



# Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 40. Número 6. Noviembre-Diciembre 2016

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

Versión completa de la revista en [www.sefh.es](http://www.sefh.es) y [www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com](http://www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com)

## Artículo especial

- 457 **Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos**  
*Núria Solà Bonada, Ana María Álvarez Díaz, Carlos Codina Jané y TECNO Work Group of the SEFH*

## Originales

- 477 **Efectividad y seguridad del pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía**  
*María Antonia Pérez-Moreno, Jesús Cotrina-Luque, Mercedes Galván-Banqueri, Sandra Flores-Moreno, Francisco Javier Bautista-Paloma y Miguel Ángel Calleja-Hernández*
- 486 **Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia**  
*Rosa M.ª Romero Jiménez, Pilar Gomis Muñoz, Cristina Crespo, Guadalupe Piñeiro, Juan Carlos Pérez-Pons, Sonsoles García Rodicio, Carmen Ripa Ciauriz, Vicente Gimeno Ballester, Cristina Vázquez, Mercedes Cervera, M.ª Victoria Calvo y Pilar Tejada*
- 491 **Prescripción de medicamentos oncológicos en un Servicio de Oncología: adecuación a las guías de práctica clínica**  
*Valeria Palchik, María Luz Traverso, Marisel Colautti, Mariela Bianchi, Lucía Dolza, José María Catena y Mercedes Salamano*
- 496 **Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas cerrados mediante simulación con fluoresceína**  
*Eva González-Haba Peña, Silvia Manrique Rodríguez, Ana M.ª Herranz Alonso, Patricia Pérez Castán, Mónica Moreno Gálvez, Irene Iglesias Peinado y María Sanjurjo Sáez*
- 504 **Concordancia entre los criterios STOPP 2009 y los Beers 2003 en el momento del ingreso hospitalario**  
*María Muñoz García, Eva Delgado Silveira, Sagrario Martín-Aragón Álvarez, Teresa Bermejo Vicedo y Alfonso José Cruz-Jentoft*
- 514 **Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA**  
*Francisco Apolo Carvajal, María González Martínez, Elena Capilla Santamaría, Betsabé Cáliz Hernández, Iciar Cañamares Orbis, Nuria Martínez Casanova, Eugenia Martínez Sánchez, Ainhoa Aranguren Oyarzábal, María José Calvo Alcántara y Encarnación Cruz Martos*
- 529 **Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial**  
*Elena Yaiza Romero-Ventosa, Marisol Samartín-Ucha, Alicia Martín-Vila, María Lucía Martínez-Sánchez, Isabel Rey Gómez-Serranillos y Guadalupe Piñeiro-Corrales*
- 544 **Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO**  
*Ramón Morillo Verdugo, Andrea Lisbeth Villarreal Arévalo, María Álvarez de Sotomayor y María de las Aguas Robustillo Cortes*
- 569 **Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C**  
*Irene Cañamares Orbis, Javier Sáez de la Fuente, Elsa Izquierdo García, Concepción Esteban Alba, Ana Such Díaz e Ismael Escobar Rodríguez*

## Comunicación breve

- 579 **Dispositivos de administración de Factor VIII en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la-adherencia**  
*Isabel Fernández-Arias y Hae Kyung Kim*

## Revisión

- 604 **Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente**  
*Pablo Martín Lancharro, Nuria de Castro-Acuña Iglesias, Francisco-Javier González-Barcala y José Domingo Moure González*

## Cartas al director

- 622 **Mioclonías asociadas al tratamiento con ciprofloxacino**  
*Esperanza Bueno Juana, Carmen Vicente de Vera Floristán, Anyuli Gracia Gutiérrez, Juan Ignacio Pérez Calvo y Carlos Tejero Juste*
- 624 **Infiltrados pulmonares asociados a la administración de sertralina**  
*Angel Luis Salcedo Mingoarranz, Ana Puebla Villaescusa, Lorena de Agustín Sierra, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz*

## 627 Índice Anual





# 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. Teresa Bermejo Vicedo  
*Hospital Ramon y Cajal*  
*Madrid.*  
teresa.bermejo@salud.madrid.org

## 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](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 S.L.  
C/ Gandía, 1 - Local 9-A  
28007 Madrid (España)

### Contacto principal

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

### Contacto de soporte

Responsable editorial  
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<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> 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. Teresa Bermejo Vicedo  
*Hospital Ramon y Cajal  
Madrid.*  
teresa.bermejo@salud.madrid.org

## Comité editorial

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

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<sup>a</sup> Carmen López Cabezas  
*Hospital Clinic i Provincial - Barcelona*  
mclopez1@clinic.ub.es

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

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

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

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

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

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

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

M<sup>a</sup> 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 Sanmartin  
*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*

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

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

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

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

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

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

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

William Thornhill  
*Evelina London Children's Hospital  
Londres*

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

Jean Vigneron  
*University Hospital  
Vandoeuvre - Francia*

# Carta de la directora

Madrid, 26 de octubre 2016

Estimados compañeros, me dirijo a vosotros en calidad de nueva directora de nuestra Revista FARMACIA HOSPITALARIA, órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) desde 1977.

Mi intención con esta carta es doble. Por un lado, indicaros los logros que se han alcanzado en los últimos años con la revista y, por otro lado, solicitar vuestra colaboración para solucionar un punto crítico en el que se encuentra.

Gracias al excelente trabajo de los directores que me han precedido, estamos incluidos en bases de datos bibliográficas muy relevantes tales como CINHALL, EMBASE, Excerpta Médica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la salud (IBECS), Índice Español de Ciencia y Tecnología, Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstract (IPA), MEDLINE, Scopus, así como en colecciones de revistas tan importantes como Scientific Electronic Library Online (ScieELO) entre otras. De esta forma se facilita el acceso al interesante contenido de nuestra revista, reflejo del quehacer diario que desarrollamos en los ámbitos asistencial, docente e investigador, en temas relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de nuestra especialidad.

Por otra parte, significar que en el momento actual el grado de innovación y calidad de los servicios de farmacia hospitalarios españoles en gestión de procesos, gestión farmacoterapéutica, tecnologías, uso seguro de los medicamentos y cuidados farmacéuticos al paciente, integrados en equipos con el resto de los profesionales sanitarios, son un magnífico **ejemplo de práctica farmacéutica que debe ser divulgada y conocida por toda la comunidad científica a nivel nacional e internacional.**

Sin embargo, nos encontramos en un momento crítico porque a día de hoy nuestra revista no está indexada en el Journal Citation Reports (JCR; ISI Web of Knowledge, Thomson Reuters). Por lo tanto, no tenemos el índice de impacto clásico que suelen tener las revistas internacionales y nacionales de prestigio. Para poder alcanzarlo me gustaría contar con vuestra colaboración, pues entiendo que es imprescindible el trabajo y esfuerzo de todos para alcanzar el tan deseado hecho de impacto del JCR.

A lo largo de los muchos años de trayectoria de nuestra sociedad científica, los farmacéuticos hemos demostrado tener sentido de pertenencia a un colectivo profesional que comparte sus conocimientos y experiencias con el fin de avanzar y mejorar. Si algo nos define es nuestra generosidad. Esto es un hecho constatado en nuestro quehacer diario y nuestra participación en los veinte Grupos de Trabajo de la SEFH y los excelentes documentos elaborados por cada uno de ellos.

