44(1):43-64.
27. Frevert J. Content of Botulinum Neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D*. 2010;10(2):67-73.
28. Baba Y, Osborne MD, Wszolek ZK, Kwolek A, Druzbecki M. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2004;6(5):665-72.
29. Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*. 1999;13(5):373-83.
30. Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P, Aymard C, Fhedoroff K, Hefter H, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey. *Int J Rehabil Res*. 2010;33(3):199-204.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Cabañas Poy MJ, Cañete Ramírez C, González di Lauro SX, Rodríguez Garrido V,
- Roig Carbajosa G, Fernández-Polo A, et al. Microbiological quality of pediatric oral liquid
- formulations. Farm Hosp. 2016;40(5):427-435.
- Cabañas Poy MJ, Cañete Ramírez C, González di Lauro SX, Rodríguez Garrido V,
- Roig Carbajosa G, Fernández-Polo A, et al. Calidad microbiológica de las formulaciones
- orales líquidas pediátricas. Farm Hosp. 2016;40(5):427-435.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Microbiological quality of pediatric oral liquid formulations**Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas**

M.^a José Cabañas Poy¹, Carme Cañete Ramírez¹, Sabina X González di Lauro², Virginia Rodríguez Garrido², Gloria Roig Carbajosa², Aurora Fernández-Polo¹ and Susana Clemente Bautista¹

¹Servei de Farmàcia, Àrea Maternoinfantil. ²Servei de Microbiologia i Parasitologia Clíniques. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Spain.

Abstract

The oral administration of drugs to the pediatric population involves the extemporaneous preparation of liquid formulations. These formulations have studies on their physicochemical stability, but they often lack microbiological studies. The objective of this study is to check the microbiological quality of five oral liquid formulations prepared with different excipients, which represent five major combinations, in two conditions: kept unopened until the day of the test, and in a multi-dose vial opened daily. The formulations were prepared according to standard operating procedures. Half of each batch was packaged in vials that remained closed until the day of testing, and the other half in a single container which was opened daily. Both the vials and the containers had been previously sterilized. Microbiological tests were performed weekly during the first month of the study, and then every two weeks, until the expiration date. The microbiological quality of oral liquid formulations is determined by the Royal Spanish Pharmacopoeia. The conclusion was that none of the formulations prepared that were packaged in sterilized containers became contaminated, either in unopened vials or in multi-dose containers when they were opened daily.

KEYWORDS

Stability; Contamination; Sterility; Formulation; Paediatrics

Farm Hosp. 2016;40(5):427-435

Resumen

La administración oral de fármacos a la población pediátrica implica la preparación de fórmulas líquidas extemporáneas. Estas fórmulas tienen estudios de estabilidad fisicoquímica pero en muchas ocasiones carecen de estudios microbiológicos. El objetivo del estudio es comprobar la calidad microbiológica de cinco fórmulas orales líquidas, preparadas con diferentes excipientes, que representan mayoritariamente cinco combinaciones, en dos condiciones: conservadas sin abrir hasta el día del análisis y abriendo diariamente el envase multidosis. Se prepararon las fórmulas según los procedimientos normalizados de trabajo. La mitad del lote de cada fórmula se envasó en viales que estuvieron cerrados hasta el día del análisis y la otra mitad en un solo frasco que se abrió diariamente. Tanto los viales como los frascos para el envasado estaban esterilizados previamente. El análisis microbiológico se realizó cada semana durante el primer mes de estudio y después cada dos semanas hasta llegar al periodo de caducidad. La calidad microbiológica de las fórmulas orales líquidas viene marcada por la Real Farmacopea Española. Se concluye que ninguna de las fórmulas elaboradas envasadas en contenedores esterilizados se contaminó ni en los viales cerrados ni en los frascos multidosis cuando se abrieron diariamente.

PALABRAS CLAVE

Estabilidad; Contaminación; Esterilidad; Formulación; Pediatría

Farm Hosp. 2016;40(5):427-435

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjcabana@vhebron.net (M.^a José Cabañas Poy).

Recibido el 12 de abril de 2016; aceptado el 13 de junio de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10541



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.

Contribution to Scientific Literature

This is the first study that addresses exclusively the microbiological stability of five types of paediatric oral liquid formulations. There are publications about the physicochemical stability of liquid formulations, but microbiological stability has only been addressed as a secondary aspect.

The outcomes of this study and our own experience can encourage other Hospital Pharmacy Units to conduct research on the microbiological quality of the formulations they prepare. We believe that it is important to publish these articles, in order to inform about some work procedures that can be extrapolated to Pharmaco-technology areas, with the aim to improve the microbiological quality of oral liquid formulations.

Introduction

The paediatric population requires modifications or adaptations of solid pharmaceutical products, tablets or capsules, in order to achieve dose individualization and facilitate oral administration. The preparation by the Pharmacist of liquid formulations allows an accurate dose measurement, which must be frequently modified according to weight.

Aqueous solutions and suspensions are more unstable from a physicochemical and microbiological point of view than solid formulations, and require stability tests after their preparation in order to determine their time of validity. Even though physicochemical validity is an aspect widely studied within magistral formulations, this is not the same for the microbiological aspect¹. The contamination of non-sterile formulations can reduce or inactivate the therapeutic activity of the drug, or even lead to drug toxicity that can affect the patient's health. On the other hand, the ingestion of pathogenic microorganisms could originate particularly severe infections in newborns and immunodepressed patients.

In order to prepare a liquid formulation, it is required to have an active ingredient, which comes from a pharmaceutical product or raw materials, as well as excipients providing physicochemical and microbiological stability, and offering acceptable organoleptic characteristics. In order to avoid the proliferation of microorganisms, preservatives are frequently added on, particularly in the case of multi-dose preparations.

It is very important to determine the microbiological validity of multi-dose formulations that will be opened and closed very frequently during their period of physicochemical validity. Thus the importance of meeting the quality assurance rules by the Royal Spanish Pharmacopoeia, which sets some limitations. The criteria for acceptance of the microbiological quality of aqueous oral non-sterile formulations are: 10^2 CFUs in the total count of aerobic microorganisms (maximum number accepta-

ble: 200) 10^1 CFUs in the total count of yeasts and molds (maximum number acceptable: 20), and lack of *Escherichia coli* in 1 g or 1 ml²⁻⁴.

Previous Study

For selecting the formulations to be tested, the standard liquid formulations in the Pharmacotechnology Area of the *Hospital Vall d'Hebron* Pharmacy Unit were classified according to type of excipients. Five formulations were selected, which represent the potential combinations between them. Some contain preservatives (Ora Sweet®, Ora Plus®, National Formulary (NF) syrup and plain syrup), while others do not (methylcellulose 1%).

Table 1 shows the composition of the formulations representing each type of excipients, and their storage requirements and expiration dates.

Once the formulations had been selected, and taking into account the period of validity of each, a work schedule was designed. A weekly microbiological test would be conducted during the first month of validity. From then on, tests were conducted every two weeks, until the date of expiration for each formulation. Throughout the period studied, the formulations were stored under the conditions recommended for the validity period. The work schedule appears in table 2.

The objective was to assess the microbiological stability during the period of physicochemical validity of five multi-dose liquid formulations that represent five types of vehicles prepared under controlled conditions and packaged in sterile vials. The study determined if there was any microbiological contamination of the formulation when not handled during the period of validity, and also when the vial was opened and closed every day until its expiration date, in a simulation of their conditions of use. This was intended to confirm if the type of excipient leads to the contamination of the formulation when prepared and packaged in the conditions previously described.

Methods

This study was conducted in the Maternity and Child Area of the Pharmacy Unit and in the Microbiology and Parasitology Lab of the *Hospital Universitario Vall d'Hebron* between June and September, 2015.

Formulation Preparation

The preparation of solutions and suspensions was conducted according to the rules for adequate preparation of magistral formulations⁵.

A batch of each formulation was prepared following the relevant Standard Operating Procedure (SOP). Thus, 250 ml of ursodeoxycholic acid suspension and caffeine solution were prepared, as well as 125 ml of spironolactone suspension and atenolol, and 120 ml of propranolol

Table 1. Composition of magistral formulations, storage requirements, and expiration dates

Formulation	Composition		Storage requirements and expiration dates
Atenolol 2 mg/ml suspension	Per 100 ml:		Fridge - 28 days
	Atenolol 50 mg tablets	4 tablets	
	Glycerine	4 ml	
	Methylcellulose 1%	96 ml	
Caffeine citrate 20 mg/ml solution	Per 100 ml:		Fridge – 90 days
	Caffeine citrate	2 g	
	Sterile distilled water	50 ml	
	Plain syrup with preservatives (nipagin and nipasol bases)	50 ml	
Spironolactone 5 mg/ml suspension	Per 120 ml:		Fridge – 56 days
	Aldactone 25 mg tablets	24 tablets	
	Ora Plus®	60 ml	
	Ora Sweet®	60 ml	
Propranolol 1 mg/ml suspension	Per 120 ml:		Fridge – 45 days
	Sumial 40 mg tablets	3 tablets	
	Monohydrate citric acid	0.125 mg	
	Sterile distilled water	3 ml	
	Plain syrup with preservatives (nipagin and nipasol bases)	117 ml	
Ursodeoxycholic 20 mg/ml suspension	Per 100 ml:		Fridge – 90 days
	Ursodeoxycholic acid	2 g	
	Methylcellulose 1%	50 ml	
	Syrup NF (nipagin and nipasol sodium)	50 ml	

Table 2. Work schedule

	T = 0d	T = 7d	T = 14d	T = 21d	T = 28d	T = 42d	T = 56d	T = 70d	T = 91d
Atenolol 2 mg/ml susp	x	x	x	x	x				
Caffeine citrate 20 mg/ml sol	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Spironolactone 5 mg/ml susp	x	x	x	x	x	x	x		
Propranolol 1 mg/ml susp	x	x	x	x	x	x			
Ursodeoxycholic 20 mg/ml susp	x	x	x	x	x	x	x	x	x

suspension. Half of the volume prepared (sample) was packaged in a 125 ml topaz glass multi-dose vial, with a shutter and a stopper with first-opening indicator. The other half of the volume prepared (control) was packaged in 10 ml topaz vials, with rubber lids and plate caps, that were kept closed until testing day. All vials were stored in the fridge.

Every day, the sample vials were removed from the fridge, left to warm up, the suspensions were shaken for homogenization, and they were left opened for at least 5 minutes and maximum 30 minutes.

On testing day, approximately 10 ml of preparation was extracted from the sample vial, packaged in a topaz

vial, and closed with a rubber lid and an aluminium cap. The sample vial and one of the control vials were then microbiologically tested.

During the whole process, the rules for correct preparation were followed, as currently used in the Pharmaco-technology Area of the Pharmacy Unit. The equipment used for formulation preparation was washed according to the SOP, and the final rinse was made with highly purified (deionized) water. All packaging materials were sterilized (the vial, shutter, and lid with first-opening-indicator, and the vials, rubber stoppers and aluminium caps), as an extra procedure in order to minimize the biological burden.

Microbiological Assay

In order to determine whether the formulations met the criteria for acceptance of microbiological quality, the procedures indicated by the Royal Spanish Pharmacopoeia were followed, regarding microbiological control of non-sterile products (count tests of microbes and specified microorganisms)^{2,3}. Fertility and sterility tests were conducted (both with and without the product to be tested). Each test was conducted in duplicate. The microorganisms researched were mesophyll bacteria and fungi.

For the fertility test without the product, ATCC strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas Aeruginosa* were used. Starting with a known concentration of 1.5×10^2 CFU/ml in TSB (Tryptic Soy Broth), the pouring plate method was used in a PCA (Plate Count Agar) medium for *S. aureus*. In order to spread the McConKey agar medium (*E. coli* y *P. aeruginosa*), the spread-plate technique was used with Digiralsky loops.

The sterility test was conducted with 1 ml of TSB spread in PCA, McConkey broth and Sabouraud agar.

The fertility test with product was conducted starting with a 1/10 syrup dilution, adding the ATCC strain in a dilution of 1.5×10^4 CFU/ml, and spread in the media previously described for the fertility test.

Finally, the test for product sterility was conducted by preparing a 1/10 dilution of the product to be tested in TSB broth. 1 ml of this dilution was spread in PCA agar, Sabouraud agar, and McConkey broth.

For each test, the McConkey broths and plates and the PCA plates were incubated at between 35 and 37°C during 48 hours; while the Sabouraud agar plates were incubated at between 20 and 25°C during 5 days. The former were observed every day, while the latter were examined at the third and fifth days, looking for any growth.

Outcomes and Discussion

Our outcomes show that there was no microbiological growth in any of the cultures during the period of the study. None of the samples of the formulations extracted from the multi-dose vials or any of the control vials were contaminated during the period of validity. The controls used were adequate for assessing the technique.

The type of excipient did not alter the contamination pattern of oral liquid formulations prepared under controlled conditions and packaged in sterile vials.

The spironolactone 5 mg/ml suspension used Ora Sweet[®] and Ora Plus[®] (1:1) in its formulation, and contained parabens as preservatives. The propanolol 1 mg/ml suspension was prepared exclusively with plain syrup with parabens. In these two situations, the vehicle osmolarity and the presence of preservatives favoured the lack of contamination.

The oral 20 mg/ml caffeine citrate solution was prepared with a fifty-fifty proportion of plain syrup without preservatives and sterile water, and the concentration of sugar and preservatives was reduced by half in the final preparation. The case of the 20 mg/ml ursodeoxycholic acid suspension was very similar to the previous one, because the 1% methylcellulose suspension does not contain any preservatives.

The plain syrup preservatives used in our study were nipagin and nipasol bases, at a 0.02% and 0.01% concentration (P/V) respectively; and for NF syrup, sodium nipagin and nipasol at a 0.06% and 0.03% concentration (P/V)(in bases form) respectively. The dilution by half of NF syrup offered paraben concentrations still protecting against microbiological contamination, taking into account the recommendations by Rowe RC⁶, which indicate nipagin base concentrations between 0.015 and 0.2%, and nipasol base concentrations between 0.01 and 0.02%. This could be the reason for the sustained microbiological stability. On the contrary, the concentration of parabens in the plain syrup diluted by half lost its protection action. At the time of designing the plain syrup concentration, we chose one that contained the minimum level of parabens, in order to reduce the use of these preservatives in the paediatric population; and therefore, when diluting it by half, the preservative concentration was insufficient. Even though it has not become contaminated throughout the period of the study, for daily practice we recommend using the vial within 14 days after its opening, following the guidelines by the Pharmacotechnology Work Team¹.

The atenolol 2 mg/ml suspension was the formulation more sensitive to contamination, because 1% methylcellulose solution was exclusively used, and it contained no preservatives. Even though its expiration period is determined at 28 days, once the vial is opened it should be used within 14 days maximum, as indicated by the Pharmacotechnology Work Group¹.

The 1% methylcellulose solution is prepared with the raw material and with sterile distilled water. After preparation, it has a 14-day expiration period if not sterilized; on the other hand, after sterilization in autoclave, its validity period is increased up to 6 months. We always use sterilized methylcellulose for preparation of liquid formulations.

Oral liquid formulations don't need to be sterile, but it is very necessary to apply all strategies in order to minimize the bacterial burden and meet the Pharmacopoeia rules. One of them is the use of sterile water when required in the formulation. In our Pharmacy Unit, all liquid formulations are prepared with sterile water.

The Good Practice Guidelines for preparation of medications in Hospital Pharmacy Units⁷ recommend using purified water for the final rinse of lab and packaging materials. In our case, we use highly purified water for the final rinse, with a better microbiological quality.

Another aspect to highlight is the fact of using sterilized packaging materials as an additional quality measure for liquid formulations, because it can favour a reduction in the initial bacterial burden of the preparation, which could act as a contamination source. The fact of sterilizing the packaging materials allows to reduce the amount of preservatives to the higher extent possible.

Finally, another source of contamination for the final formulation must be considered: the raw materials or the initial solid formulations containing the active ingredient.

One limitation of the study is that the daily dynamics of opening the multi-dose vials has been reproduced, but the formulation has not been handled by extracting a sample volume, which would be closer to a real situation. On the other hand, some formulations are not for single daily administration, but must be administered several times per day; in these cases, the frequency of opening the vials is higher, and it is unknown if this factor can affect microbiological stability.

Conclusions

Our study has demonstrated that the microbiological stability of oral liquid formulations prepared under controlled conditions and packaged in multi-dose sterile vials will be sustained during the period of physicochemical validity, both when the vial is kept closed and when it is opened every day, regardless of whether the vehicle contains preservatives or not.

Even so, it is always advisable to adjust the volume of the vial to the volume required by a patient during the period until the expiration date, taking into account that

vials should not be kept open for over 14 days, if they contain no preservatives.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

1. Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas. Farmacotecnia, boletín informativo SEFH BOLETIN_1_2015.pdf. [citado 9 de abril de 2016]. Disponible: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2015.pdf
2. 2.6.12. Control microbiológico de productos no estériles: ensayos de recuento microbiano. Real Farmacopea Española en internet 5ª ed. [citado 9 de abril de 2016] Disponible: <https://extranet.boe.es/farmacopea/>
3. 2.6.13. Control microbiológico de productos no estériles: ensayo de microorganismos especificados. Real Farmacopea Española en internet 5ª ed. [citado 9 de abril de 2016]. Disponible: <https://extranet.boe.es/farmacopea/>
4. 5.1.4. Calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas y de las sustancias para uso farmacéutico no estériles. Real Farmacopea Española en internet 5ª ed [citado 9 de abril de 2016]. Disponible: <https://extranet.boe.es/farmacopea/>
5. 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).
6. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
7. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria – Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2014. GuiaBPP3.pdf [citado 9 de abril de 2016]. Disponible: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>

Aportación a la literatura científica

Este es el primer estudio que aborda de forma exclusiva la estabilidad microbiológica de cinco tipos de fórmulas magistrales orales líquidas pediátricas. Existen publicaciones sobre la estabilidad fisicoquímica de fórmulas líquidas pero la estabilidad microbiológica se contempla de manera secundaria.

Los resultados de este estudio y nuestra experiencia pueden contribuir a que otros Servicios de Farmacia investiguen la calidad microbiológica de las fórmulas que preparan. Creemos que es importante publicar estos trabajos con el fin de dar a conocer unos procedimientos de trabajo extrapolables a las áreas de farmacotecnia con el objetivo de mejorar la calidad microbiológica de las fórmulas magistrales orales líquidas.

Introducción

La población pediátrica necesita modificaciones o adaptaciones de las especialidades farmacéuticas sólidas,

comprimidos o cápsulas, para conseguir una individualización de la dosis y facilitar su administración oral. La elaboración por parte del farmacéutico de fórmulas magistrales líquidas permite la medición exacta de la dosis, frecuentemente modificada por el peso.

Las soluciones y las suspensiones acuosas son más inestables desde el punto de vista fisicoquímico y microbiológico que las formas sólidas y tras su preparación necesitan estudios de estabilidad para determinar el tiempo de validez. Aunque la validez fisicoquímica es un aspecto ampliamente estudiado en formulación magistral no lo es tanto el aspecto microbiológico¹. La contaminación de las fórmulas no estériles puede reducir o inactivar la acción terapéutica del fármaco o incluso dar lugar a productos tóxicos y afectar a la salud del paciente. Por otra parte, la ingestión de microorganismos patógenos podría originar una infección especialmente grave en el neonato y en el paciente inmunodeprimido.

Para la preparación de una fórmula magistral líquida se necesita el principio activo, que proviene de una espe-

cialidad farmacéutica o de materia prima, y excipientes que la dotan de estabilidad físico-química y microbiológica y que ofrecen unas características organolépticas aceptables. Para evitar la proliferación de microorganismos es frecuente la adición de conservantes, especialmente si se trata de preparaciones multidosis.

Es muy importante determinar la validez microbiológica de las fórmulas multidosis que deben abrirse y cerrarse muy frecuentemente durante el periodo de validez físico-química. De ahí el interés por cumplir con las normas de garantía de calidad de la Real Farmacopea Española que marca unos límites. Los criterios de aceptación de la calidad microbiológica de las formas farmacéuticas no estériles orales acuosas son: 10^2 UFC en el recuento de microorganismos aerobios totales (número máximo aceptable 200), 10^1 UFC en el recuento de levaduras y mohos totales (número máximo aceptable 20) y ausencia de *Escherichia coli* en 1g o 1 ml^{2-4} .

Estudio previo

Para la selección de las fórmulas sometidas a estudio se clasificaron las fórmulas líquidas normalizadas del Área de Farmacotecnia del Servicio de Farmacia del Hospital Vall d'Hebron según el tipo de excipientes. Se se-

leccionaron cinco fórmulas que representan las posibles combinaciones entre ellos. Algunos contienen conservantes (Ora Sweet[®], Ora Plus[®], jarabe National Formulary (NF) y jarabe simple) y otros no (metilcelulosa 1%).

La composición de las fórmulas representantes de cada grupo de excipientes y sus condiciones de conservación y tiempos de caducidad se recogen en la tabla 1.

Una vez seleccionadas las fórmulas y teniendo en cuenta el periodo de validez de cada una, se diseñó un cronograma de trabajo. Se estableció un análisis microbiológico semanal durante el primer mes de validez. A partir de esta fecha, el análisis pasó a ser quincenal hasta la fecha de caducidad de cada fórmula. Durante todo el periodo de estudio las fórmulas se conservaron en las condiciones recomendadas para el periodo de validez. La tabla 2 recoge el cronograma de trabajo.

El objetivo fue evaluar la estabilidad microbiológica durante el periodo de validez físico-química de cinco fórmulas magistrales líquidas multidosis que representan cinco tipos de vehículos elaboradas en condiciones controladas y envasadas en frascos estériles. Se determinó si existió contaminación microbiológica de la fórmula cuando no se manipuló durante el periodo de validez y cuando el frasco se abrió y cerró diariamente hasta la fecha de

Tabla 1. Composición de la fórmulas magistrales, condiciones de conservación y tiempos de caducidad

Fórmula magistral	Composición		Condiciones de conservación y caducidad
Atenolol 2 mg/ml suspensión	Por 100 ml:		Nevera 28 días
	Atenolol comp 50 mg	4 comp	
	Glicerina	4 ml	
	Metilcelulosa 1%	96 ml	
Cafeína citrato 20 mg/ml solución	Por 100 ml:		Nevera 90 días
	Cafeína citrato	2 g	
	Agua destilada estéril	50 ml	
	Jarabe simple con conservantes (nipagín y nipasol bases)	50 ml	
Espironolactona 5 mg/ml suspensión	Por 120 ml:		Nevera 56 días
	Aldactone comp 25 mg	24 comp	
	Ora Plus [®]	60 ml	
	Ora Sweet [®]	60 ml	
Propranolol 1 mg/ml suspensión	Por 120 ml:		Nevera 45 días
	Sumial comp 40 mg	3 comp	
	Ácido cítrico monohidrato	0,125 mg	
	Agua destilada estéril	3 ml	
	Jarabe simple con conservantes (nipagín y nipasol bases)	117 ml	
Ursodesoxicólico 20 mg/ml suspensión	Por 100 ml:		Nevera 90 días
	Ácido ursodesoxicólico	2 g	
	Metilcelulosa 1%	50 ml	
	Jarabe NF (nipagín y nipasol sólicos)	50 ml	

Tabla 2. Cronograma de trabajo

	T = 0d	T = 7d	T = 14d	T = 21d	T = 28d	T = 42d	T = 56d	T = 70d	T = 91d
Atenolol 2 mg/ml susp	x	x	x	x	x				
Cafeína citrato 20 mg/ml sol	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Espironolactona 5 mg/ml susp	x	x	x	x	x	x	x		
Propranolol 1 mg/ml susp	x	x	x	x	x	x			
Ursodesoxicólico 20 mg/ml susp	x	x	x	x	x	x	x	x	x

caducidad, simulando las condiciones de utilización. Se quiso comprobar si el tipo de excipiente contribuye a la contaminación de la fórmula cuando se elabora y envasa en las condiciones anteriormente descritas.

Métodos

Este estudio se realizó en el área materno-infantil del Servicio de Farmacia y en el laboratorio de Microbiología y Parasitología Clínicas del Hospital Universitario Vall d'Hebron entre Junio y Septiembre del año 2015.

Preparación de las fórmulas

La elaboración de las soluciones y suspensiones se realizó atendiendo a lo establecido en las normas de correcta elaboración de fórmulas magistrales⁵.

De cada fórmula se preparó un lote siguiendo el procedimiento normalizado de trabajo (PNT) correspondiente. Se prepararon 250 ml de suspensión de ácido ursodesoxicólico y de solución de cafeína, 125 ml de suspensión de espironolactona y de atenolol y 120 ml de suspensión de propranolol. La mitad del volumen preparado (muestra) se envasó en un único frasco multidosis de vidrio topacio de 125 ml, con obturador y tapón con indicador de primera apertura. La otra mitad del lote (control), se envasó en viales topacio de 10 ml cada uno, tapados con caucho y chapa y se mantuvieron cerrados hasta el día del análisis. Tanto los frascos como los viales se conservaron en nevera.

Cada día se retiraban de la nevera los frascos muestra, se dejaban templar, las suspensiones se agitaban para homogeneizarlas, y se abrían por un periodo mínimo de 5 minutos y máximo de 30.

El día de análisis se extraía del frasco muestra un volumen aproximado de 10 ml que se envasaba en un vial topacio y se cerraba con tapón de caucho y chapa de aluminio. El vial muestra y uno de los viales control eran los que se analizaban microbiológicamente.

Durante todo el proceso se siguieron las normas de correcta fabricación vigentes en el área de farmacotecnia del servicio de Farmacia. El utillaje utilizado para la preparación de las fórmulas se lava según el PNT, el aclarado final se realiza con agua altamente purificada (desionizada). Todo el material de envasado está esterilizado (frasco, obturador y tapón con indicador de primera apertura y

viales, tapones de caucho y chapas de aluminio) como procedimiento extra para minimizar la carga biológica.

Ensayo microbiológico

Para determinar si las formulaciones cumplían los criterios de aceptación de calidad microbiológica se siguieron los procedimientos indicados por la Real Farmacopea Española de control microbiológico de productos no estériles (ensayos de recuento microbiano y de microorganismos especificados)^{2,3}. Se realizaron los ensayos de fertilidad y de esterilidad (ambos con y sin el producto a estudiar). Cada ensayo fue realizado por duplicado. Los microorganismos investigados fueron bacterias mesófilas y hongos.

Para el ensayo de fertilidad sin producto se utilizaron cepas ATCC de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, y *Pseudomonas aeruginosa*. Partiendo de una concentración conocida de $1,5 \times 10^2$ UFC/ml en caldo TSB (Tryptic Soy Broth), se sembraron por vertido en medio PCA (Plate Count Agar) para *S. aureus*. Para sembrar el medio McConKey agar (*E. coli* y *P. aeruginosa*) se utilizó la técnica de extensión en superficie con asas de Digraslky.

El ensayo de esterilidad se llevó a cabo con 1 ml de TSB sembrado en PCA, caldo McConkey y agar Sabouraud.

La comprobación de fertilidad con producto fue realizada partiendo de una dilución 1/10 del jarabe, a la cual se le agrega la cepa ATCC en una dilución de $1,5 \times 10^4$ UFC/ml y se siembra en los medios descritos anteriormente para el ensayo de fertilidad.

Finalmente, la comprobación de esterilidad del producto se realizó preparando una dilución 1/10 en caldo TSB del producto a estudio. Se sembró 1 ml de esta dilución en agar PCA, agar Sabouraud y caldo McConkey.

Para cada ensayo los caldos y placas de McConkey, y las placas de PCA fueron incubados entre 35 y 37°C durante 48 horas; mientras que las placas de agar Sabouraud se incubaron entre 20 y 25°C durante 5 días. Las primeras fueron observadas cada día, mientras que las segundas se examinaban al tercer y quinto día, buscando crecimiento.

Resultados y discusión

Nuestros resultados demuestran que no hubo crecimiento microbiológico en ninguno de los cultivos duran-

te el periodo de estudio. Ninguna de las muestras de las fórmulas extraídas del frasco multidosis ni ninguno de los viales control se contaminaron durante el periodo de validez. Los controles utilizados fueron aptos para valorar la técnica.

El tipo de excipiente no alteró el patrón de contaminación de las fórmulas magistrales orales líquidas elaboradas en condiciones controladas y envasadas en frascos estériles.