Por eso os pido una muestra más de esa generosidad, **publicando vuestros trabajos en nuestra revista, así como los documentos elaborados por los grupos de la SEFH.**

Agradeciendo de antemano vuestra colaboración, recibid un abrazo

Dra. Teresa Bermejo Vicedo  
*Directora Farmacia Hospitalaria*



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Sumario

Volumen 40. Número 6.  
Noviembre-Diciembre 2016

### Artículo especial

- 457 Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos

*Núria Solà Bonada, Ana María Álvarez Díaz, Carlos Codina Jané y  
TECNO Work Group of the SEFH*

### Originales

- 477 Efectividad y seguridad del pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

*María Antonia Pérez-Moreno, Jesús Cotrina-Luque, Mercedes Galván-Banqueri,  
Sandra Flores-Moreno, Francisco Javier Bautista-Paloma y Miguel Ángel  
Calleja-Hernández*

- 486 Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia

*Rosa M.<sup>a</sup> Romero Jiménez, Pilar Gomis Muñoz, Cristina Crespo, Guadalupe  
Piñeiro, Juan Carlos Pérez-Pons, Sonsoles García Rodicio, Carmen Ripa Ciauurriz,  
Vicente Gimeno Ballester, Cristina Vázquez, Mercedes Cervera, M.<sup>a</sup> Victoria Calvo  
y Pilar Tejada*

- 491 Prescripción de medicamentos oncológicos en un Servicio de Oncología: adecuación a las guías de práctica clínica

*Valeria Palchik, María Luz Traverso, Marisel Colautti, Mariela Bianchi, Lucía  
Dolza, José María Catena y Mercedes Salamano*

- 496 Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas cerrados mediante simulación con fluoresceína

*Eva González-Haba Peña, Silvia Manrique Rodríguez, Ana M.<sup>a</sup> Herranz Alonso,  
Patricia Pérez Castán, Mónica Moreno Gálvez, Irene Iglesias Peinado y  
María Sanjurjo Sáez*

- 504 Concordancia entre los criterios STOPP 2009 y los Beers 2003 en el momento del ingreso hospitalario

*María Muñoz García, Eva Delgado Silveira, Sagrario Martín-Aragón Álvarez,  
Teresa Bermejo Vicedo y Alfonso José Cruz-Jentoft*

- 514 Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA

*Francisco Apolo Carvajal, María González Martínez, Elena Capilla Santamaría,  
Betsabé Cáliz Hernández, Ictar Cañamares Orbis, Nuria Martínez Casanova,  
Eugenia Martínez Sánchez, Ainboa Aranguren Oyarzábal, María José Calvo  
Alcántara y Encarnación Cruz Martos*

## Sumario (cont.)

Volumen 40. Número 6.  
Noviembre-Diciembre 2016

- 529 Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial  
*Elena Yaiza Romero-Ventosa, Mariisol Samartín-Ucha, Alicia Martín-Vila, María Lucía Martínez-Sánchez, Isabel Rey Gómez-Serranillos y Guadalupe Piñeiro-Corrales*
- 544 Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO  
*Ramón Morillo Verdugo, Andrea Lisbeth Villarreal Arévalo, María Álvarez de Sotomayor y María de las Aguas Robustillo Cortes*
- 569 Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C  
*Irene Cañamares Orbis, Javier Sáez de la Fuente, Elsa Izquierdo García, Concepción Esteban Alba, Ana Such Díaz e Ismael Escobar Rodríguez*

### Comunicación breve

- 579 Dispositivos de administración de Factor VIII en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la-adherencia  
*Isabel Fernández-Arias y Hae Kyung Kim*

### Revisión

- 604 Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente  
*Pablo Martín Lancharro, Nuria de Castro-Acuña Iglesias, Francisco-Javier González-Barcala y José Domingo Moure González*

### Cartas al director

- 622 Mioclonías asociadas al tratamiento con ciprofloxacino  
*Esperanza Bueno Juana, Carmen Vicente de Vera Floristán, Anyuli Gracia Gutiérrez, Juan Ignacio Pérez Calvo y Carlos Tejero Juste*
- 624 Infiltrados pulmonares asociados a la administración de sertralina  
*Angel Luis Salcedo Mingoarranz, Ana Puebla Villasecusa, Lorena de Agustín Sierra, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz*

- 627 **Índice Anual**



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 40. Number 6.  
November-December 2016

### Special article

- 457 The role of the Pharmacist in the design, development and implementation of Medication Prescription Support Systems  
*Núria Solà Bonada, Ana María Álvarez Díaz, Carlos Codina Jané and TECNO Work Group of the SEFH*

### Originals

- 477 Effectiveness and safety of pemetrexed for non-small cell lung cancer in the Andalusian Public Health System  
*María Antonia Pérez-Moreno, Jesús Cotrina-Luque, Mercedes Galván-Banqueri, Sandra Flores-Moreno, Francisco Javier Bautista-Paloma and Miguel Ángel Calleja-Hernández*
- 486 Training degree assessment of staff producing parenteral nutrition in Pharmacy Services  
*Rosa M.<sup>a</sup> Romero Jiménez, Pilar Gomis Muñoz, Cristina Crespo, Guadalupe Piñeiro, Juan Carlos Pérez-Pons, Sonsoles García Rodicio, Carmen Ripa Ciaurriz, Vicente Gimeno Ballester, Cristina Vázquez, Mercedes Cervera, M.<sup>a</sup> Victoria Calvo and Pilar Tejada*
- 491 Oncology medications prescription in a cancer service: appropriateness to clinical practice guidelines  
*Valeria Palchik, María Luz Traverso, Marisol Colautti, Mariela Bianchi, Lucía Dolza, José María Catena and Mercedes Salamano*
- 496 Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein  
*Eva González-Haba Peña, Silvia Manrique Rodríguez, Ana M.<sup>a</sup> Herranz Alonso, Patricia Pérez Castán, Mónica Moreno Gálvez, Irene Iglesias Peinado and María Sanjurjo Sáez*
- 504 Agreement between the 2009 STOPP Criteria and the 2003 Beers Criteria at the time of hospital admission  
*María Muñoz García, Eva Delgado Silveira, Sagrario Martín-Aragón Álvarez, Teresa Bermejo Vicedo and Alfonso José Cruz-Jentoft*
- 514 Adaptation of oral medication in people institutionalized in nursing homes for whom medication is crushed: The ADECUA Study  
*Francisco Apolo Carvajal, María González Martínez, Elena Capilla Santamaría, Betsabé Cáliz Hernández, Ictar Cañamares Orbis, Nuria Martínez Casanova, Eugenia Martínez Sánchez, Ainhoa Aranguren Oyarzábal, María José Calvo Alcántara and Encarnación Cruz Martos*



## Contents (cont.)

Volume 40. Number 6.  
November-December 2016

529 Multidisciplinary teams involved: detection of drug-related problems through continuity of care  
*Elena Yaiza Romero-Ventosa, Marisol Samartín-Ucha, Alicia Martín-Vila, María Lucía Martínez-Sánchez, Isabel Rey Gómez-Serranillos and Guadalupe Piñeiro-Corrales*

544 Development of a taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV+ patients based on the CMO model  
*Ramón Morillo Verdugo, Andrea Lisbeth Villarreal Arévalo, María Álvarez de Sotomayor and María de las Aguas Robustillo Cortes*

569 Self-reported experience in patients treated with Hepatitis C direct acting antivirals  
*Irene Cañamares Orbis, Javier Sáez de la Fuente, Elsa Izquierdo García, Concepción Esteban Alba, Ana Such Díaz and Ismael Escobar Rodríguez*

### Brief communication

579 Factor VIII delivery devices in haemophilia A. Barriers and drivers for treatment adherence  
*Isabel Fernández-Arias and Hae Kyung Kim*

### Review

604 Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature  
*Pablo Martín Lancharro, Nuria de Castro-Acuña Iglesias, Francisco-Javier González-Barcala and José Domingo Moure González*

### Letters to the editor

622 Myoclonus associated with Ciprofloxacin therapy  
*Esperanza Bueno Juana, Carmen Vicente de Vera Floristán, Anyuli Gracia Gutiérrez, Juan Ignacio Pérez Calvo and Carlos Tejero Juste*

624 Lung infiltrates associated with sertraline administration  
*Angel Luis Salcedo Mingoarranz, Ana Puebla Villaescusa, Lorena de Agustín Sierra, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas and Benito García Díaz*

627 **Annual Index**

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

• Solà Bonada N, Álvarez Díaz AM, Codina Jané C, TECNO Work Group of the SEFH. The role of the Pharmacist in the design, development and implementation of Medication Prescription Support Systems. Farm Hosp. 2016;40(6):457-476.

• Solà Bonada N, Álvarez Díaz AM, Codina Jané C, TECNO Work Group of the SEFH. Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos. Farm Hosp. 2016;40(6):457-476.