La suspensión de espirolactona 5 mg/ml utiliza Ora Sweet[®] y Ora Plus[®] (1:1) en su formulación y contienen parabenos como conservantes. La suspensión de propranolol 1 mg/ml se elabora exclusivamente con jarabe simple con parabenos. En estas dos situaciones, la osmolaridad del vehículo y la presencia de conservantes favorecen la ausencia de contaminación.

La solución oral de citrato de cafeína 20 mg/ml se prepara con jarabe simple con conservantes y agua estéril a partes iguales y la concentración del azúcar y los conservantes se reducen a la mitad en la preparación final. El caso de la suspensión de ácido ursodesoxicólico 20 mg/ml es muy similar al anterior porque la solución de metilcelulosa 1% no contiene ningún conservante.

Los conservantes del jarabe simple utilizados en nuestro estudio son nipagin y nipasol bases a concentración de 0,02% y 0,01% (P/V) respectivamente y del jarabe NF son nipagin y nipasol sódicos a concentración de 0,06% y 0,03% (P/V) (en forma de bases) respectivamente. La dilución a la mitad del jarabe NF ofrece concentraciones de parabenos aún protectoras para la contaminación microbiológica teniendo en cuenta las recomendaciones de Rowe RC⁶, que indican concentraciones de nipagin base entre 0,015-0,2% y de nipasol base de 0,01-0,02%. Ésta podría ser la razón por la cual se mantiene la estabilidad microbiológica. En cambio la concentración de parabenos en el jarabe simple diluido a la mitad, no es una concentración protectora. A la hora de diseñar la fórmula del jarabe simple nos decantamos por una que contuviera el mínimo de parabenos para reducir el aporte de estos conservantes a la población pediátrica y por eso, al diluirlo a la mitad, la concentración de conservantes es insuficiente. Aunque durante todo el periodo de estudio no se ha contaminado, en la práctica diaria recomendamos que el frasco sea consumido en los 14 días posteriores a su apertura siguiendo las pautas del Grupo de Trabajo de Farmacotecnia¹.

La suspensión de atenolol 2 mg/ml es la fórmula más sensible a la contaminación ya que utiliza exclusivamente la solución de metilcelulosa al 1% y no contiene conservantes. Aunque la caducidad está fijada en 28 días, una vez abierto el frasco se debería utilizar en un máximo de 14 días, tal como indica el Grupo de Trabajo de Farmacotecnia¹.

La solución de metilcelulosa al 1% se prepara con la materia prima y con agua destilada estéril. Tras su pre-

paración se le da una caducidad de 14 días si no se esteriliza; en cambio, tras la esterilización en autoclave, su tiempo de validez se incrementa hasta los 6 meses. Para la preparación de las fórmulas líquidas siempre empleamos la metilcelulosa esterilizada.

Las fórmulas orales líquidas no tienen por qué ser estériles pero es muy necesario aplicar todas las estrategias para minimizar la carga bacteriana y cumplir con la Farmacopea. Una de ellas es la utilización de agua estéril cuando es necesaria en la formulación. En nuestro servicio de Farmacia todas las fórmulas líquidas se preparan con agua estéril.

La Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria⁷ recomienda que el agua para el aclarado final del material de laboratorio y de envasado sea agua purificada. En nuestro caso el agua empleada para el aclarado final es agua altamente purificada con mejor calidad microbiológica.

Otro aspecto a destacar es el hecho de utilizar material de envasado esterilizado como medida adicional de calidad de las fórmulas magistrales líquidas porque puede contribuir a reducir la carga bacteriana inicial de la preparación que podría actuar como foco de contaminación. El hecho de esterilizar el material de envasado permite reducir al máximo la cantidad de conservantes.

Finalmente, también considerar otra fuente de contaminación de la fórmula final, la materia prima o las formas sólidas de partida que contienen el principio activo.

Una limitación del estudio es que se ha reproducido la dinámica diaria de apertura de los frascos multidosis pero no se ha manipulado la fórmula extrayendo un volumen de muestra, que se aproximaría más a una situación real. Por otro lado, algunas de las fórmulas no son de administración única diaria sino que se administran varias veces al día; en estos casos la frecuencia de apertura de los frascos es mayor y se desconoce si este factor puede afectar la estabilidad microbiológica.

Conclusiones

En nuestro estudio se demuestra que la estabilidad microbiológica de las fórmulas magistrales orales líquidas elaboradas en condiciones controladas y envasadas en frascos estériles multidosis se mantiene durante el periodo de validez fisicoquímica tanto cuando se mantiene el envase cerrado o cuando se abre cada día, independientemente de si el vehículo lleva o no conservante.

Aún así siempre es recomendable ajustar el volumen del envase al volumen que necesita un paciente durante el periodo de caducidad teniendo en cuenta que los envases no deberían permanecer abiertos más de 14 días si no contienen conservantes.

Conflicto de interés

Sin conflicto de interés

Bibliografía

1. Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas . Farmacotecnia, boletín informativo SEFH BOLETIN_1_2015.pdf. [citado 9 de abril de 2016]. Disponible: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2015.pdf
2. 2.6.12. Control microbiológico de productos no estériles: ensayos de recuento microbiano. Real Farmacopea Española en internet 5ª ed. [citado 9 de abril de 2016] Disponible: <https://extranet.boe.es/farmacopea/>
3. 2.6.13. Control microbiológico de productos no estériles: ensayo de microorganismos especificados. Real Farmacopea Española en internet 5ª ed. [citado 9 de abril de 2016]. Disponible: <https://extranet.boe.es/farmacopea/>
4. 5.1.4. Calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas y de las sustancias para uso farmacéutico no estériles. Real Farmacopea Española en internet 5ª ed [citado 9 de abril de 2016]. Disponible: <https://extranet.boe.es/farmacopea/>
5. 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).
6. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors . Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2009
7. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria – Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2014. GuiaBPP3.pdf [citado 9 de abril de 2016]. Disponible: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Pujal Herranz M. Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment? Farm Hosp. 2016;40(5):436-446
- Pujal Herranz M. ¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncospecífico ambulatorio? Farm Hosp. 2016;40(5):436-446.



COMUNICACIÓN BREVE

Artículo bilingüe inglés/castellano

Is there an overprescription of proton pump inhibitors in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment?

¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncospecífico ambulatorio?

Meritxell Pujal Herranz

Pharmacy Unit. Hospital de Terrassa. Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona. Spain.

Abstract

Objective: The aim of this study is to evaluate the prevalence of proton pump inhibitors (PPIs) prescription, and the level of adequacy of the indication of these drugs in oncohematologic patients under ambulatory oncospecific treatment.

Method: An observational descriptive study in oncohematologic patients under ambulatory oncospecific treatment. A protocol for the rational use of PPI targeted to oncohematologic patients based on the PPI protocol of our hospital was designed. Patients under active treatment with PPIs were quantified and the appropriateness of their indications evaluated.

Results: 111 patients (71 oncologic and 40 hematologic) were included. 56% of all oncologic patients and 63% of all hematologic patients were under active treatment with PPIs. After reviewing the indications for PPI in all patients, 72% of oncologic and 12% of hematologic patients did not present evidence justifying treatment with these drugs.

Conclusion: It is important the pharmacist to detect unappropriated prescriptions of PPIs, especially among oncologic patients, and to promote a deprescription of these drugs.

KEYWORDS

Proton pump inhibitors; Oncologic patients; Inappropriate prescription; Pharmaceutical care

Farm Hosp. 2016;40(5):436-446

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el paciente oncohematológico de dispensación ambulatoria y el grado de adecuación de su indicación.

Método: Estudio observacional descriptivo en pacientes oncohematológicos en tratamiento oncospecífico de dispensación ambulatoria. Se elaboró un protocolo dirigido al paciente oncohematológico a partir del protocolo de uso racional de IBP de nuestro hospital. Se cuantificaron los pacientes en tratamiento activo con IBP y se analizó la idoneidad de su indicación.

Resultados: Se incluyeron 111 pacientes (71 oncológicos, 40 hematológicos). El 56% de los pacientes oncológicos y el 63% de los hematológicos estaban en tratamiento activo con IBP. Tras revisar las indicaciones de los pacientes con IBP, el 72% de los oncológicos y el 12% de los hematológicos no presentaron una indicación que justificara el tratamiento.

Conclusiones: Es importante que el farmacéutico detecte las prescripciones inadecuadas de IBP especialmente entre la población oncológica y sugiera una deprescripción del mismo.

PALABRAS CLAVE

Inhibidor de la bomba de protones; Paciente oncológico; Sobreprescripción; Intervención farmacéutica

Farm Hosp. 2016;40(5):436-446

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpujal@cst.cat (Meritxell Pujal Herranz).

Recibido el 25 de agosto de 2015; aceptado el 9 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.9819



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.

Contribution to scientific literature

This study presents data, so far unknown, on the prevalence of prescription of proton pump inhibitors (PPIs) and the level of adequacy of their indication in oncohematologic patients undergoing ambulatory oncospecific treatment.

The results of this study reflect the need to review the indication for PPIs on oncohematologic patients under ambulatory oncospecific treatment. The aim is to simplify treatment in those patients for whom PPI prescription is not justified, in order to minimize as much as possible the potential side effects derived of these drugs.

Introduction

There is evidence about overprescription of proton pump inhibitor drugs (PPIs) in various studies, both at Primary Care level and in the hospital setting. A recent published study involving 112 patients observed that 69% of them took a PPI as regular medication at the time of admission. After analyzing the indication for PPI in these patients, it was demonstrated that only 24% of cases presented an adequate indication¹. Moreover, there are studies showing that 33% of those patients who initiate treatment with a PPI due to a sporadic clinical prescription, will continue taking it after the required period of time, without an obvious indication of treatment²⁻³. These data suggest that there is a high proportion of patients on treatment with a PPI with an unappropriated prescription among the general population.

Some of the likely causes for the high use of PPIs are: the false belief that these are harmless medications, population ageing, self-medication, an unappropriated indication for gastric protection with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) without any other risk factors, their frequent prescription as empiric treatment for dyspepsia or minor gastric conditions, and the lack of periodical reviews of treatments⁴.

The therapeutical indications of PPIs are: gastric protection in chronic treatments with two concomitant drugs with high gastrolesivity, or one single drug in patients with risk factors, and the treatment of digestive conditions such as gastroesophageal reflux disease, Barrett's oesophagus, peptic ulcers, eradication of *Helicobacter pylori*, and non-ulcerous dyspepsia. For oncohematologic patients, there is only one additional indication to those previously mentioned. American Clinical Guidelines suggest the potential use of PPIs as coadjuvant treatment for chemotherapy-induced nausea and/or vomiting in patients with dyspepsia⁵.

PPIs, when prescribed according to their indication and for an adequate duration, are overall well tolerated, with some mild adverse effects observed in clinical trials. However, they can cause safety problems, mostly in pro-

longed treatments. In recent years, various articles have associated them with adverse effects that, even though not frequent, can be potentially serious, such as hypomagnesemia, and an increase in the risk of bone fractures, pneumonias, and intestinal infections by *Clostridium difficile*⁶⁻¹⁰.

In 2011, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices issued an informative note associating the use of PPIs with cases of severe hypomagnesemia⁶. Even though the mechanism is unknown, it is thought that the prolonged use of a PPI can interfere in the intestinal absorption of magnesium, leading to hypomagnesemia which, at the same time, can cause hypoparathyroidism, hypocalcemia, and hypopotasemia. The risk of hypomagnesemia can be increased in diabetic patients on prolonged treatments with a PPI, or those on concomitant treatments with digoxin or drugs that can cause hypomagnesemia on their own, such as thiazide diuretics and other drugs used for oncohematologic patients (cisplatin, carboplatin, cetuximab, panitumumab, decitabine, arsenic trioxide, aldesleukin, and cyclosporine)^{6,7,11}. For this reason, the oncohematologic population on treatment with a PPI in combination with any of these drugs will present an additional risk factor for developing hypomagnesemia.

PPIs can also increase the risk of hip, wrist and vertebral fractures, when taken at high doses for over one year of treatment, mostly in elderly patients, or when other risk factors for fracture are also present⁸. Osteoporosis secondary to bone metastasis presented by some oncohematologic patients could represent an additional risk factor in this population.

There is one meta-analysis establishing an association between the use of PPI and the development of community-acquired pneumonia and nosocomial pneumonia⁹. The sustained increase in gastric pH caused by a PPI has also been associated with a higher overgrowth of gastrointestinal bacterial flora, increasing the risk of infection by *Clostridium difficile*¹⁰. The presence of temporary immunosuppression secondary to oncospecific treatment or due to the oncologic disease in some oncohematologic patients could represent a risk factor for developing these infections.

Even though the incidence of these adverse effects is low, so far there is no accurate data of their frequency in the general population or, more specifically, in the oncohematologic population, as well as the consequences they might have on the quality of life of these patients. For this reason, it is important to report these cases to the Pharmacovigilance Centre, even those adverse effects already described.

The importance of obtaining data about the level of adequacy for PPI prescription in the oncohematologic population lies in the fact that this is a population that frequently presents intrinsic risk factors for developing the adverse effects previously described.

On the other hand, the potential drug interactions between PPIs and oral drugs with absorption depending on the gastric pH should not be underestimated. Some drugs frequently used for oncohematologic patients could present a reduced absorption when used in combination with a PPI. Some of them are: iron and calcium salts, antifungals, and oncospecific treatments with oral administration, such as certain tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, gefitinib, lapatinib and dasatinib)¹². There is a current warning against the joint administration of a PPI with erlotinib, gefitinib or lapatinib, and there is a complete contraindication in the case of dasatinib. There are also interactions at the level of liver elimination, such as the association of a PPI with anagrelide or methotrexate at high doses. The mechanism of interaction is caused by a weak inhibition by the PPI of the CYP1A2 isoenzyme, which is in charge of eliminating both drugs. For this reason, there is also a warning against the use of this combination.

The objective of this study is to evaluate the prevalence of PPI prescription, and the level of adequacy of its indication for oncohematologic patients under ambulatory oncospecific treatment.

Methods

An observational descriptive study of the prevalence of the use of PPI, and the level of adequacy of the indication for these drugs in oncologic and hematologic patients under ambulatory oncospecific treatment.