**ARTÍCULO ESPECIAL**

Artículo bilingüe inglés/castellano

# The role of the Pharmacist in the design, development and implementation of Medication Prescription Support Systems

## Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos

Núria Solà Bonada<sup>1</sup>, Ana María Álvarez Díaz<sup>2</sup>, Carlos Codina Jané<sup>3</sup> and TECNO Work Group of the SEFH<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Unit. Hospital Universitari de Vic. Barcelona, <sup>2</sup>Pharmacy Unit. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>3</sup>Pharmacy Unit. Hospital Clínic, Barcelona. <sup>4</sup>Teresa Bermejo Vicedo (Coordinator). Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Ana María Álvarez Díaz. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Carlos Codina Jané. Hospital Clínic, Barcelona. Carmen Encinas Barrios. Hospital General de Ciudad Real. María Queralt Gorgas. Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. Ana Herranz Alonso. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Amelia de La Rubia Nieto. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. Isabel Martín Herranz. Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña. Eva Negro Vega. Hospital Universitario de Getafe. Moisés Pérez León. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Laura Domenech Moral. Hospital Vall d'Hebron. Elena Lobato Matilla. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Spain.

### Abstract

Clinical Decision Support Systems (CDSS) are computerized tools designed to help healthcare professionals to make clinical and therapeutic decisions, with the objective of improving patient care. Prescription-targeted CDSS have the highest impact in improving patient safety. Although there are different designs and functionalities, all these systems will combine clinical knowledge and patient information in a smart manner, in order to improve the prescription process. With the emergence of new technologies and advances in smart decision systems, the implementation of said systems can achieve an important improvement in terms of the prescription process and patient safety.

The design and implementation of these systems should be performed by a multidisciplinary team of professionals, where Pharmacists will play an important role due to their technical knowledge about medications and the technologies associated to their use.

### Resumen

Los sistemas de soporte a la decisión clínica son herramientas informáticas diseñadas para ayudar a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas, con la finalidad de mejorar la atención a los pacientes. Los sistemas dirigidos a la prescripción son los que mayor impacto tienen en la mejora de la seguridad de los pacientes. Aunque existen diferentes diseños y funcionalidades, estos sistemas coinciden en combinar de manera inteligente el conocimiento clínico y la información de los pacientes, para mejorar el proceso de prescripción. Con la aparición de las nuevas tecnologías y el avance de los sistemas inteligentes de decisión, la implantación de estos sistemas puede lograr una mejora importante en el proceso de prescripción y en la seguridad de los pacientes.

El diseño e implantación de estos sistemas se debe llevar a cabo por un equipo multidisciplinar de profesionales, donde el farmacéutico tiene un papel destacado gracias a sus conocimientos técnicos sobre los medicamentos y sobre las tecnologías asociadas a la utilización de los mismos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: solanuria13@gmail.com (Núria Solà Bonada).

Recibido el 4 de enero de 2015; aceptado el 16 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10440



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.

This article aims to provide basic guidelines for the design and adequate implementation, monitoring and follow-up of Clinical Decision Support Systems within the setting of pharmacological prescription.

#### KEYWORDS

Decision Support Systems; Prescription; Medication alert systems.

Farm Hosp. 2016;40(6):457-476

## Introduction

During the last decades, there have been major advances in the development of technologies applied to the healthcare setting. Different international and national organizations, such as the Institute of Medicine<sup>1</sup>, Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations<sup>2</sup>, National Patient Safety Foundation<sup>3</sup>, American Medical Informatics Association<sup>4</sup>, National Quality Forum<sup>5</sup>, Healthcare Information and Management Systems Society<sup>6</sup> or the Spanish Ministry of Health and Social Policy<sup>7</sup>, are advocating for the use of information systems by healthcare organizations, in order to improve quality, safety and cost-efficacy in patient care.

Assisted Electronic Prescription (AEP), Automated Medication Dispensing Systems (AMDS), Electronic Clinical Records (ECRs), and electronic records for medication administration, are clear examples of the way in which technologies are gradually being incorporated into the patient care process, increasing the quality, safety and efficacy of each stage<sup>8,9</sup>. Fifty per cent (50%) of adverse events associated with medication errors can be prevented, and the implementation of these technologies can help to prevent them<sup>10-12</sup>. In Spain, the ENEAS study demonstrated that 42.8% of adverse events could be prevented, and that over one third of these adverse events were medication-related<sup>13</sup>.

Many ECR and AEP systems are also incorporating Clinical Decision Support Systems (CDSS)<sup>14</sup>. These CDSS are computerized tools designed in order to help healthcare professionals at the time of making clinical and therapeutic decisions, with the aim to improve patient care. These can be incorporated at any stage in the healthcare process, such as diagnosis, treatment or prevention, as well as by any professional in the healthcare team. However, the area of medication use is where there is more experience, and specifically, in the prescription stage.

The objective of this article is to describe the characteristics of CDSS and the recommendations for their design, implementation, and monitoring.

## Definition and characteristics of CDSS

CDSS are a set of computerized tools that integrate information on medications and data associated with

Con este artículo se pretende aportar las directrices básicas para el diseño y la correcta implantación, monitorización y seguimientos de los Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica en el ámbito de la prescripción farmacológica.

#### PALABRAS CLAVE

Sistemas de soporte a la decisión; Prescripción; Sistemas de alerta de medicación.

Farm Hosp. 2016;40(6):457-476

the clinical processes of patients<sup>15,16</sup>. These systems combine clinical knowledge and patient information in a smart manner, presenting recommendations to the relevant professional at the adequate time, and offering alternative options specific for the characteristics of each patient<sup>17</sup>.

The design of these systems is based on the combination of the clinical data included in patient ECRs, with the information available about the use of a medication. Through decision criteria, structured within the computerized system, alert processes are activated in those cases where the use of a medication requires a specific action, according to the clinical characteristics of the patient. These systems can address all the stages in the process of medication use: prescription, validation, administration, follow-up, etc., though they will be more effective in initial stages, such as prescription<sup>11</sup>.

There are different ways to classify CDSS (Table 1): Based on configuration, design and/or functioning, prescription support systems can be classified into passive or active<sup>18</sup>. Passive systems have voluntary selection, and the user must select proactively to visualize the information in the system; while in active systems, an alert is automatically triggered by specific conditions. The latter have demonstrated a higher impact on detecting medication-related problems<sup>19</sup>. On the other hand, these alert processes can be of informative nature only or promote the interruption of the action. In the latter case, they are programmed to interrupt the process under development, allowing the physician to complete or not the prescription, based on the level of importance of the recommendation. Kupperman GJ *et al.* defined two

**Table 1.** Classification of CDSS according to different aspects

Type of classification	CDSS
Classification according to the healthcare stage targeted	Prescription Validation Administration
Classification according to the action by the alert on the process	Passive Active
Classification according to process interruption	Interruption No interruption

types of CDSS: Basic CDSS, generating alerts about allergies, drug interactions, maximum or minimum doses, or pharmacological duplication, and advanced CDSS, containing patient data (lab test parameters, clinical status, etc.), structured clinical practice guidelines and protocols, allowing drug selection and dosing according to comorbidities. These systems intend to facilitate the conciliation between healthcare levels, the automatic detection of adverse events based on symptoms, lab test data, diagnostic outcomes, or notes about the patient<sup>20,21</sup>. Advanced systems issue a higher proportion of clinically relevant alerts than Basic systems<sup>22</sup>.

## Impact of CDSS on patient safety

The possibility of integrating clinical practice guidelines, alerts that state dosing changes, or suggestions for more adequate dosing schedules based on patient status, can lead to the prevention of medication errors and an increase in treatment efficacy<sup>20,23</sup>. One of the first studies that demonstrated the prevention of medication-related adverse events through a computerized alert program was developed by Evans *et al.*<sup>24</sup>. This showed a significant reduction of adverse reactions, through the generation of alerts about allergies to drugs during their prescription. More recent studies describe improved systems, where a reduction in medication errors has been observed<sup>25</sup>, as well as an improvement in the adequacy of prescription to the clinical status of patients<sup>26</sup>, a reduction in drug dosing errors<sup>27</sup>, and even a reduction in hospital stay<sup>28</sup>. More specific studies have shown that the implementation of Clinical Decision Support Systems can prevent patients from receiving a drug dose contraindicated for their renal function<sup>29</sup>; allow patients to receive the adequate treatment for venous thromboembolism prophylaxis with heparin<sup>30</sup>; or help physicians to select antibiotic regimen based on bacterial sensitivity and resistance<sup>31</sup>. These systems can also be designed with a focus on higher-risk populations, such as elderly patients<sup>32</sup>, paediatric patients<sup>33</sup>, patients admitted to Intensive care units<sup>34</sup>, or polymedicated patients with a higher likelihood of medication errors<sup>35</sup>.

During recent years, pharmacogenetics has been incorporated to these systems, in order to increase safety in the prescription process for high-risk drugs<sup>36</sup>.

## CDSS design and implementation

These systems started being implemented over 20 years ago, and there has been a higher research in the United States<sup>37</sup>. Even though their implementation was planned as a goal to be achieved rapidly, driven by the healthcare authorities in United States, their progress rate has been slow, partly due to the complexity of their development<sup>16,38</sup>. Currently, initiatives are being promoted in many countries in order to address this challenge.

In Spain, there's been less experience published regarding the implementation of these systems than in other countries; that is why some work groups from the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) are conducting efforts to increase their development<sup>39,40</sup>.

In fact, one of the objectives of the strategic lines of the 2020 Group of the SEFH is that 80% of hospitals can have an Assisted Electronic Prescription System, connected and / or integrated into clinical records, which will include databases with medication information in order to make clinical decisions. According to the results of the initial survey conducted by this group in 2010, only 5.4% of the hospitals studied had partial access to this technology<sup>41</sup>.

During the past years, different support systems for prescription and pharmaceutical validation have been developed in hospitals in Spain, such as the "HIGEA" system, implemented in the *Hospital Gregorio Marañón* (Madrid, Spain)<sup>42</sup>, or the "CheckTheMeds"<sup>43</sup> or "Alto-Medicamentos"<sup>44</sup> applications, available in different Spanish hospitals, such as the *Hospital Ramón y Cajal* in Madrid or the *Hospital Nacional de Paraplégicos*, respectively.

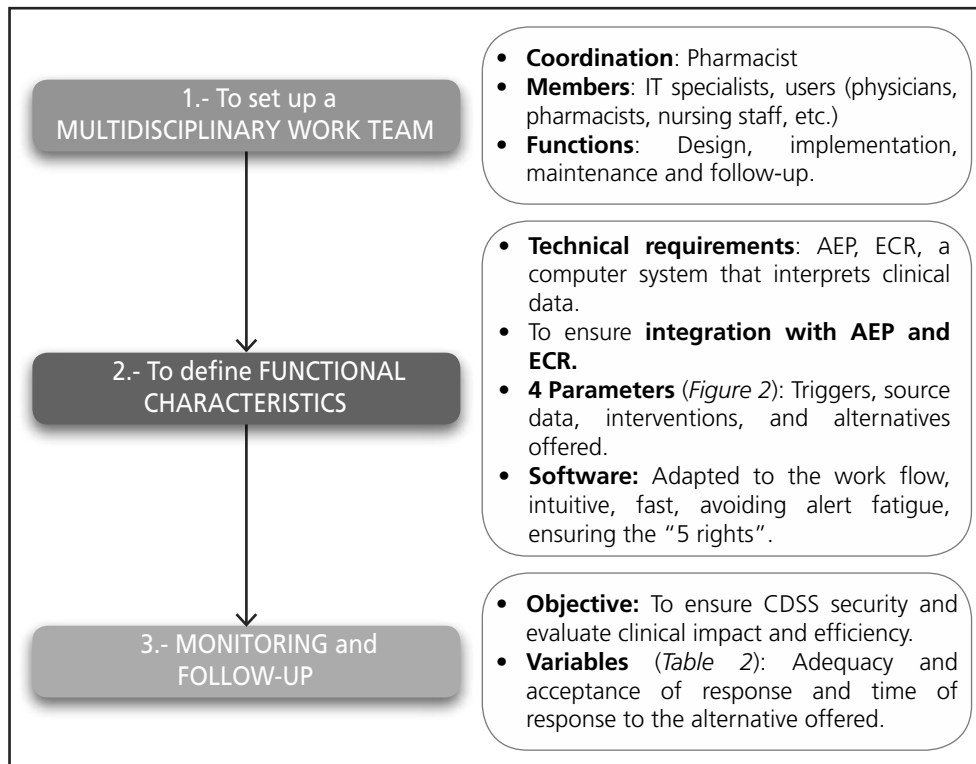
## Key points for CDSS design and implementation

Three stages must be considered for CDSS design and implementation, which are summarized below in figure 1:

### 1. To set up a multidisciplinary work team

The creation of a multidisciplinary work group formed by different professionals is essential for CDSS design, implementation, maintenance and monitoring. It is important that the IT professionals involved in the design / creation of these tools are part of this team, as well as their users (physicians, pharmacists, and any healthcare professionals involved), who can point out the requirements to be developed. There must be an on-going maintenance of the databases supporting the system, and the information and alerts in the system must be decided by consensus among all the members of this team<sup>38,45</sup>.

The Pharmacist must be the leader of this work team. Their technical knowledge about information systems applied to the process of medication use, and their active participation with other healthcare and non-healthcare professionals in this setting, will be a key factor for the most adequate selection of technologies, assessing the value and contribution of each one for the improvement of the healthcare process. The Pharmacist holds an extraordinary position in order to address the selection and evaluation of those systems better suited for each situation, being a member of the design and implementation work teams, as well as the spokesperson among users, designers and programmers, and assessing the



**Figure 1.** Outline for the design and implementation of a CDSS

outcomes of implementation and the effect on patient care that these systems can offer<sup>9</sup>.

## 2. To define functional characteristics

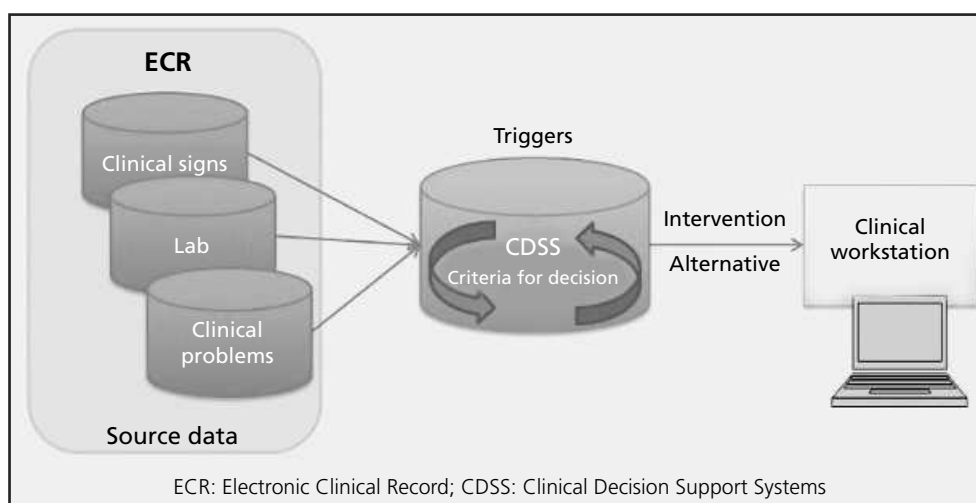
- The following requirements are necessary in order to design and implement a CDSS:
- Assisted Electronic Prescription
- Computerized Clinical Record
- A computerized system able to identify / interpret the clinical data required to create decision criteria.

Once these requirements are ensured, the design of CDSS must consider 4 essential parameters: source data,

alert "triggers" or parameters, interventions, and alternatives to be offered<sup>46,47</sup> (Figure 2).

For example, the elements required to implement a CDSS for drug dosing in renal impairment cases would be<sup>48</sup>:

- **Source data:** Medications that need dose adjustment by renal function, cut-off level of creatinine clearance for drug dose adjustment, and recommended dose of the drug when there is renal function impairment.
- **Alert trigger or parameter:** Value of creatinine clearance available from the most recent lab test, related to the episode of patient admission / care.



**Figure 2.** Diagram of the basic functioning of CDSS.

- Intervention: A warning sign that the drug prescribed requires dose adjustment for renal impairment. The method and time of intervention will be variable and modifiable: it could be at the time of drug selection, at the time of dose prescription, or only as an informative message.
- Alternative to be offered: Information about the dose recommended based on the creatinine clearance of the patient.

To become established, the design and characteristics of these systems can adapt adequately to the prescription systems existing in the centre. The implementation of these computerized systems cannot be conceived as a static system, but as a complex and dynamic system that must be coordinated with the prescription process. The software must fit perfectly within the clinician work flow, it must be intuitive, and maximize time saving by its use, acting on real time.