The study included those patients who were on oncospecific treatment with ambulatory dispensing at the start of the recruitment period (December, 2014) and those who initiated that treatment within the following

6 months (from December, 2014 to May, 2015). Patients included in the study needed to be under oncospecific treatment with oral drugs or, in some cases, with subcutaneous drugs such as erythropoietins indicated for low-grade myelodysplastic syndrome. The study excluded those patients under oncospecific treatment with exclusive intravenous administration at Outpatient Hospital, because there were no data on initial and follow-up visits to the Pharmacy Unit which allowed to conduct an appropriated clinical interview.

The regular pharmacological treatment of these patients was reviewed through the electronic prescription record, in order to identify any existing concomitant treatment with a PPI. Confirmation that they were taking this medication was obtained through a clinical interview with the patient.

A protocol for the rational use of PPI targeted to oncohematologic patients was designed based on the PPI protocol of our hospital in consensus with the Oncology and Haematology Unit, according to Clinical Oncology Guidelines⁵. This protocol contained the recommendations for use of PPIs in oncohematologic patients (Table 1).

The proportion of patients on active treatment with a PPI, relative to the total population analyzed in the study was estimated. Also, the adequacy for PPI indication in the group of patients on active treatment was reviewed, based on the previously mentioned protocol for the rational use of PPIs in oncohematologic patients (Table 1), the clinical interview with the patient at the Pharmacy Unit, a complete review of their clinical history and, in case of doubt, a consultation with the specialist or primary care physician responsible for the patient.

Table 1. Protocol for the rational use of PPIs: Treatment recommendations for oncohematologic patients

Coadjuvant treatment for nausea and/or vomiting caused by chemotherapy in patients with dyspepsia

Digestive conditions

- GERD
- Barrett's Oesophagus
- Peptic ulcers
- Eradication of *Helicobacter pylori*
- Non-ulcerous dyspepsia: 4-8 weeks according to response, with subsequent re-assessment.

Gastric protection in chronic treatments with highly gastrolesive drugs

- NSAIDs with prolonged treatment
- Antiaggregants
- Anticoagulants
- Corticosteroids

Only if concomitant treatments, or when there is an associated risk factor*

*Risk factors: Previous history of UGIB, ulcers or perforation

Age ≥ 70 years

Simultaneous drugs with weak gastrolesivity (metamizol, SSRIs)

GERD: gastroesophageal reflux disease; UGIB: upper gastrointestinal bleeding.

Pharmacy Unit, Primary Care, Gastroenterology Unit and Oncology & Hematology Unit. Consensus from December, 2014.

Separate analyses for the oncologic and hematologic populations was decided before initiating patient inclusion in the study, in order to prevent a possible confusion bias caused by the difference in the typical mean age of both populations. This age difference could generate a confusion bias in the analysis of outcomes, because patients older than 70-year-old are more frequent among the hematologic population, and this risk factor would justify gastric protection with a PPI in chronic treatments with a highly gastrolesive drug (Table 1). At the same time, use of highly gastrolesive drugs such as antiaggregants and anticoagulants is also more frequent among the advanced-age population, because these patients present a higher incidence of cardiovascular conditions.

Outcomes

The study included 111 patients under ambulatory oncospecific treatment: 71 oncology patients (44 men and 27 women) with a mean age (SD) of 62 (13) years, and 40 hematology patients (28 men and 12 women) with a mean age (SD) of 71 (17) years. The type of tumour and the oncospecific treatment received by the study population appear in Table 2. During the period of the study, melphalan was dispensed at hospital as an exception, due to a temporary shortage in pharmacies. A 23% of the oncology patients in the study presented

bone metastasis, and 18% of the hematology patients presented osteolytic lesions in the setting of multiple myeloma.

The proportion of patients in the study on treatment with a PPI was 56% in the oncologic population (40 patients, 23 men and 17 women) and 63% in the hematologic population (25 patients, 17 men and 8 women). The mean age (SD) of the oncologic patients on treatment with a PPI was 65 (13) years, while in hematologic patients it was 75 (9) years. After reviewing the indication for PPI in patients under active treatment with this drug (n=65, 40 oncologic and 25 hematologic patients), it was observed that 88% (22/25) of the hematologic population presented an appropriate indication, while this only happened in 28% (11/40) of the oncologic population (Fig. 1).

The indications for treatment with a PPI analyzed in the hematologic population were: gastric protection in 72% of cases, digestive conditions in 14%, and both indications simultaneously in another 14%. All the hematologic patients in the study on PPI and indication for gastric protection were on chronic treatment with one or more high gastrolesive drugs (ASA, corticosteroids and/or heparin), and were >70-year-old. The digestive conditions registered in the hematological population that justified treatment with a PPI were: gastroesophageal reflux disease, peptic ulcers, and non-ulcerous dyspepsia.

Table 2. Type of tumour and oncospecific treatment of the study population

	Type of tumour	Number of patients (n)	Oncospecific treatment (n)
Oncology	Colon cancer	17	capecitabine
	Breast cancer	11	capecitabine (5), everolimus (5), lapatinib (1)
	Lung cancer	10	erlotinib (5), nintedanib (3), vinorelbine (1), gefitinb (1)
	Rectal cancer	8	capecitabine
	Renal cancer	6	sunitinib (4), sorafenib (1), axitinib (1)
	Prostate cancer	5	abiraterone
	GIST	4	sunitinib (1), imatinib (3)
	Hepatocarcinoma	2	sorafenib
	Thyroid cancer	2	sorafenib (1), thyrotropin (1)
	Pancreatic cancer	2	capecitabine
	Bile duct cancer	1	capecitabine
	Oesophageal cancer	1	capecitabine
	Gastric cancer	1	capecitabine
	Head and neck cancer	1	capecitabine
Hematology	MDS	14	darbepoetin (11), lenalidomide (3)
	CML	11	imatinib (6), dasatinib (3), nilotinib (2)
	Multiple myeloma	10	lenalidomide (8), pomalidomide (1), melphalan (1)
	Myelofibrosis	5	ruxolitinib

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumour; MDS: myelodysplastic syndromes; CML: chronic myeloid leukemia.

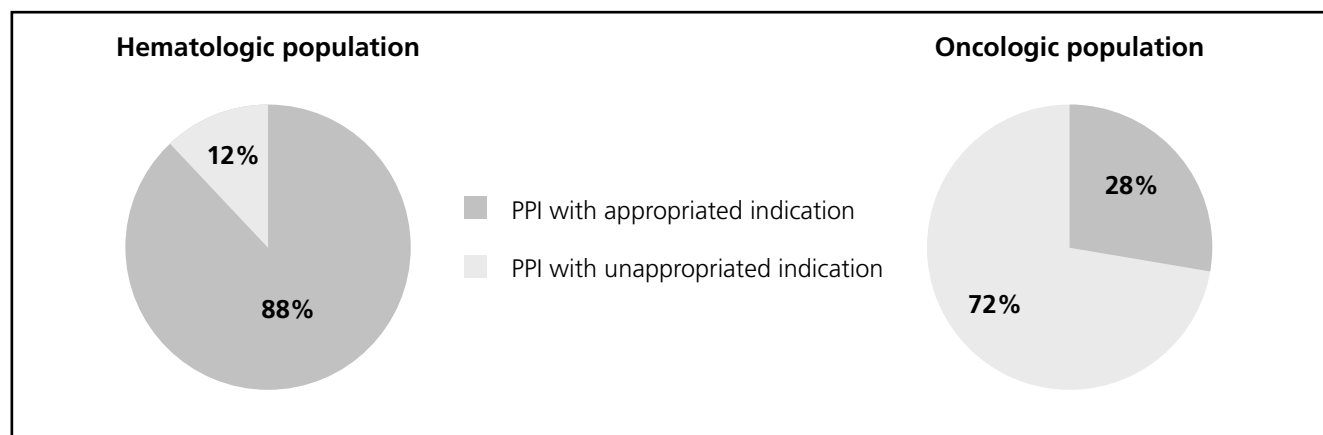


Figure 1. Level of adequacy of PPI indication in the oncohematologic population.

Among the oncologic population, the indications for treatment with a PPI were gastric protection in 91% of cases, and digestive conditions in the remaining 9%. The oncologic patients with PPIs for gastric protection were on chronic treatment with a highly gastrolesive drug (ASA, clopidogrel, heparin, acenocoumarol, corticosteroids) and were older than 70-year-old; or were on chronic treatment with two highly gastrolesive drugs (corticosteroids + NSAIDs or corticosteroids + ASA), or with a highly gastrolesive drug in concomitance with a weak gastrolesive drug (heparin + citalopram). Regarding the indication of PPI for digestive conditions, only one patient with non-ulcerous dyspepsia was reported.

No patients in the study who took PPIs for dyspepsia as coadjuvant treatment for chemotherapy-induced nausea and/or vomiting were reported.

Discussion

The data obtained in the study on the prevalence of PPI prescription in the oncologic and hematologic population, of 56% and 63% respectively, are similar to those published so far for the general population¹.

The analysis for PPI indications in patients on IPP active treatment suggests that the proportion of patients on treatment with PPI with an adequate indication is high among the hematologic population, with an estimated 88%. This is in contrast to the oncologic population, for whom the use of PPIs is justified only in 28% of patients. There is a low proportion of oncologic patients in the study on treatment with a PPI with clinical indication. Similar results have been previously published concerning use of PPI within general population¹. The advanced age in the hematologic population, and the higher incidence of cardiovascular conditions requiring highly gastrolesive drugs, justifies the use of PPIs in a higher proportion of patients as in comparison with the oncologic population.

It is worth pointing out that no patients in the study on treatment with a PPI presented the indication of coadjuvant treatment for dyspepsia associated to chemotherapy-induced nausea and/or vomiting. The patients in the study underwent oncospecific treatment with moderate (vinorelbine and imatinib), low and minimal emetogenic power, and did not require any coadjuvant treatments for management of chemotherapy-induced nausea and/or vomiting.

Regarding the importance of the potential drug interactions of PPIs with any oral oncospecific treatments, 4 patients in the study (three of them on treatment with erlotinib and one with dasatinib) were found to have a potential risk of loss of efficacy of the oncospecific treatment. The drug interactions detected on these 4 patients were at the level of oral absorption of the oncospecific treatment, with the subsequent risk of reduction of its efficacy.

The recommendation for patients with clinical indication for PPIs who must initiate oncospecific treatment with gefitinib, lapatinib or dasatinib is to replace the PPI by an antacid drug administered at least two hours before or two hours after taking these drugs¹². In the case of erlotinib, the PPI can be replaced by an antacid, administered two hours before or two hours after taking the drug, or by an anti-ulcer drug, such as an anti- H_2 drug (H_2 receptors antagonist), administered 12 hours before or after taking the drug¹².

The previously described recommendations were followed for the 4 patients with possible interactions between the PPI and the oncospecific treatment. In one of the patients, who had to initiate treatment with erlotinib, the interaction was solved through discontinuation of the PPI, because its use was not indicated. The two remaining patients who had to initiate treatment with erlotinib presented indication for the use of PPIs, one for gastric protection and the other for non-ulcerous dyspepsia. In both cases, the interaction was solved

replacing the PPI by an anti-H₂ anti-ulcer drug, administered with a 12-hour interval of taking erlotinib¹². Finally, in the patient with a medical history of peptic ulcer who required treatment with dasatinib, it was decided in consensus with physicians, to replace the PPI by an antacid, because anti-H₂ drugs will also interact with the oral absorption of dasatinib. In this case, it was more relevant to ensure the efficacy of dasatinib than gastric protection. In those patients for whom the interaction recommends the discontinuation of the PPI, and there is no equally effective alternative without interaction, the decision must be made based on the risk-benefit of PPI discontinuation.

In conclusion, the prescription of a PPI when it is not indicated will lead to drug interactions and potential adverse effects derived of its prolonged use.

It is important the pharmacist to detect unappropriated prescriptions of PPIs, within the overall setting of a therapeutic simplification strategy, through clinical interviews with patients conducted in the Pharmacy Unit, a complete review of medical history, and consultation with the specialist or primary care physician responsible for the patient.

No PPIs should be prescribed without a clinical indication justifying treatment, and even when this is present, the risk-benefit of treatment should always be assessed. For this reason, it is important the pharmacist to promote PPI deprescription in asymptomatic patients without a clear indication for treatment.

Bibliography

1. Sánchez M, Fernández E, Alcacera MA, Matarredona A, Mozota J, Guarc E. Evaluación del grado de cumplimiento de un protocolo sobre utilización racional de inhibidores de la bomba de protones en el medio hospitalario. En: 58 Congreso de la Sociedad Española

- de Farmacia Hospitalaria. 22-25 octubre 2013, Málaga. Farm Hosp. 2013;37(Supl 1):328-9.
2. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(Suppl 1):55-63.
3. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):377-85.
4. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sis Nac Salud.* 2009;33:49-54.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Versión 2.2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (último acceso 13 noviembre 2014).
6. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fecha de publicación: 23 de diciembre de 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf (último acceso 13 noviembre 2014).
7. Cundy T, McKay JD. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesemia. *J Current Opinion in Gastroenterology* 2011;27:180-85.
8. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Última actualización: 10 de marzo de 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2012/marzo/informe-medicamentos.htm> (último acceso 13 noviembre 2014).
9. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011 Feb 22;183(3):310-9.
10. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):772-8.
11. Shahab I, Patterson WP. Renal and Electrolyte Abnormalities Due to Chemotherapy. In: Perry MC, ed. *The Chemotherapy Source Book.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:223-33.
12. Guía de Interacciones Farmacológicas de Citostáticos. Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Última revisión Febrero 2014. Disponible en: <http://intercitoral.sefh.es> (último acceso 13 noviembre 2014).

Aportación a la literatura científica

El estudio aporta datos, desconocidos hasta el momento, de prevalencia de prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y del grado de adecuación de su indicación en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambulatoria.

Los resultados del estudio reflejan la necesidad de revisar las indicaciones de los IBPs en los pacientes oncohematológicos en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambulatoria. La finalidad es simplificar el tratamiento en aquellos pacientes en que la indicación del IBP no esté justificada para minimizar al máximo los potenciales efectos secundarios derivados de este fármaco.