It is essential to ensure that the "5 rights" or "5 truths" of CDSS are met <sup>49</sup>:

- The right information,
- The right person / professional,
- The right intervention format,
- The right way of communication,
- The right time during the work flow

Special caution is required in order to avoid an excessive issue of alerts in irrelevant clinical situations ("alert fatigue"), because a continuous interruption of the work flow of the prescriber will lead to a higher overall omission of alerts, which could even include those which are considered more important<sup>50,51</sup>.

### 3. Monitoring and follow-up of CDSS functioning

The main objective of CDSS monitoring and follow-up is to ensure the safety of these systems. But monitoring of all aspects associated with alert generation is also essential in order to assess their clinical impact and efficiency. Some of the parameters to be assessed are: the adequate functioning of the tool, its adequacy for the clinical setting of the patient, the acceptance of the alternatives suggested by the system or the time to response<sup>14</sup>.

Table 2 shows a series of variables that can be used as indicators of the adequate functioning of the tool, and that can help to measure the efficiency of these systems:

#### Difficulties in implementation

CDSS design and implementation has not evolved as expected, due to the existence of certain barriers or difficulties:

- **Lack of interoperability and integration between systems**, which interferes with the adequate collection and interpretation of the clinical data to be used. The integration of different systems means that these should work jointly by sharing data, while interoperability allows different systems to interact exchanging data from different sources. Thus, the optimal objective is integration between systems, which is the most difficult to achieve. In some cases, achieving system interoperability will be enough for implementing certain CDSS.
- **Difficulty to manage clinical information** originated in the different databases. This is mainly due to

**Table 2.** Monitoring variables for CDSS evaluation.

	Aspect to be monitored	Measure of alert evaluation	Approximate estimation
Alert adequacy	Generation of the alert at the right time.	Rate of alerts at the adequate time.	Alerts generated at the right time / Total Alerts
	Generation of the alert with the required information and data.	Rate of alerts with the correct information.	Alerts generated at the right time / Total Alerts
	Adequate alternatives suggested.	Rate of alerts with the adequate alternative.	Alerts with the adequate alternative / Total Alerts
Alert acceptance	Omission by the user of the alerts generated	Omission rate	Alerts omitted / Alerts generated
	Clinical relevance of omissions	Rate of omissions with clinical relevance	Alerts omitted with clinical relevance (*) / Total alerts omitted
Time of response	Acceptance by the user of the alert recommendations	Rate of acceptance	Recommendations accepted / Total alerts
	Time of response until achieving the change promoted by the alert	Time since the alert was generated until the response obtained	Time of response – Time of alert generation.

(\*)Alerts omitted with clinical relevance refer to those alerts that, through their omission, have caused an adverse effect or a severe medication error, with clinical consequences for the patient.

the lack of standardization of the terminology used, which will sometimes lead to obtaining data from free text or natural language, hindering the processing of patient information in order to alert adequately.

- Constant **maintenance and update** of information, with changes required according to the use and assessment of alerts.
- The **high cost** of implementation and maintenance.
- **Insufficient evidence available.** Most of the experiences published are based on evaluations of a single centre that has developed and implemented a CDSS internally. Added on to the heterogeneity of the studies in terms of methodology, variables studied, etc., this leads to a situation where the data available are not enough to ensure that the usefulness of these systems can be extrapolated to other centres<sup>52</sup>.
- Likelihood of **causing negative consequences in patient safety.** The evaluation of CDSS implementation has not always demonstrated an improvement in healthcare outcomes. Even though the system has been designed to avoid mistakes, once implemented there can be unexpected consequences during its use, and it could even have a direct effect on patient safety, generating new types of errors<sup>53,54</sup>. A study conducted by Strom *et al.*, where an alert system was implemented to reduce the concomitant administration of warfarin and cotrimoxazole in order to prevent interaction, had to be interrupted prematurely because this intervention led to a delay in the treatment of 4 patients which was considered unacceptable by the evaluating clinicians<sup>55</sup>.
- One of the main causes for the non-desired effects of CDSS is alert omission. There are studies describing omissions in 49 to 96% of cases<sup>17</sup>. The main reasons for the low response by clinicians to automatic warnings is the great number of low-relevance alerts ("alert fatigue") and their poor design. Clinicians tend to dismiss alerts due to their lack of specificity, and because they think that the additional clinical knowledge of the situation within the patient setting is missing<sup>19</sup>.

## Future development of CDSS

In the future, efforts must be directed towards looking for solutions to these barriers that hinder CDSS development.

In this sense, we have new technological advances in health systems, which can help to improve some of the difficulties found (Table 3).

### 1. Interoperability and integration

Interoperability and integration between IT systems has been an obstacle difficult to overcome so far. The exchange of clinical information is basic in order to obtain solid prescription support systems. For this reason, there are world organizations, such as **HL7**, focused on developing global standards in order to facilitate the electronic exchange of information. Over 50 countries participate in this organization; its objective is to provide standards for the exchange of clinical, healthcare, administrative and logistic information between the different health systems<sup>56</sup>. HL7Spain, the organization which represents Spain in the international setting, regulates and adapts world standards to the national setting, and promotes the use of this standardization. Their "Guidelines for Implementation in the Pharmacy" stand out: a data model is described for information exchange between the different systems involved in drug prescription, dispensing and administration, as well as their involvement in a standardization document for the implementation of the electronic prescription<sup>57</sup>.

"The Microsoft Health Common User Interface"(MSCUI)<sup>58</sup> is another recommendation guideline about the normalization of elements in the clinical information systems. These guidelines, developed by Microsoft with collaboration by the Joint Commission, are based on a series of safety principles and recommendations on normalization, so that healthcare professionals can exchange information between the different applications, therefore increasing the efficacy of clinical information and the improvement of patient safety.

**Table 3.** Solutions to reduce the difficulties in CDSS implementation and development

Difficulty / Barrier	Solution	Tools
Lack of adaptation and communication between systems	Interoperability	HL7 (Health Level Seven) Snomed CT Mobile devices
Clinical information management	Smart systems	Ontologies Natural Language Processing (NLP)
Negative consequences on safety / alert fatigue		Monitoring and follow-up of the CDSS function (indicators, evaluation, feedback)
Insufficient evidence available	To make public / share experiences	Publications Work groups

Other strategies to solve the interoperability problem consists in the use of a common terminology in all systems. One example would be **SNOMED CT** (Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms), an international clinical terminology which contains over 300,000 concepts and over 700,000 descriptions organized in hierarchies and associated between them. These concepts feature a number code which allows computerized systems, even if not designed for this aim, to receive and integrate information coming from other sources in an understandable way, taking into account their original meaning, without requiring human intervention. SNOMED CT, developed by the IHTSDO (International Health Terminology Standards Development Organisation)<sup>59</sup>, is being used in over 50 countries all over the world. The IHTSDO also works jointly with the WHO and HL7 in order to code their standards with this terminology<sup>60</sup>. In Spain, SNOMED CT is already being used in many normalization projects for clinical information systems<sup>61,62</sup> and can be used to code the medication available, and thus have a linking code between the different medication databases<sup>63</sup>.

Using these strategies, we can grant CDSS a more effective access to the clinical information with higher quality patient care, and contribute to reduce the costs associated with the implementation.

Smart phones and tablets are getting positioned as new hardware devices that can participate in the clinical care process. These devices provide information in a personalized and immediate manner, offering fast communication between users. During recent years, there has been an increase in the use of applications focused on providing help for clinical care: clinical calculators, guidelines for drug use / information, interactions, diagnosis, etc<sup>64,65</sup>. The connectivity of these applications with clinical data could increase their cost-effectiveness, allowing automatic access to the necessary data and alert systems, and providing an extra bedside point of care. However, a comprehensive regulation and encryption process must be followed, in order to guarantee the security of the data entered, both personal and from patients, and ensuring a secure interface between the different operating systems<sup>66</sup>.

## 2 Smart systems for clinical information management

The complexity of clinical information within the healthcare system, its variability over time, and the high heterogeneity of the data contained, is difficult to formalize and represent in accurate computerized models. However, new smart tools have been recently appeared, which allow to improve the management of this type of data, and design dynamic and continuous systems with the ability to learn from themselves.