Introducción

La sobreprescripción de fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBPs) queda evidenciada en diversos

estudios tanto a nivel de atención primaria como en el ámbito hospitalario. En un estudio reciente se analizaron 112 pacientes y se observó que el 69% llevaban un IBP como medicación habitual en el momento del ingreso. Tras analizar la indicación del IBP en estos pacientes se demostró que sólo el 24% de los casos presentaban una indicación adecuada¹. Asimismo, hay trabajos que muestran que el 33% de los pacientes que inician un IBP por indicación clínica esporádica mantienen su prescripción tras el periodo necesario sin una indicación obvia de tratamiento²⁻³. Estos datos sugieren que el porcentaje de pacientes en tratamiento con un IBP con indicación no adecuada es elevado entre la población general.

Entre las causas probables del elevado uso de los IBPs están la falsa creencia de que son medicamentos inocuos, el envejecimiento de la población, la automedicación, una inadecuada indicación de gastroprotección con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) sin que

existan otros factores de riesgo, la frecuente prescripción como tratamiento empírico de la dispepsia o de afecciones gástricas menores y la falta de revisión periódica de los tratamientos⁴.

Las indicaciones terapéuticas de los IBPs son la gastroprotección en tratamientos crónicos con dos fármacos concomitantes de gastrolesividad elevada o bien uno solo en pacientes con factores de riesgo y, el tratamiento de patologías digestivas como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett, úlcus péptico, erradicación de *Helicobacter pylori* y dispepsia no filiada. En el paciente oncohematológico solamente existe una indicación adicional a las anteriormente citadas. Las guías clínicas oncológicas americanas sugieren la posibilidad del uso de IBPs en el tratamiento coadyuvante de las náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes con dispepsia⁵.

Los IBPs, ajustados a su indicación y duración apropiada, son fármacos generalmente bien tolerados con algunos efectos adversos leves observados en los ensayos clínicos. Sin embargo, pueden plantear problemas de seguridad sobre todo en tratamientos prolongados. En los últimos años numerosos artículos los han relacionado con efectos adversos que, aunque poco frecuentes, pueden ser potencialmente graves, como la hipomagnesemia y un aumento del riesgo de fracturas óseas, neumonías e infecciones intestinales por *Clostridium difficile*⁶⁻¹⁰.

En 2011, la Agencia Española de Medicamentos emitió una nota informativa asociando el consumo de IBPs con casos de hipomagnesemia graves⁶. Aunque no se conoce el mecanismo, se piensa que el uso prolongado de un IBP puede interferir en la absorción intestinal de magnesio provocando hipomagnesemias que a la vez pueden dar hipoparatiroidismo, hipocalcemia e hipopotasemia. El riesgo de hipomagnesemia puede verse aumentado en tratamientos prolongados con un IBP, en el paciente diabético o en tratamientos concomitantes con digoxina o fármacos que pueden ocasionar hipomagnesemia a su vez, como los diuréticos tiazídicos y otros fármacos usados en el paciente oncohematológico (cisplatino, carboplatino, cetuximab, panitumumab, decitabina, trióxido de arsénico, aldesleukina y ciclosporina)^{6,7,11}. Por este motivo, la población oncohematológica en tratamiento con un IBP asociado a alguno de estos fármacos presenta un factor de riesgo añadido para el desarrollo de hipomagnesemia.

Los IBPs pueden también aumentar el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral a dosis altas en tratamientos superiores a un año, sobretudo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo de fractura⁸. La osteoporosis secundaria a las metástasis óseas presentes en algunos pacientes oncohematológicos podría suponer un factor de riesgo añadido en esta población.

Existe un metaanálisis que establece una relación entre el uso de IPB y el desarrollo tanto de neumonía adqui-

rida en la comunidad como de neumonía nosocomial⁹. El aumento del pH gástrico de forma prolongada provocado por un IBP se ha asociado también con un mayor sobrecrecimiento de la flora bacteriana gastrointestinal aumentando el riesgo de infección por *Clostridium difficile*¹⁰. La presencia de una inmunosupresión temporal secundaria al tratamiento oncoespecífico o debida a la propia patología en algunos pacientes oncohematológicos podría suponer un factor de riesgo en el desarrollo de estas infecciones.

Aunque se conoce que la incidencia de estos efectos adversos es baja, no está descrita la frecuencia en que aparecen en la población general o, más en concreto, en la población oncohematológica ni las consecuencias que pueden tener sobre la calidad de vida de estos pacientes. Por este motivo, cabe resaltar la importancia de notificar estos casos al Centro de Farmacovigilancia aunque sean efectos adversos ya descritos.

La importancia de obtener datos sobre el grado de adecuación de la prescripción de los IBPs en la población oncohematológica reside en que es una población que puede presentar factores de riesgo intrínsecos para desarrollar los efectos adversos previamente descritos.

No deben subestimarse tampoco las posibles interacciones farmacológicas de los IBPs con fármacos de administración oral de absorción dependiente de pH gástrico. Algunos fármacos, usados con frecuencia en el paciente oncohematológico, podrían ver disminuida su absorción en combinación con un IBP. Entre ellos, las sales de hierro y calcio, antifúngicos y tratamientos oncoespecíficos de administración oral como es el caso de algunos inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib, gefitinib, lapatinib y dasatinib)¹². Actualmente está desaconsejada la administración conjunta de un IBP con erlotinib, gefitinib o lapatinib, y totalmente contraindicada en el caso de dasatinib. Existen interacciones también a nivel de eliminación hepática como es el caso de la asociación de un IBP con anagrelida o metotrexato a altas dosis. El mecanismo de interacción es por inhibición débil por parte del IBP de la isoenzima CYP1A2 responsable de la eliminación de estos dos fármacos. Por este motivo está también desaconsejada esta asociación.

El objetivo del estudio es evaluar la prevalencia de prescripción de IBPs y el grado de adecuación de su indicación en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico de dispensación hospitalaria ambulatoria.

Métodos

Estudio observacional descriptivo de prevalencia del uso de IBPs y del grado de adecuación de la indicación de estos fármacos en pacientes oncológicos y hematológicos en tratamiento oncoespecífico hospitalario de dispensación ambulatoria.

Se incluyeron en el estudio los pacientes que estaban en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambu-

latoria al inicio del periodo de reclutamiento (diciembre de 2014) y los que lo iniciaron a lo largo de los 6 meses siguientes (de diciembre a mayo de 2015). Los pacientes incluidos en el estudio debían estar en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambulatoria con fármacos de administración oral o, en algún caso, con fármacos de administración subcutánea como las eritropoyetinas con indicación de tratamiento oncoespecífico en síndrome mielodisplásico de bajo grado. Quedaron excluidos del estudio aquellos pacientes en tratamiento farmacológico oncoespecífico exclusivamente de administración endovenosa en hospital de día por no disponer de visitas de inicio y seguimiento en la consulta farmacéutica que nos permitieran hacer una adecuada entrevista clínica.

Se revisó el tratamiento farmacológico habitual de estos pacientes a través del registro de receta electrónica para identificar la existencia de un tratamiento concomitante con un IBP y se confirmó mediante entrevista clínica con el paciente, que estuvieran tomando esta medicación.

Se elaboró un protocolo de uso racional de IBPs dirigido al paciente oncohematológico a partir del protocolo de IBPs de nuestro hospital de acuerdo con las guías clínicas oncológicas y en consenso con el Servicio de Oncología y Hematología⁵. En éste, se detallaban las recomendaciones de uso de los IBPs en el paciente oncohematológico (Tabla 1).

Se calculó la proporción de pacientes en tratamiento activo con un IBP respecto al total de la población del estudio analizada. Por otro lado, se revisó la idoneidad de la indicación del IBP en el grupo de pacientes en tratamiento activo con el fármaco basándose en el protocolo de uso racional de IBPs en el paciente oncohematológico previamente citado (Tabla 1), la entrevista clínica con el paciente en la consulta farmacéutica, una revisión com-

pleta de la historia clínica, y en caso de dudas, la consulta con el médico especialista o de primaria responsable del paciente.

Se decidió analizar por separado la población oncológica de la hematológica antes del inicio de la inclusión de pacientes en el estudio para evitar el posible sesgo de confusión causado por la diferencia de la media de edad habitual de ambas poblaciones. Esta diferencia de edad podría crear un sesgo de confusión en el análisis de los resultados al ser la edad mayor de 70 años, más frecuente entre la población hematológica, un factor de riesgo que justificaría la gastroprotección con un IBP en tratamientos crónicos con un fármaco de gastrolesividad elevada (Tabla 1). A la vez, los fármacos de gastrolesividad elevada como los antiagregantes y anticoagulantes también son más frecuentes en la población de edad avanzada por presentar una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 111 pacientes en tratamiento oncoespecífico de dispensación ambulatoria. 71 pacientes oncológicos (44 hombres y 27 mujeres) con una edad media (DE) de 62 (13) años y 40 pacientes hematológicos (28 hombres y 12 mujeres) con una edad media (DE) que se eleva a los 71 (17) años. El tipo de tumor y el tratamiento oncoespecífico que recibía la población del estudio se refleja en la Tabla 2. Durante el periodo del estudio, de forma excepcional, se dispensó melfalán en el hospital por desabastecimiento temporal en oficinas de farmacia. El 23% de los pacientes oncológicos del estudio presentaban metástasis óseas y el 18% de los pacientes hematológicos lesiones osteolíticas en el contexto de un mieloma múltiple.

Tabla 1. Protocolo de uso racional de IBPs - Recomendaciones de tratamiento en el paciente oncohematológico

Tratamiento coadyuvante de las náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes con dispepsia

Patología Digestiva

- ERGE
- Esófago de Barrett
- Ulcus péptico
- Erradicación *Helicobacter pylori*
- Dispepsia no filiada: 4-8 semanas según respuesta, después revaloración

Gastroprotección en tratamientos crónicos con fármacos con gastrolesividad elevada

- AINES tratamiento prolongado
- Antiagregantes
- Anticoagulantes
- Corticoides

Sólo si son tratamientos concomitantes o si existe un factor de riesgo asociado*

*Factores de riesgo: Antecedentes de HDA, ulcus o perforación

Edad \geq 70 años

Fármacos simultáneos con gastrolesividad débil (metamizol, ISRS)

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; HDA: hemorragia digestiva alta

Servicio de Farmacia, Atención Primaria, Servicio de Digestología y Servicio de Oncología y Hematología. Consenso Diciembre 2014.

Table 2. Type of tumour and oncospecific treatment of the study population

	Tipo de tumor	Nº pacientes (n)	Tratamiento Oncoespecífico (n)
Oncología	Cáncer de colon	17	capecitabina
	Cáncer de mama	11	capecitabina (5), everolimus (5), lapatinib (1)
	Cáncer de pulmón	10	erlotinib (5), nintedanib (3), vinorelbina (1), gefitinib (1)
	Cáncer de recto	8	capecitabina
	Cáncer renal	6	sunitinib (4), sorafenib (1), axitinib (1)
	Cáncer de próstata	5	abiraterona
	GIST	4	sunitinib (1), imatinib (3)
	Hepatocarcinoma	2	sorafenib
	Cáncer de tiroides	2	sorafenib (1), tirotropina (1)
	Cáncer de páncreas	2	capecitabina
	Tumor vías biliares	1	capecitabina
	Cáncer de esófago	1	capecitabina
	Cáncer gástrico	1	capecitabina
	Tumores O.R.L	1	capecitabina
	Hematología	SMD	14
LMC		11	imatinib (6), dasatinib (3), nilotinib (2)
Mieloma múltiple		10	lenalidomida (8), pomalidomida (1), melfalán (1)
Mielofibrosis		5	ruxolitinib

GIST: sarcoma del estroma gastrointestinal; O.R.L: tumores de cabeza y cuello; SMD: síndrome mielodisplásico; LMC: leucemia mieloide crónica

La proporción de pacientes del estudio en tratamiento con un IBP fue del 56% en la población oncológica (40 pacientes, 23 hombres y 17 mujeres) y del 63% en la población hematológica (25 pacientes, 17 hombres y 8 mujeres). La edad media (DE) de los pacientes oncológicos en tratamiento con un IBP es de 65 (13) años mientras que en los pacientes hematológicos fue de 75 (9) años. Tras revisar la indicación del IBP en los pacientes en tratamiento activo con este fármaco (n=65, 40 oncológicos y 25 hematológicos) se observó que el 88% (22/25) de la población hematológica presentaba una in-

dicación adecuada, mientras que esto sucedía sólo en el 28% (11/40) de la población oncológica (Fig. 1).

Las indicaciones de tratamiento con un IBP analizadas en la población hematológica fueron la gastroprotección en el 72% de los casos, la patología digestiva en el 14% y ambas indicaciones de forma simultánea en otro 14%. Los pacientes hematológicos del estudio con IBP e indicación de gastroprotección, estaban todos ellos en tratamiento crónico con un fármaco de gastrolesividad elevada o más de uno (ASS, clopidogrel, corticoides y/o heparina) y tenían una edad superior a 70 años. Las enfermedades

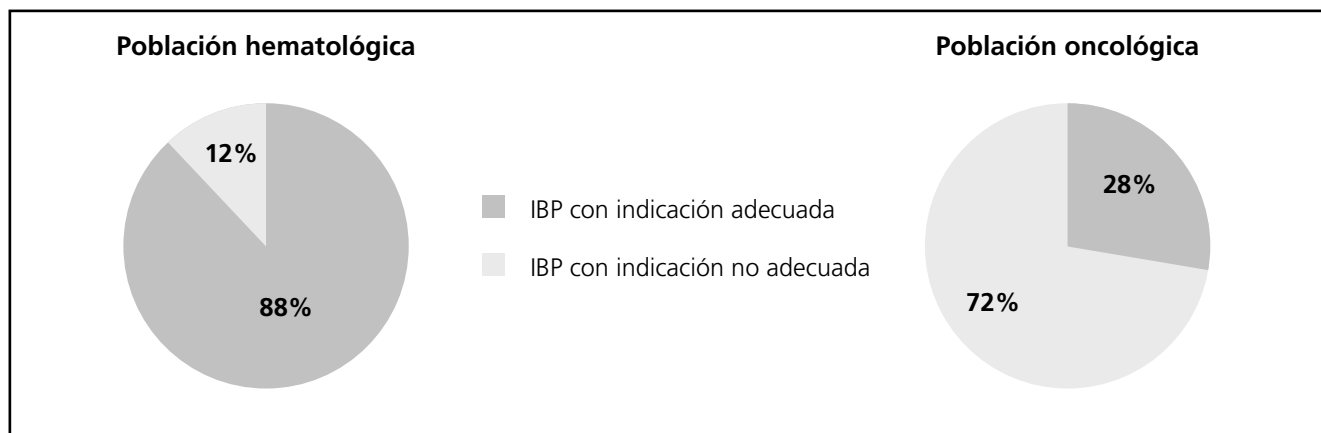


Figura 1. Grado de adecuación de la indicación de los IBPs en la población oncohematológica.

digestivas registradas en la población hematológica que justificaban el tratamiento con un IBP fueron enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcus péptico y dispepsia no filiada.