**Ontologies** appear as a way to solve this problem<sup>67</sup>; these are structures of knowledge where a set of concepts and the semantic links between them are formally

represented. Ontologies are explicit structures, and represent knowledge in a format that can be read by machines, and that humans are able to understand. The use of ontologies is growing rapidly in the setting of biomedicine, allowing the creation of databases with knowledge and links between biomedical terms that can help to optimize CDSS. There are different examples in clinical practice, such as the support system for antibiotic therapy prescription by Bright *et al.*, which uses an ontology where patient data, sensitivities and resistances are entered, in order to provide the most adequate antibiotic therapy in each case<sup>31</sup>. These are also being used in order to improve the alert systems for pharmacological interactions in polymedicated patients<sup>68</sup>, to create adverse effect databases, or even to create tools for medication conciliation<sup>69,70</sup>. These tools provide an improvement in the use of computer systems and databases, in order to have more robust and better linked information, and provide more reliable data in the patient care process.

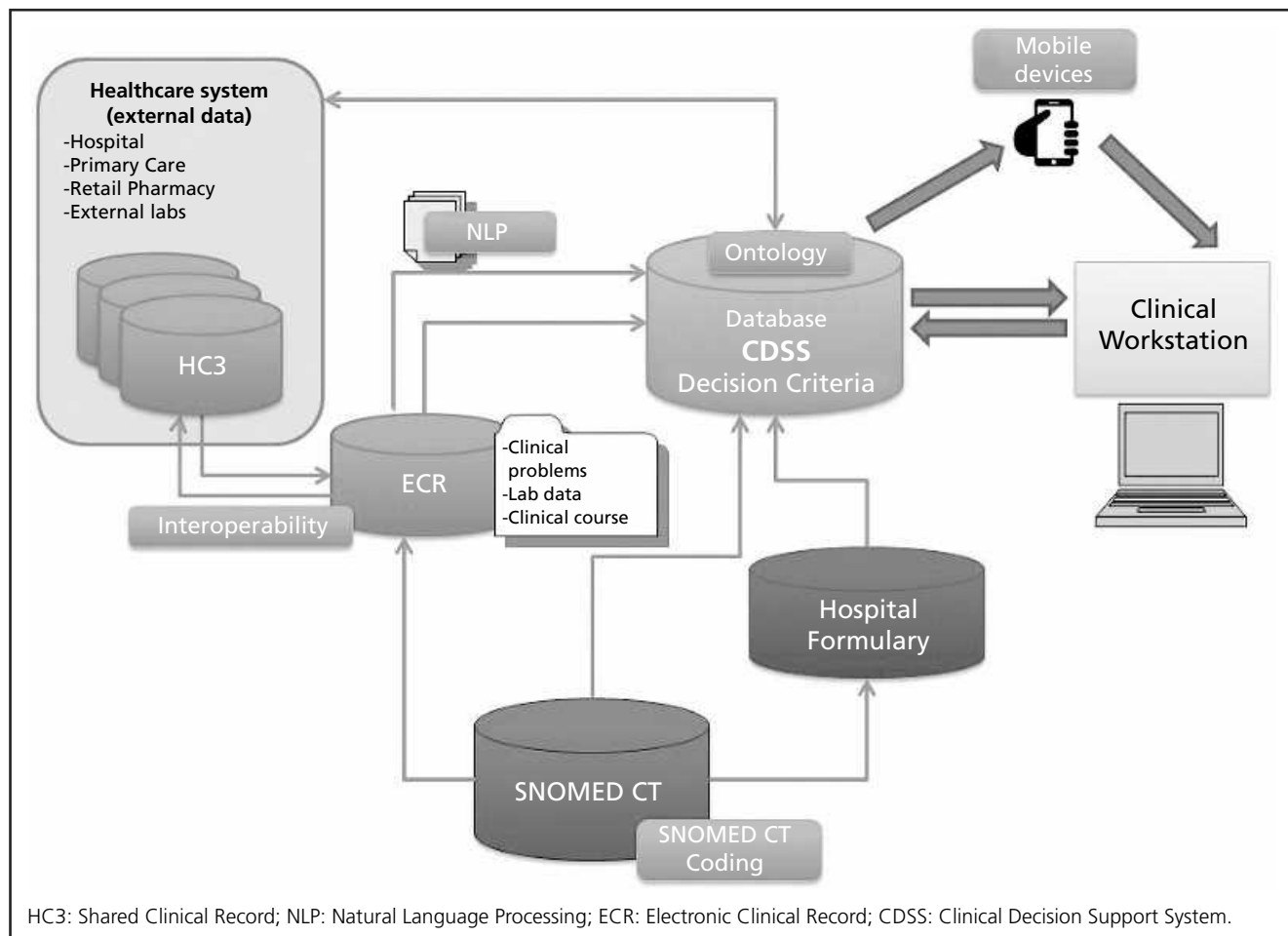
Another tool which can be useful for obtaining the clinical information necessary for the use of CDSS is the **Natural Language Processing (NLP)**. Many of the data included in clinical records are expressed through text editors and not coded; therefore, it is difficult for our currently available CDSS to incorporate the information included. NLP tools allow to extract automatically the information elements from sources that are not designed for computer extraction, structuring them in a codified manner, and understandable for computer systems. With promising results, these tools have started to be used to prepare databases of medications linked with their indications, based on different information sources<sup>71,72</sup>. The association between patient health problems and the drugs in the electronic clinical record can be used to improve the quality of information and reduce the medication errors associated with the indication of these drugs. These tools could be used to make CDSS more specific at the time of alert, because they would be able to obtain the clinical information required to ensure the adequate use of a drug.

The incorporation of these new computer applications can allow us to create more robust systems that will help us to monitor patient clinical parameters, with the necessary information, alerting only in those cases in which patient safety can be at risk, providing treatment as individualized as possible, and avoiding alert fatigue. Besides, those smart systems that incorporate information automatically will allow a more efficient maintenance, with lower need for updates, and a reduction in information errors. Figure 3 shows an example of the interrelation between the different prescription support tools available, and the clinical workstation.

## 3. Creating awareness about CDSS

The **publication** of the follow-up and evaluation outcomes of the functioning of these tools can help to





**Figure 3.** Integration of the different prescription support tools.

optimize their implementation. Making these outcomes public, both among the users of the tool as well as for general scientific knowledge, is essential in order to promote and improve the development of these systems. Scientific societies and **work groups** specialized in new technologies will have a critical role in this transmission of knowledge.

## Conclusions

The experience published so far supports the use of CDSS as competent tools in the setting of patient safety. However, in order to obtain an efficient implementation of these systems, it will be essential to focus all efforts in overcoming the barriers that hinder their widespread use, to share the knowledge and experiences conducted in different centres, and to conduct studies that evaluate the effect of CDSS on clinical outcomes, workload and process efficiency, satisfaction of patient and users.

The design of CDSS must be adapted to the context and setting where they will be used. It is essential to take into account the workflow of professionals, and avoid alert fatigue. The adequate monitoring of the entire pro-

cess, evaluating variables of use and response, can help to enhance the implementation, with a high level of adherence to recommendations.

The incorporation of new technologies and smart systems will provide more reliable and concise information, which can increase the efficacy of these tools. Different CDSS have been currently developed, but there is a great heterogeneity among them. Once the problem of interoperability between systems has been solved, and making the most of the common exportability patterns, we must be able to use and evaluate CDSS at a multicentre level, thus making these evaluation studies more robust, and with the potential to be extrapolated to other centres.

The creation of a multidisciplinary group within the healthcare institutions and centres is an essential element in order to address the implementation of these new technologies. The pharmacist must play a leading outstanding role in the process of CDSS development and implementation. Their knowledge about drugs and their use, and the fact that the pharmacist leads the safety programs for medication use and, on many occasions, the management of the quality systems of the

hospital, provide them with the knowledge required to be the leader in this new line of work.

## Funding

Article without funding.

## Conflict of interests

The authors declare not having any conflict of interests in terms of writing this article.

## Acknowledgements

We are sincerely grateful for the collaboration by the TECNO Work Group in the preparation of this article, for all their comments and contributions.

## Bibliography

- Aspden P, Corrigan JM, Wolcott J, Erickson SM, editors. Patient safety: achieving a new standard for care. Institute of Medicine. National Academy Press (Washington DC); 2004.
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization [internet]. National patient safety goals. [acceso 12 septiembre 2014] Disponible en: [http://www.jointcommission.org/standards\_information/npsgs.aspx./]
- National Patients Safety Foundation [internet]. [acceso 14 septiembre 2014]. Disponible en [http://www.npsf.org].
- American Medical Informatics Association [internet] [acceso 14 septiembre 2014] Disponible en: [http://www.amia.org].
- National Quality Forum [internet]. [acceso 14 septiembre 2014] Disponible en: [http://www.nfq.org].
- Healthcare Information and Management Systems Society [internet] [acceso 14 septiembre 2014] Disponible en: [www.himss.org].
- Plan Nacional de Calidad. Ministerio de Sanidad y Política Social. [internet]. [acceso 13 enero 2009]. Disponible en: [http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/tic00.htm]
- Bermejo Vicedo T, Perez Menendez Conde C, Alvarez A, Condina C, TECNO G. *et al.* The application of new technologies to hospital pharmacy in Spain. *Farm Hosp.* 2007;31(1):17-22.
- Bermejo Vicedo T, TECNO G. Role of the hospital pharmacist in new health care technologies. *Farm Hosp. Spain*; 2010;34(2):56-8.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, *et al.* The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA*; 1997;277(4):307-11.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, *et al.* Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *ADE Prevention Study Group. JAMA*; 1995;274(1):29-34.
- Bobb A, Gleason K, Husch M, Feinglass J, Yarnold PR, Noskin GA. The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med*; 2004;164(7):785-92.
- Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-López P, Limón-Ramírez R, Terol-García E. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(12):1022-9.
- McCoy AB, Waitman LR, Lewis JB, Wright J a, Choma DP, Miller R a, *et al.* A framework for evaluating the appropriateness of clinical decision support alerts and responses. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(3):346-52.
- Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003;163(12):1409-16.
- Agrawal A. Medication errors: prevention using information technology systems. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):681-6.
- Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux RR, *et al.* Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):29-43.
- Chaffee BW, Zimmerman CR. Developing and implementing clinical decision support for use in a computerized prescriber-order-entry system. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(5):391-400.
- Tamblyn R, Huang A, Taylor L, Kawasumi Y, Bartlett G, Grad R, *et al.* A randomized trial of the effectiveness of on-demand versus computer-triggered drug decision support in primary care. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15(4):430-8.
- Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, *et al.* Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc*. 2007;14(1):29-40.
- Siska MH, Tribble DA. Opportunities and challenges related to technology in supporting optimal pharmacy practice models in hospitals and health systems. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(12):1116-26.
- Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(1):66-71.
- Otero-Lopez MJ, Dominguez Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: Una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000;24(4):258-66.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Horn SD, Bass SB, Burke JP. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 1994;28(4):523-7.
- Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2526-34.
- Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, Phansalkar S, Stanton W, Bates DW, *et al.* What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior? *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16(4):531-8.
- Durieux P, Trinquart L, Colombet I, Nies J, Walton R, Rajeswaran A, *et al.* Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3)(3):CD002894.
- Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, *et al.* Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA*. 2005;293(10):1223-38.
- Field TS, Rochon P, Lee M, Gavendo L, Baril JL, Gurwitz JH. Computerized clinical decision support during medication ordering for long-term care residents with renal insufficiency. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16(4):480-5.
- Galanter WL, Thambi M, Rosencranz H, Shah B, Falck S, Lin FJ, *et al.* Effects of clinical decision support on venous thromboembolism risk assessment, prophylaxis, and prevention at a university teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(15):1265-73.
- Bright TJ, Yoko Furuya E, Kuperman GJ, Cimino JJ, Bakken S. Development and evaluation of an ontology for guiding appropriate antibiotic prescribing. *J Biomed Inform*. 2012;45(1):120-8.
- Van der Linden CMJ, Jansen PAF, van Marum RJ, Grouls RJE, Egberts TCG, Korsten EHM. An electronic system to document reasons for medication discontinuation and to flag unwanted re-prescriptions in geriatric patients. *Drugs Aging*. 2012;29(12):957-62.
- Upperman JS, Staley P, Friend K, Neches W, Kazimer D, Benes J, *et al.* The impact of hospitalwide computerized physician order entry on medical errors in a pediatric hospital. *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):57-9.
- Colpaert K, Claus B, Somers A, Vandewoude K, Robays H, Decruyenaere J. Impact of computerized physician order entry on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003;163(12):1409-16.

- dication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. *Crit Care*. 2006;10(1):R21.
35. Clyne B, Bradley MC, Hughes C, Fahey T, Lapane KL. Electronic prescribing and other forms of technology to reduce inappropriate medication use and polypharmacy in older people: a review of current evidence. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):301–22.
  36. Bell GC, Crews KR, Wilkinson MR, Haidar CE, Hicks JK, Baker DK, et al. Development and use of active clinical decision support for preemptive pharmacogenomics. *J Am Med Inform Assoc*. 2014;21(e1):e93–9.
  37. Ozdas A, Miller RA. Care provider order entry (CPOE): a perspective on factors leading to success or to failure. *Yearb Med Inform*. 2007;128–37.
  38. Sittig DF, Wright A, Osheroff JA, Middleton B, Teich JM, Ash JS, et al. Grand challenges in clinical decision support. *J Biomed Inform*. 2008;41(2):387–92.
  39. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo Tecno. [Internet] [acceso 10 marzo 2015] Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/tecono/index.php]
  40. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo 2020. [Internet] [acceso 10 marzo 2015] Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020]
  41. Líneas estratégicas y objetivos 2020. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo 2020. [internet] [acceso 10 marzo 2015] Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/sefh/images/stories/documentos/archivos/objetivos\_lineas\_estrategicas.pdf]
  42. HIGEA CDS. [internet] [acceso 20 abril 2016]. Disponible en: [http://static.athento.com/site\_media/descargas/Product\_Sheet\_Gestion\_de\_alertas\_Sanitarias\_HIGEA.pdf]
  43. CheckTheMeds. [internet] [acceso 20 abril 2016]. Disponible en: [https://www.checkthemed.com/]
  44. Alto Medicamentos. [Internet] [acceso 20 abril 2016]. Disponible en [https://www.altomedicamentos.es/]
  45. Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L, et al. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Inform Assoc*. 2003;10(6):523–30.
  46. Wright A, Sittig DF, Ash JS, Sharma S, Pang JE, Middleton B. Clinical decision support capabilities of commercially-available clinical information systems. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16(5):637–44.
  47. Wright A, Goldberg H, Hongsermeier T, Middleton B. A description and functional taxonomy of rule-based decision support content at a large integrated delivery network. *J Am Med Inform Assoc*. 2007;14(4):489–96.
  48. Valls Montal C, Solà Bonada N, Basagaña Colomer G, Gómez Martí P, Caro Gómez S, Codina Jané C. Implantación de un sistema de ayuda a la prescripción para el ajuste posológico de fármacos en insuficiencia renal. Libro de Comunicaciones. p. 110. 57 congreso Nacional SEFH. 2-5 oct 2012. Bilbao. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf]
  49. Osheroff JA. Improving medication use and outcomes with clinical decision support: a step-by-step guide. The Healthcare Information and Management Systems Society, editor. Chicago, IL. 2009. p. 60.
  50. Judge J, Field TS, DeFlorio M, Laprino J, Auger J, Rochon P, et al. Prescribers' responses to alerts during medication ordering in the long term care setting. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(4):385–90.
  51. Van der Sijts H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(10):941–7.
  52. Chaudhry B, Wang J, Wu S, Maglione M, Mojica W, Roth E, et al. Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):742–52.
  53. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA*. 2005;293(10):1197–203.
  54. Ash JS, Berg M, Coiera E. Some unintended consequences of information technology in health care: the nature of patient care information system-related errors. *J Am Med Inform Assoc*. 2004;11(2):104–12.
  55. Strom BL, Schinnar R, Abera F, Bilker W, Hennessy S, Leonard CE, et al. Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2010;170(17):1578–83.
  56. HL7 Spain [Internet][acceso 15 febrero 2014]. Disponible en: [http://hl7spain.org/]
  57. HL7Spain Subcomité Técnico Farmacia. Guía de Implementación Farmacia.[internet] 2007.[acceso 23 febrero 2014]. Disponible en: [http://www.hl7spain.org/guias-implementacion.html]
  58. The Microsoft Health Common User Interface [Internet]. [acceso 18 abril 2016] Disponible en: [http://www.mscai.net/]
  59. International Health Terminology Standards Development Organization [Internet]. 2007 [acceso 23 febrero 2014]. Disponible en: [http://www.ihtsdo.org]
  60. Cooperation with other Standards Organizations. IHTSDO [internet].2007 [acceso 24 marzo 2014]. Disponible en: [http://ihtsdo.org/fileadmin/user\_upload/Docs\_01/Publications/SNOMED\_CT/SnomedCt\_Cooperation\_20140219.pdf ]
  61. MSSSI. Historia Clínica Digital del SNS, área de recursos semánticos. Qué es SnomedCT [Internet].[acceso 17 marzo 2014] Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/hcdsns/areaRecursosSem/snomed-ct/preguntas.htm#p11]
  62. Jiang G, Solbrig HR, Chute CG. ADEpedia: a scalable and standardized knowledge base of Adverse Drug Events using semantic web technology. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011;2011:607–16.
  63. Farfán Sedano FJ, Terrón Cuadrado M, García Rebolledo EM, Castellanos Clemente Y, Serrano Balazote P, Gómez Delgado A. Implementation of SNOMED CT to the medicines database of a general hospital. *Stud Health Technol Inform*. 2009;148:123–30.
  64. Aungst TD. Medical applications for pharmacists using mobile devices. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7-8):1088–95.
  65. Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M. Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis. *J Med Internet Res*. 2013;15(6):e120.
  66. Boulos MNK, Brewer AC, Karimkhani C, Buller DB, Dellavalle RP. Mobile medical and health apps: state of the art, concerns, regulatory control and certification. *Online J Public Health Inform*. 2014;5(3):229.
  67. Whetzel PL. NCBO Technology: Powering semantically aware applications. *J Biomed Semantics*. 2013;4 Suppl 1:S8.
  68. Grando A, Farrish S, Boyd C, Boxwala A. Ontological approach for safe and effective polypharmacy prescription. *AMIA Annu Symp Proc*. 2012;2012:291–300.
  69. Markowitz E, Bernstam E V, Herskovic J, Zhang J, Shneiderman B, Plaisant C, et al. Medication Reconciliation: Work Domain Ontology, prototype development, and a predictive model. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011 Jan;2011:878–87.
  70. Jiang G, Wang L, Liu H, Solbrig HR, Chute CG. Building a knowledge base of severe adverse drug events based on AERS reporting data using semantic web technologies. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:496–500.
  71. Wei W-Q, Cronin RM, Xu H, Lasko TA, Bastarache L, Denny JC. Development of an ensemble resource linking Medications to their Indications (MEDI). *AMIA Summits Transl Sci Proc*. 2013;2013:172.
  72. Fung KW, Jao CS, Demner-Fushman D. Extracting drug indication information from structured product labels using natural language processing. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20(3):482–8.