En el caso de la población oncológica la justificación del uso de este grupo de fármacos fue la gastroprotección en el 91% de los casos y la patología digestiva en el 9% restante. Los pacientes oncológicos del estudio con IBP e indicación de gastroprotección estaban en tratamiento crónico con un fármaco de gastrolesividad elevada (ASS, clopidogrel, heparina, acenocumarol o corticoides) y tenían una edad superior a 70 años, o estaban en tratamiento crónico con dos fármacos de gastrolesividad elevada (corticoides + AINE o corticoides + AAS) o bien, con un fármaco de gastrolesividad elevada en concomitancia con uno de gastrolesividad débil (heparina + citalopram). En cuanto a la indicación de IBP por enfermedad digestiva se ha detectado sólo un paciente con dispepsia no filiada.

No se detectó ningún paciente en el estudio con IBP para el tratamiento de la dispepsia como tratamiento coadyuvante de las náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia.

Discusión

Los datos obtenidos en el estudio de prevalencia de prescripción de IBPs en la población oncológica y hematológica, del 56% y 63% respectivamente, son parecidos a los publicados hasta el momento en la población general¹.

El análisis de las indicaciones de los IBPs en los pacientes en tratamiento activo sugiere que el porcentaje de pacientes en tratamiento con IBP con indicación adecuada es elevado entre la población hematológica con cifras del 88%. Algo diferente sucede entre la población oncológica en la que el uso del IBP está justificado sólo en el 28% de los pacientes. La proporción de pacientes oncológicos del estudio en tratamiento con un IBP con indicación clínica es baja y, a su vez, estos datos son parecidos a los publicados hasta el momento en la población general¹. La edad avanzada en la población hematológica y la mayor incidencia, en estas edades, de enfermedades cardiovasculares que requieren fármacos de gastrolesividad elevada, justifican el uso del IBP en una mayor proporción de pacientes en tratamiento activo con un IBP respecto a la población oncológica.

Cabe señalar que ningún paciente del estudio en tratamiento con un IBP presentó la indicación de coadyuvancia en dispepsia asociada a náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia. Los pacientes del estudio tenían tratamientos oncoespecíficos de poder emetógeno entre moderado (vinorelbina y imatinib), bajo y mínimo y no necesitaron tratamientos coadyuvantes en el manejo de las náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia.

En relación a la importancia de las posibles interacciones farmacológicas de los IBPs con algún tratamiento oncoespecífico de administración oral, se detectaron en

el estudio 4 pacientes (tres en tratamiento con erlotinib y uno con dasatinib) con potencial riesgo de pérdida de eficacia del tratamiento oncoespecífico. Las interacciones farmacológicas detectadas en estos 4 pacientes fueron a nivel de reducción de la absorción oral del tratamiento oncoespecífico con el consiguiente riesgo de reducción de la eficacia del mismo.

La recomendación en pacientes con IBP con indicación clínica que deban iniciar tratamiento oncoespecífico con gefitinib, lapatinib o dasatinib es sustituir el IBP por un antiácido administrado como mínimo dos horas antes o dos horas después de la toma de estos fármacos¹². En el caso de erlotinib, el IBP puede sustituirse por un antiácido, administrado dos horas antes o dos horas después de la toma del fármaco, o por un antiulceroso tipo antagonista de los receptores de histamina 2 (anti-H₂), separando su administración 12 horas de la toma del fármaco¹².

Se siguieron las recomendaciones previamente descritas en los 4 pacientes en que se detectaron posibles interacciones farmacológicas del IBP con el tratamiento oncoespecífico. En uno de los pacientes que debía iniciar tratamiento con erlotinib, la interacción se resolvió mediante la retirada del IBP, al no estar indicado su uso. Los dos pacientes restantes que debían iniciar erlotinib presentaban indicación de uso de IBP por gastroprotección y por dispepsia no filiada, respectivamente. En ambos casos, la interacción se resolvió sustituyendo el IBP por un antiulceroso tipo anti-H₂ administrado con una separación de 12 horas de la toma de erlotinib¹². Por último, en el paciente con antecedentes de úlcus péptico y necesidad de tratamiento con dasatinib se decidió, conjuntamente con el equipo médico, sustituir el IBP por un antiácido, dado que los anti-H₂ también interaccionan en la absorción oral del dasatinib. En este caso, se dio más relevancia a asegurar la eficacia del dasatinib que a la protección gástrica. En aquellos pacientes en que la interacción recomienda la retirada del IBP y no existe una alternativa de igual eficacia sin interacción, la decisión debe tomarse en base al balance riesgo-beneficio de la retirada del IBP.

En conclusión, la prescripción de un IBP cuando éste no está indicado favorece las interacciones farmacológicas y los potenciales efectos adversos derivados de su uso prolongado.

Es importante que el farmacéutico detecte aquellos pacientes con indicación inadecuada de IBP, en el global de una estrategia de simplificación terapéutica, mediante la entrevista clínica con el paciente realizada en la consulta farmacéutica, una revisión completa de la historia clínica, y la consulta con el médico especialista o de primaria responsable del paciente.

No debería prescribirse ningún IBP sin una indicación clínica que justifique el tratamiento, e incluso en presencia de ésta, debería valorarse siempre el riesgo-beneficio del tratamiento. Por este motivo, es importante impulsar

desde la consulta de farmacia la desprescripción de los IBPs en pacientes asintomáticos y sin indicación clara de tratamiento.

Bibliografía

1. Sánchez M, Fernández E, Alcacera MA, Matarredona A, Mozota J, Guarc E. Evaluación del grado de cumplimiento de un protocolo sobre utilización racional de inhibidores de la bomba de protones en el medio hospitalario. En: 58 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 22-25 octubre 2013, Málaga. Farm Hosp. 2013;37(Supl 1):328-9.
2. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(Suppl 1):55-63.
3. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):377-85.
4. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sis Nac Salud.* 2009;33:49-54.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Versión 2.2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (último acceso 13 noviembre 2014).
6. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fecha de publicación: 23 de diciembre de 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf (último acceso 13 noviembre 2014).
7. Cundy T, McKay JD. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesemia. *J Current Opinion in Gastroenterology* 2011;27:180-85.
8. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Última actualización: 10 de marzo de 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2012/marzo/informe-medicamentos.htm> (último acceso 13 noviembre 2014).
9. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011 Feb 22;183(3):310-9.
10. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):772-8.
11. Shahab I, Patterson WP. Renal and Electrolyte Abnormalities Due to Chemotherapy. In: Perry MC, ed. *The Chemotherapy Source Book.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:223-33.
12. Guía de Interacciones Farmacológicas de Citostáticos. Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Última revisión Febrero 2014. Disponible en: <http://interaccional.sefh.es> (último acceso 13 noviembre 2014).

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Lombardero Pin M, Otero Villalustre C, Nucele Gallego B, Mateos Egido E, García Reina L, Santos Morín L, et al. Poliserositis en paciente con hepatitis C en tratamiento con los nuevos antivirales. Farm Hosp. 2016;40(5):447-448.



Poliserositis en paciente con hepatitis C en tratamiento con los nuevos antivirales

Poliserositis in a patient with hepatitis C under treatment with new antivirals

Señor Director:

Introducción

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir fueron aprobados por la *European Medicine Agency* (EMA) en el 2014 para el tratamiento de pacientes adultos con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con genotipo 1 y 4 y genotipo 1, respectivamente. La administración concomitante de dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combina tres antivirales de acción directa (AAD): (dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir) y ritonavir que no presenta actividad propiamente dicha contra el VHC. Dasabuvir es un inhibidor no nucleosídico de la ARN-polimerasa dependiente del ARN del VHC codificada por el gen NS5B¹; ombitasvir inhibe la fosfoproteína NS5A; paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A necesaria para la escisión proteolítica y ritonavir aumenta la exposición sistémica de paritaprevir².

El tratamiento debe continuarse durante 12 ó 24 semanas en función del grado de fibrosis y el genotipo viral. El objetivo es la erradicación del virus, consiguiendo una respuesta viral sostenida, definida como carga viral indetectable (< 15 UI/ml) a las 12 ó 24 semanas tras haber finalizado el tratamiento³.

De forma general, estos nuevos AAD son mucho más eficaces y mejor tolerados que los tratamientos antiguos, siendo la mayoría de las reacciones adversas (RAM) notificadas de intensidad leve (grado 1 de gravedad). Las RAM que se manifestaron muy frecuentemente fueron: insomnio, náuseas, prurito, astenia y fatiga. De manera frecuente la anemia fue la más notificada^{1,2}.

Descripción de caso

Presentamos un caso de poliserositis como posible efecto adverso medicamentoso al tratamiento antiviral.

Mujer de 74 años diagnosticada de hipertensión arterial, en tratamiento con manidipino e irbesartan/hi-

droclorotiazida, hipotiroidismo tratada con levotiroxina y VHC crónica genotipo 1b en tratamiento antiviral con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir.

Tras dos semanas de tratamiento antiviral, acudió al Servicio de Urgencias con clínica de malestar general, vómitos (sobre todo al inicio del tratamiento), debilidad, cansancio, disnea con empeoramiento progresivo, manifestando edema de miembros inferiores y fiebre en los últimos días. A su llegada se presentó taquipneica, con fiebre de 38°C y taquicárdica. Entre las pruebas complementarias se realizó una analítica donde destacó hipoxemia (pH=7,49 mmHg; pCO₂=28 mmHg; pO₂=41 mmHg), leucocitosis (leucocitos: 17,70 · 10³/μL) y otros parámetros analíticos (hemoglobina: 11,8 g/dL; hematocrito: 34,2%; plaquetas: 202,0 · 10³/μL; urea: 35 mg/dL; creatinina sérica: 0,68 m/dL; Na⁺: 120m M/L; K⁺: 4 mM/L). En cuanto a los marcadores cardíacos, se obtuvo un valor de propéptido natriurético cerebral (NT Pro-BNP) de 1.355,8 pg/mL. La carga viral (CV) resultó indetectable (< 15 UI/mL). Se realizó una radiografía de tórax en la que se apreció infiltrado intersticial bilateral y ecocardiograma transtorácico (EcoTT), objetivándose derrame pericárdico. Ante el cuadro clínico compatible con poliserositis (inflamación simultánea de varias membranas serosas: pleura, peritoneo, pericardio, etc) como posible efecto adverso a la medicación antiviral, se decidió interrumpir el tratamiento e ingreso en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI).

A causa del fallo respiratorio se decidió iniciar antibioterapia de amplio espectro previa extracción de cultivos y serología, que posteriormente se confirmaron como negativos. Frente a la sospecha de enfermedad autoinmune se consultó al Servicio de Reumatología para estudio de poliserositis. Se descartó cuadro de Fiebre Mediterránea Familiar (FMF); la paciente no presentó lesiones cutáneas ni cumplía con la edad habitual de aparición de la enfermedad. Se determinaron anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-DNA y se recogió orina de 24 horas, para descartar conectivopatía tipo Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Se iniciaron pulsos de corticoides durante 3 días, observándose mejoría progresiva.



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.

En la analítica se observaron unos ANA positivos a título de 1/160, que se consideraron no significativos teniendo en cuenta los antecedentes personales de hipotiroidismo. Los anticuerpos anti-DNA fueron negativos y los niveles de proteinuria detectados fueron < 1 gramo en orina de 24 horas.

Se decidió el alta hospitalaria, considerándose resuelta la RAM al encontrarse la paciente asintomática, sin disnea ni dificultad respiratoria. Presentó hemograma normal y CV indetectable (< 15 UI/ml), continuando con su tratamiento domiciliario y corticoides en pauta descendente.

Tras la primera valoración por el Servicio de Digestivo, al mes del alta hospitalaria, se objetivó función hepática normal: GPT (ALT) 17,9 U/L y GOT (AST) 28 U/L, bilirrubina total 0,50 mg/dL, continuando con CV indetectable (< 15 UI/ml).

Discusión

Se entiende por poliserositis la inflamación que afecta a varias membranas serosas. Los síntomas más frecuentes son taquicardia, distensión abdominal, dolor torácico, fiebre, etc., pudiéndose manifestar como pericarditis recurrente o derrame pleural, entre otros. Algunas enfermedades inflamatorias de origen genético, como la FMF, se caracterizan por presentar episodios recurrentes y breves de fiebre, inflamación del revestimiento de la cavidad abdominal y torácica, inflamación y dolor articular, así como lesiones cutáneas⁵. También, en el caso de pacientes con LES, se puede apreciar, durante el transcurso de la enfermedad, afección de las membranas serosas, principalmente de la pleura y el pericardio⁶. En nuestro caso se descartaron ambas patologías como causa alternativa.

Desde el Servicio de Farmacia se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos biomédicas (BIOSIS Previews®, Current Contents® Search, Embase®, EMCare®, MEDLINE®, SciSearch®), relacionada con el cuadro descrito, así como de posibles interacciones con el tratamiento domiciliario. No se encontró literatura publicada sobre casos similares ni ninguna interacción clínica relevante con el tratamiento concomitante. Se han constatado casos de descompensación hepática y fallo hepático durante el tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en combinación con dasabuvir con o sin ribavirina, quedando contraindicado el uso de dicha combinación en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). También se observaron anomalías analíticas, detectando niveles séricos elevados de ALT, teniendo que interrumpir el tratamiento en algunos casos, así como niveles séricos elevados de bilirrubina. En este último caso, ningún paciente tuvo que discontinuar el tratamiento^{1,2}.

Se notificó la RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y se consultó sobre notificaciones de reacciones adversas relacionadas; se habían comunicado dos casos similares⁴.

Para evaluar la posible relación de la poliserositis con la administración del tratamiento antiviral se aplicó el algorit-

mo de Karch-Lasagna⁷ modificado. Se obtuvo una puntuación de 6, concluyendo como "Probable" dicha reacción. La RAM fue compatible en el tiempo con la administración del fármaco, mejorando con la retirada del mismo.

No se volvió a readministrar el tratamiento ya que la CV se mantuvo sin cambios (< 15 UI/ml) tras recibir, tan solo, 2 semanas de tratamiento antiviral. La paciente continuó con su tratamiento domiciliario.

Conclusión

Nuestra paciente presentó un cuadro de poliserositis relacionado con la administración de tratamiento antiviral, que precisó ingreso hospitalario en la UMI.

Consideramos muy importante notificar sospechas de este tipo, sobre todo, cuando se trata de medicamentos usados en afecciones importantes con un perfil de seguridad poco conocido, con el fin de promover su difusión y conocimiento futuro.

Bibliografía

1. Science Medicines Health. European Medicines Agency [www.ema.europa.eu/ema/]. London: European Medicines Agency; 15/01/2015[citado 17/12/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003837/WC500182236.pdf
2. Science Medicines Health. European Medicines Agency [www.ema.europa.eu/ema/]. London: European Medicines Agency; 15/01/2015 [citado 17/12/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003839/WC500184000.pdf
3. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2015 [citado 17/12/2015]. Journal of Hepatology [revista en internet]; volumen(63):199-236. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>
4. Centro de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias [página Web]. España: 04/06/1984 [11/09/2015; 17/12/2015]. Disponible en: <http://www.farmacovigilanciacanarias.org/notificaciones>
5. Stephen E Goldfinger. Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever [monografía en Internet]. Lawrence S Friedman. UpToDate; 2015 [citado 17/12/2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
6. Massimo Imazio. Undifferentiated systemic rheumatic (connective tissue) diseases and overlap syndromes [monografía en Internet]. Jae K OH. UpToDate; 2014 [citado 17/12/2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Marina Lombardero Pin, Cristina Otero Villalustre, Beatriz Nucete Gallego, Elena Mateos Egido, Lourdes García Reina, Leonor Santos Morín, Alicia Díez Del Pino

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil Las Palmas de Gran Canaria (CHUIMI). España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mlompin@gobiernodecanarias.org
(Marina Lombardero Pin).

Recibido el 9 de febrero de 2016; aceptado el 4 de julio de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10475

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- García Lobato E, García Lobato C, Briegas Morera D, Rangel Mayoral JF. Colestasis disociada secundaria a tratamiento con tiamazol en hipertiroidismo por amiodarona. Farm Hosp. 2016;40(5):449-450.



Colestasis disociada secundaria a tratamiento con tiamazol en hipertiroidismo por amiodarona

Dissociated cholestasis secondary to methimazole in amiodaron-related hyperthyroidism

Sr. Director:

El tiamazol es uno de los principales fármacos empleados en el tratamiento del hipertiroidismo. Es un antitiroideo perteneciente al grupo de las tionamidas, junto a carbimazol y propiltiouracilo. Bloquea la síntesis de las hormonas tiroideas: triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), interfiriendo en la incorporación del yodo en los residuos tirosilo de la tiroglobulina¹. La aparición de trastornos hepatobiliares secundarios al uso de tiamazol es muy rara²; presenta una frecuencia $\leq 1/10.000$. La forma típica de presentación es un síndrome coléstico³, siendo menos frecuente la colestasis disociada, en la que se produce un incremento de las enzimas gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA), con niveles normales de bilirrubina en sangre⁴.

Descripción del caso

Varón de 67 años, bebedor moderado, con antecedentes de cardiopatía hipertensiva, hipertensión pulmonar moderada, insuficiencia cardiaca por fallo sistólico de ventrículo izquierdo transitorio y fibrilación auricular paroxística en tratamiento con amiodarona desde el 2013. Su tratamiento habitual era torasemida 10 mg QD, acenocumarol 4 mg QD, enalapril 10 mg QD, bisoprolol 2,5 mg QD y omeprazol 20 mg QD.

En abril de 2015 presentó en una analítica de control hipertiroidismo primario: T4 libre 25,5 pg/ml y hormona estimulante de tiroides (TSH) 0,002 UI/ml. En la gammagrafía tiroidea se observó una imagen compatible con bocio difuso hipercaptador. Respecto a la autoinmunidad tiroidea presentó anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa y anticuerpos receptor TSH en rangos normales. Se orientó como un hipertiroidismo inducido por amiodarona tipo I⁵, por lo que se suspendió este tratamiento y se inició tiamazol, 5 mg cada 8 horas.

Se incrementó la dosis de bisoprolol de 2,5 mg a 5 mg QD para el control de la fibrilación auricular.

Tras dos meses en tratamiento con tiamazol, en consultas de Endocrinología, en la analítica se observó elevación de enzimas hepáticas: glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) 100 UI/L, glutamato-piruvato transaminasa (GPT) 109 UI/L, GGT 1177 UI/L, lactato deshidrogenasa (LDH) 742 UI/L, FA 247 UI/L; mientras que permanecieron normales los valores de bilirrubina directa, 0,3 mg/dL, y bilirrubina total, 0,7 mg/dL. Se ingresó al paciente en Medicina Interna para estudiar la posible colestasis disociada y citolisis. Se descartaron causas autoinmunes e infecciosas. La serología de virus hepatotropos fue negativa. Ante estos resultados se asoció la colestasis disociada al uso de tiamazol, por lo que se retiró y se observó una mejoría progresiva de los niveles enzimáticos hasta su completa normalización dos meses después.

Los valores de hormonas tiroideas se normalizaron, por lo que se recomendó control cada 6-12 meses sin que precisase tratamiento.

Comentarios

La rápida mejoría de los niveles de enzimas hepáticos tras la retirada del tiamazol sugiere y apoya una asociación entre la lesión hepática y el uso del fármaco.

Se aplicó el algoritmo de Naranjo para establecer la relación de causalidad, que resultó como probable, ya que no se pudo reintroducir el fármaco por las características y circunstancias del paciente.

El mecanismo implicado en la hepatotoxicidad del tiamazol está relacionado con su metabolismo hepático a través del citocromo P-450, flavin monooxigenasa (FMO) y otras enzimas de fase II, ya que se forman metabolitos reactivos con capacidad de inducir daño celular. Estos principales metabolitos responsables del daño hepático son N-metilurea y glioxal, los cuales generan estrés



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.

Tabla 1. Evolución de parámetros analíticos

Parámetros analíticos	Basal	2 meses tras inicio tiamazol	10 días tras retirada tiamazol	2 meses tras retirada tiamazol
GOT (VN: 5-32 UI/L)	27	218	54	22
GPT (VN: 5-31 UI/L)	25	181	76	17
GGT (VN: 5-36 UI/L)	30	1.233	705	57
LDH (VN: 230-480 UI/L)	129	635	370	453
FA (VN: 35-104 UI/L)	68	216	132	53
Bilirrubina directa (VN: 0,1-0,35 mg/dL)	0,2	0,3	0,2	0,3
Bilirrubina total (VN: 0,2-1,2 mg/dL)	0,7	0,7	0,4	0,8

VN: Valores normales

oxidativo y disfunción celular por desactivación de enzimas antioxidantes y aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno. Otros metabolitos del tiamazol son nucleófilos capaces de interaccionar con macromoléculas celulares, como el ácido sulfénico y el ácido sulfínico⁶.

La reacción adversa fue notificada al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. 11ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Tirodril® 5mg comprimidos [online]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/24700/FT_24700.pdf. [Consultado el 15 de julio de 2015]
3. Pérez-Carreras M, Lamela MP, Galera G, Solís-Herruzo JA. Colestasis intrahepática por metimazol. *Endocrinol Nutr.* 2003; 50(8): 345-347.
4. Francés Artigas C, Nicolau Ramis J, Rivera Irigoín R, González Moreno J, Masmiquel Comas L. Colestasis disociada: una complicación infrecuente del tratamiento con tiamazoles. *J Endocrinol.* 2012; 6(13): 340-342.
5. Paz-Ibarra JL. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en la práctica clínica. *An Fac Med.* 2011; 72(1): 69-78.
6. Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, Ali Eghbal M, Abdoli N. An overview on the proposed mechanisms of antithyroid drugs-induced liver injury. *Adv Pharm Bull.* 2015, 5(1): 1-11.

Elena García Lobato¹, Claudia García Lobato², Daniel Briegas Morera¹, Juan Francisco Rangel Mayoral¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: elenagarlobato@gmail.com
(Elena García Lobato).

Recibido el 23 de abril de 2016; aceptado el 4 de julio de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10546

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- De Miguel Bouzas JC, Castro Tubío E, Herrero Poch L, González Portela C.
- Ideación suicida en paciente a tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®), dasabuvir (Exviera®) y ribavirina (Rebetol®).
- Farm Hosp. 2016;40(5):451-452.



Ideación suicida en paciente a tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®), dasabuvir (Exviera®) y ribavirina (Rebetol®)

Suicidal ideation in patients treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®), dasabuvir (Exviera®) and ribavirina (Rebetol®)

Sr. Director:

La Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10 define el suicidio como la acción de quitarse la vida de forma voluntaria y predeterminada¹. Dentro de las diferentes expresiones de la conducta suicida se incluye la ideación autolítica, consistente en pensamientos, planes o deseos de acabar con la propia existencia. La prevalencia de la ideación suicida en la población oscila entre el 10 y el 28% y, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 800.000 personas se suicidan cada año, y es la segunda causa de muerte en personas de entre 15 y 29 años. La tendencia suicida se ha asociado con múltiples factores, entre los que destacan el consumo de ciertos fármacos tales como fluoxetina, venlafaxina, citalopram, sertralina, escitalopram, paroxetina o atomoxetina, en los que aparece descrita como reacción adversa².

La asociación de ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg (Viekirax®) cada 24 horas, con 250 mg de dasabuvir (Exviera®) cada 12 horas y con ribavirina (Rebetol®, Copegus® o Virazole®) dosificada en función del peso del paciente cada 12 horas, está indicada en el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos. El perfil de seguridad de esta asociación se basa en los datos extraídos de los ensayos clínicos de fase 2 y 3, procedentes de 2.044 pacientes con infección por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C (VHC) (incluidos los sujetos con cirrosis compensada). En estos pacientes las reacciones adversas (RA) notificadas con mayor frecuencia (en más del 20% de los casos) fueron la fatiga y las náuseas. También se describen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), la astenia, el prurito y el insomnio, y como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), la anemia. El 4,8% (99/2.044) de los pacientes tuvieron que reducir la dosis de ribavirina de-

bido a las RA y solo el 0,2% (5/2.044) se vio obligado a suspender el tratamiento por este motivo. En pacientes con cirrosis compensada, el perfil de seguridad fue similar al de los sujetos sin cirrosis, con la excepción de tasas mayores de hiperbilirrubinemia transitoria³.

Descripción del caso

Varón de 50 años y 79 Kg de peso con cirrosis por VHC (genotipo 1b/fibroscan 22,6 KPa) diagnosticado hace 20 años, con esplenomegalia, hipertensión portal y leucotrombocitopenia. Antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral sin tratamiento sustitutivo con metadona en la actualidad. En 2009 tratamiento con interferón no efectivo. Resto de antecedentes médicos y familiares sin relevancia.

En julio de 2015 inicia tratamiento con Viekirax®, Exviera® y Rebetol®, 1.200 mg al día durante 12 semanas, sin ningún tratamiento concomitante. Dos semanas después acude a consulta médica refiriendo buena tolerancia. A la cuarta semana la carga viral ya es negativa pero el paciente refiere lesiones en la piel, cambio de carácter, agresividad e ideas de suicidio, por lo que tanto él como la familia solicitan suspender el tratamiento y es derivado a Psiquiatría.

En diciembre de 2015 el paciente acude a consulta con un informe de Psiquiatría en el que se indica que no se le ha prescrito ningún psicofármaco y que en ese momento no existía contraindicación para iniciar otro tratamiento para VHC. En febrero de 2016 se inicia tratamiento con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg (Harvoni®) y Rebetol® 1.200 mg durante 12 semanas. A la cuarta semana el paciente refiere buena tolerancia y la carga viral ya es negativa. A la duodécima semana el paciente termina el tratamiento con éxito.

Comentario

La farmacovigilancia de un medicamento comienza cuando este se comercializa, es decir, en la fase IV del ensayo clínico, también llamada fase de farmacovigilan-



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.

cia. El hecho de que un medicamento se empiece a usar en la práctica clínica habitual no quiere decir que se trate de un medicamento seguro; de hecho, las reacciones adversas medicamentosas (RAM) con una frecuencia inferior a 1:1.000 suelen detectarse en esta fase de farmacovigilancia. Como se recoge en el Real Decreto 577/2013, todos los profesionales sanitarios tenemos la obligación de notificar cualquier sospecha de RAM, en especial las graves e inesperadas⁴.

Tanto Viekirax[®] como Exviera[®] fueron comercializados en España en enero de 2015 y sus fichas técnicas solo recogen el insomnio como trastorno psiquiátrico en el apartado de RAM. En el caso que presentamos, el hecho de que el paciente no estuviera recibiendo ningún tipo de medicación concomitante y que tras la retirada de Viekirax[®] y Exviera[®] remitiera su depresión e ideación autolítica de forma espontánea y sin necesidad de recibir medicación específica para ello facilita la labor de atribuir a estos dos fármacos la citada RAM. Por otra parte, el haber retomado un tratamiento alternativo para el VHC unos meses después que contenía ribavirina y tolerarlo perfectamente también es significativo para descartar al Rebetol[®] como posible agente causal de la reacción.

La sospecha de esta reacción adversa fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia de referencia a través de la web <https://www.notificaram.es>, y se nos informó de que no era el único caso notificado al Sistema de Farmacovigilancia Español con RAM psiquiátricas, por lo que se abordaría el estudio de una posible señal dado que dichas reacciones no están incluidas en la ficha técnica de ninguno de los dos fármacos.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión, modificación clínica. [Base de datos en Internet]. Edición española; 01/01/2016 [26/04/2016]. Disponible en: https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html
2. Coremine Medical [página Web]. Noruega: PubGene AS; 01/08/2001 [26/04/2016]. Disponible en: <http://www.coremine.com/medical/#search?ids=3250513&tt=8191&org=hs&i=3250513>
3. Ficha técnica de Viekirax[®] y Exviera[®]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [ficha técnica en Internet]. [Acceso en abril de 2016]. Disponible en: <http://agamed.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
4. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 179, (27 de julio de 2013).

José Carlos de Miguel Bouzas¹, Eva Castro Tubío², Leticia Herrero Poch¹, Carlos González Portela³

¹Servicio de Farmacia. Hospital Povisa. ²Central de Coordinación Urgencias Sanitarias de Galicia - 061. ³Servicio Digestivo. Hospital Povisa. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: leticiaherreropoch@hotmail.com
(Leticia Herrero Poch).

Recibido el 29 de abril de 2016; aceptado el 24 de junio de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10553

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Gallego Muñoz C, Guerrero Navarro N, Parra Alonso E.
- Paciente joven con tuberculosis multifármaco-resistente complicada.
- Farm Hosp. 2016;40(5):453-454.



Paciente joven con tuberculosis multifármaco-resistente complicada

Young patient with complicated multidrug-resistant tuberculosis

Sr. Director:

La tuberculosis sigue siendo en pleno siglo XXI la enfermedad infecciosa más importante a nivel mundial, así lo demuestran los siguientes datos: más de 2.000 millones de infectados, 9 millones de nuevos enfermos y 1 millón y medio de fallecidos al año¹.

Paradójicamente, su diagnóstico resulta relativamente sencillo y económico, siendo los tratamientos relativamente bien tolerados por los pacientes y no demasiado caros, curando a la mayoría de los mismos si presentan una óptima adherencia farmacológica. Estos datos pueden hacernos reflexionar sobre qué está fallando en el control de una enfermedad curable desde hace más de cincuenta años y prevenible desde hace varias décadas.

Alrededor del 5% de los nuevos enfermos anuales son portadores de un bacilo con resistencia a la isoniazida y la rifampicina, denominándose tuberculosis multi-resistente (TB-MFR)¹.

La TB-MFR se ha convertido en el principal reto para intentar vencer a esta enfermedad a nivel mundial. Son diversos los factores que pueden influir en la aparición de esta multiresistencia, destacando los factores genéticos y el establecimiento de tratamientos incompletos e inadecuados, ya que predispone a la selección de cepas resistentes¹.

A continuación exponemos el caso clínico de un paciente joven diagnosticado de TB-MFR.

Caso clínico

Mujer de 21 años de origen sudamericano que acude al servicio de Urgencias por: tos con expectoración hemoptoica, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Como antecedentes personales relevantes presentó dos episodios de tuberculosis en su historial. El primer episodio fue dos años antes en su país de origen, recibiendo tratamiento aunque con mala adherencia farmacológica. El segundo, también en su país de origen, fue un año antes y en el antibiograma de una muestra de esputo se aisló *Mycobacterium tuberculosis* resistente a

rifampicina e isoniacida. La paciente fue tratada en su país, aunque se desconoce con qué fármacos y durante cuánto tiempo. No acudió a la cita de seguimiento por mejoría sintomática.

A la exploración destaca taquipnea con crepitantes gruesos al final de la inspiración en ambos campos pulmonares. El Servicio de Microbiología informa de baciloscopia positiva (+++). En la radiografía de tórax se observa radiopacidad en ápices y patrón intersticial tipo reticular. Resulta negativo para VIH/SIDA.

El diagnóstico es tuberculosis pulmonar activa con historia de multiresistencia. Se ingresa a cargo de Medicina Interna y se somete a aislamiento respiratorio. Se inicia tratamiento con moxifloxacino, 400 mg/24 horas v.o.; amikacina, 1 g/24 horas i.v. (hasta alta hospitalaria); protionamida, 1 g/24 horas v.o. (tramitado como medicamento extranjero); cicloserina, 500 mg/12 horas v.o. (tramitado como medicamento extranjero) y pirazinamida, 1 g/12 horas v.o.

La paciente es dada de alta tras 53 días de hospitalización ya que presentaba un alto riesgo de abandono del tratamiento con el consecuente riesgo para la comunidad, tras obtener cultivo de esputo negativo para *Mycobacterium tuberculosis*. Actualmente en seguimiento por el Servicio de Medicina Interna.

Comentario

La rifampicina es, con diferencia, el fármaco más activo que existe frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Por ello, los pacientes que no pueden ser tratados con este fármaco, bien por resistencia o intolerancia, presentan mayores tasas de refractariedad, requieren tratamientos más prolongados (un mínimo de 18 meses) y tienen un peor pronóstico. El hecho de incluir la isoniazida en la definición de TB-MFR influye poco en el esquema terapéutico final, su duración y pronóstico².

Otro grupo de fármacos importantes con acción frente a *M. tuberculosis* son las nuevas fluorquinolonas (levofloxacino o moxifloxacino), especialmente en el



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.

tratamiento de la tuberculosis extensamente farmacoresistente, definida como aquellos casos de TB-MFR en que, además, hay resistencia añadida a alguna fluorquinolona y a uno de los cuatro fármacos inyectables de segunda línea disponibles (amikacina, kanamicina, estreptomina y capreomicina)³.

El aumento de la incidencia de TB-MFR en las últimas décadas ha propiciado que la Organización Mundial de la Salud formule recomendaciones de diagnóstico y tratamiento al respecto⁴. La asociación de cuatro fármacos nuevos, la prolongación del tratamiento un mínimo de 21-24 meses y la supervisión estricta del tratamiento monitorizando las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer son aspectos claves a tener en cuenta.

Con respecto a los cuatro nuevos fármacos, las recomendaciones generales en el tratamiento de la TB-MFR son: una fluorquinolona a altas dosis (levofloxacino o moxifloxacino), un inyectable de segunda línea (evitar estreptomina por su elevada tasa de resistencia asociada a isoniazida) y otros dos fármacos acompañantes, preferiblemente protionamida y cicloserina. El inyectable debería mantenerse hasta, al menos, la negativización de los cultivos. La pirazinamida siempre se debe administrar, pero no se cuenta entre los cuatro fármacos nuevos, por su alta probabilidad de haberse empleado en tratamientos anteriores. Con respecto al etambutol, puede valorarse incluirlo en el tratamiento en pacientes naive al mismo, pero nunca como uno de los cuatro fármacos nuevos.

Linezolid puede resultar muy eficaz especialmente en el tratamiento de la tuberculosis extensamente farmacoresistente⁵. Sin embargo, su elevado coste unido a su toxicidad a largo plazo (alteraciones hematológicas y polineuropatías) son dos puntos a tener en cuenta. Junto al linezolid, bedaquilina⁶ y delamanid⁷ están destinados a ocupar un papel relevante en el tratamiento de la TB-MFR.

No existe ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization Document. 2014; WHO/HTM/TB/2014.08:1-149.
2. Caminero JA, Matteelli A, and Lange C. Treatment of TB. *Eur Respir Mon.* 2012; 58:154-66.
3. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013; 42:169-79.
4. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. World Health Organization Document. 2008;WHO/HTM/TB/2008.402:1-247.
5. Chang KC, Yew WW, Tam CM, and Leung CC. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57:4097-4104.
6. Diacon AH, Donald PR, Pym A, Grobusch M, Patientia RF, Mahanyle R et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56:3271-76.
7. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2151-60.

Cristóbal Gallego Muñoz¹, Nieves Guerrero Navarro²,
Elisa Parra Alonso¹

¹Farmacéutico Especialista Farmacia Hospitalaria. Hospital Sierrallana. Torrelavega (Cantabria). ²Enfermera. Hospital La Merced. Osuna (Sevilla). España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: toba_gallego@hotmail.com
(Cristóbal Gallego Muñoz).

Recibido el 20 de mayo de 2016; aceptado el 4 de julio de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10563

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Gutiérrez Pérez I, Trojan M. Rotación en una farmacia de hospital alemana: un mismo objetivo... distinto enfoque. Farm Hosp. 2016;40(5):455-456.



Rotación en una farmacia de hospital alemana: un mismo objetivo.... distinto enfoque

Clinical rotation in a German Hospital Pharmacy: the same goal... different approach

Durante el Congreso Alemán de Farmacia Hospitalaria celebrado en Hamburgo en 2014 tuve la ocasión de conocer al que desde este mes de junio es presidente de la sociedad alemana; el Dr. Rudolf Bernard.

En un viaje por el norte de España nos visitó en el Hospital Sierrallana, en Cantabria. Este era el primer hospital que visitaba en nuestro país y a pesar de ser un hospital comarcal con 200 camas, le sorprendió el recientemente implantado programa de prescripción electrónica asistida para la prescripción, dispensación de medicamentos en dosis unitarias y administración por enfermería. En Alemania, la dispensación en dosis unitaria sigue siendo todavía, salvo contadas excepciones, una asignatura pendiente en las farmacias hospitalarias.

De este contacto surgió la posibilidad de realizar una rotación de tres semanas por la farmacia del hospital Das Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität en Munich, donde el Dr. Bernard es jefe de servicio.

Durante este periodo de tiempo la Dra. Trojan del Servicio de Farmacia coordinó la rotación por las distintas secciones de la farmacia con el fin de conocer el funcionamiento de las mismas.

Das Klinikum rechts der Isar es uno de los dos hospitales universitarios de la ciudad de Munich, con 1.300 camas y del cual a su vez depende otro con 352. Cuenta con una unidad centralizada de citostáticos con más de 200 preparaciones diarias y es de los primeros hospitales en los que se crearon los centros interdisciplinarios, dedicados a temas específicos como el abordaje de las resistencias bacterianas mediante programas institucionales de optimización de tratamientos antimicrobianos, (antimicrobial stewardship programs).

Las funciones y actividades que se realizan en los Servicios de Farmacia españoles son prácticamente las mismas que en Alemania, siendo el objetivo común la eficiencia y seguridad en el uso de los medicamentos.

Se aprecian algunas diferencias entre el modelo español y el alemán. Por ejemplo, la dispensación a pacientes externos que realizamos en nuestro país se lleva a cabo

allí desde las Oficinas de Farmacia. En el área de farmacotecnia, el control analítico de las materias primas se analiza en la propia farmacia.

La fuerte implantación de los sistemas de dispensación en dosis unitaria que se lleva a cabo en los hospitales españoles y proporciona un seguimiento exhaustivo de las prescripciones se contrapresta en Alemania con un potente Centro de Información de Medicamentos (CIM), integrado por casi la mitad de la plantilla de farmacéuticos. Seis farmacéuticos desempeñan esta función en Das Klinikum rechts der Isar, contestando al elevado número de preguntas que llegan al CIM diariamente, revisando la solicitud de medicamentos de fuera de formulario y de especial control, participando en equipos multidisciplinarios en ginecología, cuidados paliativos, etc. y realizando actividades de farmacia clínica en el pase de visita médica y reuniones periódicas con los equipos quirúrgicos.

La implantación de una base de datos multicéntrica para el registro de las consultas efectuadas a los Centros de Información de Medicamentos es uno de los puntos fuertes de la farmacia hospitalaria alemana en la que también participan algunos hospitales de Austria y Suiza.

Las principales diferencias en materia de eficiencia es que en Alemania en las unidades de farmacotecnia se elaboran un elevado número de preparaciones de mezclas estériles y no estériles en unas condiciones que podrían asemejarse a las de la industria farmacéutica. Esto origina un gran ahorro para los hospitales alemanes; en España realizamos programas de dispensación de medicamentos de alta complejidad a pacientes externos; son medicamentos a los que se realiza seguimiento terapéutico ya que requieren control de adherencia, farmacovigilancia y seguimiento de resultados en salud. Esta actividad contribuye actualmente en gran medida a la racionalización en el gasto de medicamentos en nuestro sistema nacional de salud.

En Alemania se requiere una gran dedicación en el complicado proceso de facturación originado por coexis-



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.

tir pacientes privados y públicos en el mismo hospital y una gestión privada de la sanidad por las diferentes "Cajas de Salud".

Profesionalidad, rigurosidad y largas jornadas laborales, pero a la vez flexibilidad en los horarios que les permiten compartir su trabajo como farmacéuticos hospitalarios con otro desarrollo de la profesión (docencia, investigación...) o, simplemente, con su vida familiar, es lo que más puede llamarnos la atención tras unas semanas en una farmacia hospitalaria alemana, no sin dejar de mencionar su cordialidad y buena acogida, tal vez por hablar su idioma o tal vez porque trabajamos con un objetivo común como farmacéuticos de hospital.

Bibliografía

1. Herbig S, Kaiser V, Maurer J, Taylor L, Thiesen J, Krämer I. Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia Leitlinie der Projektgruppe. *Krankenhauspharmazie* 2013; 34: 93-106
 2. Grieb W, Haber M, Höckel M, Keiner D, Nusser-Rothermundt E, Steinbach S, Weygand A. Leitlinie der ADKA zur Qualitätssicherung. Stand der letzten Änderung. *Krankenhauspharmazie* 2013;34:553-4.
 3. Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. Arzneimittelinformation aus der Krankenhausapotheke. Leitlinie zur Qualitätssicherung Ausschuss für Arzneimittelinformation und Kommunikation des Bundesverbandes. *Krankenhauspharmazie* 2014;35:230-7.
 4. ADKA. ADKA-Zielepapier 2014 "Krankenhausapotheker schaffen den bestmöglichen Nutzen der Arzneimitteltherapie für die Patienten." Disponible en: http://www.adka.de/solva_docs/ADKA_Zielepapier2014.pdf
- ADKA es el acrónimo de la Sociedad Alemana de Farmacia de Hospital y los documentos referenciados en la bibliografía son documentos que aparece en su página web o en su revista de farmacia hospitalaria (*Krankenhauspharmazie*) y que sólo se encuentran publicados en alemán.

Isolina Gutiérrez Pérez¹, Monika Trojan²

¹Farmacéutico Especialista Farmacia Hospitalaria. Hospital Comarcal Sierrallana. Cantabria. España. ²Farmacéutico Farmacia Hospitalaria. Das Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität en Munich. Alemania.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isolina.gutierrez@gmail.com
(Isolina Gutiérrez Pérez).

Recibido el 17 de mayo de 2016; aceptado el 14 de julio de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10560