## Introducción

En las últimas décadas se ha producido un importante avance en el desarrollo de tecnologías aplicadas al ámbito sanitario. Diversas organizaciones internacionales y nacionales, como el Institute of Medicine<sup>1</sup>, Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations<sup>2</sup>, National Patient Safety Foundation<sup>3</sup>, American Medical Informatics Association<sup>4</sup>, National Quality Forum<sup>5</sup>, Healthcare Information and Management Systems Society<sup>6</sup> o el Ministerio de Sanidad y Política Social<sup>7</sup>, abogan por que las organizaciones sanitarias dispongan de sistemas de información que mejoren la calidad, la seguridad y el coste-efectividad en el cuidado del paciente.

La prescripción electrónica asistida (PEA), los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos (SAD), la historia clínica electrónica (HCE) y los registros electrónicos en la administración de medicamentos son claros ejemplos de cómo las tecnologías se van incorporando en el proceso asistencial incrementando la calidad, seguridad y eficiencia de cada etapa asistencial<sup>8,9</sup>. El 50% de los acontecimientos adversos relacionados con errores de medicación son evitables y la implantación de estas tecnologías pueden ayudar a disminuirlos<sup>10-12</sup>. En nuestro país, el estudio ENEAS demostró que un 42,8% de los eventos adversos eran evitables, y que más de un tercio de estos eventos adversos estaban relacionados con la medicación<sup>13</sup>.

Muchos sistemas de HCE y PEA incorporan además sistemas de soporte a la decisión clínica (SSDC)<sup>14</sup>. Estos SSDC son herramientas informáticas diseñadas para ayudar a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas, con la finalidad de mejorar la atención a los pacientes. Pueden incorporarse en cualquiera de las etapas del proceso de atención sanitaria, como el diagnóstico, el tratamiento o la prevención, así como a cualquier profesional del equipo asistencial. No obstante, en el campo de la utilización del medicamento y en concreto en la etapa de prescripción farmacológica, es donde más han evolucionado.

El objetivo de este artículo es describir las características de los SSDC y las recomendaciones para su diseño, implantación y seguimiento.

## Definición y características de los SSDC

Los SSDC son un grupo de herramientas informatizadas que integran información sobre medicamentos y datos relacionados con los procesos clínicos de los pacientes<sup>15,16</sup>. Estos sistemas combinan de manera inteligente el conocimiento clínico y la información de los pacientes, presentando recomendaciones al profesional adecuado, en el momento preciso, y ofreciendo alternativas relacionadas específicamente con las características del paciente<sup>17</sup>.

El diseño de estos sistemas, se basa en la combinación de los datos clínicos incluidos en la HCE de los pacientes, con la información disponible sobre la utilización de un medicamento. Mediante criterios de decisión, estructurados dentro del sistema informático, éste activa los procesos de alerta en los casos en que la utilización de un medicamento requiere una acción determinada según las características clínicas del paciente. Estos sistemas pueden dirigirse a todas las fases del proceso de utilización de los medicamentos: prescripción, validación, administración, seguimiento, etc., aunque son más efectivas en las fases tempranas del mismo, como es la prescripción<sup>11</sup>.

Existen diferentes formas de clasificar los SSDC (Tabla 1):

En función de la configuración, diseño y/o funcionamiento, los sistemas de apoyo a la prescripción se pueden clasificar en pasivos o activos<sup>18</sup>. Los primeros son de selección voluntaria, donde el usuario debe seleccionar la visualización de la información de forma proactiva en el sistema, mientras que en los activos se dispara un aviso de forma automática frente a unas determinadas condiciones. Estos son los que han demostrado tener un mayor impacto en la detección de problemas relacionados con la medicación<sup>19</sup>. Por otra parte estos procesos de alerta pueden tener solo carácter informativo o promover la interrupción de la acción. Estos últimos están destinados a interrumpir el proceso que se está desarrollando, permitiendo al médico finalizar o no la prescripción en función del grado de importancia de la recomendación. Kupperman GJ et al, definieron dos tipos de SSDC. Los SSDC básicos, en los que se generan alertas sobre alergias, interacciones entre fármacos, dosis máximas o mínimas, o duplicidades farmacológicas, y los SSDC avanzados que contienen datos de los pacientes (parámetros de laboratorio, situaciones clínicas, etc.), guías de práctica clínica estructuradas, protocolos y que permiten selección y dosificación de fármacos según comorbilidades. Además facilitan la conciliación entre niveles asistenciales y la detección automática de eventos adversos basados en síntomas, datos de laboratorio, resultados diagnósticos y anotaciones sobre el paciente<sup>20,21</sup>. Los sistemas avanzados emiten una mayor proporción de alertas clínicamente relevantes que los sistemas básicos<sup>22</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación de los SSDC atendiendo a diferentes aspectos

Tipo de clasificación	SSDC
Clasificación según la fase de atención a la que están dirigidos	Prescripción Validación Administración
Clasificación según la actuación de la alerta en el proceso	Pasivo Activo
Clasificación según la Interrupción del proceso	Interruptivos No interruptivos

## Impacto de los SSDC en la seguridad del paciente

La posibilidad de integrar guías de práctica clínica, alertas que indiquen cambios de dosis o sugerencias de pautas más adecuadas en función del estado del paciente, puede llevar a la prevención de errores de medicación y a un aumento en la eficiencia de los tratamientos<sup>20, 23</sup>. Uno de los primeros estudios que demostró la prevención de acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos con un programa de alertas informatizado fue desarrollado por Evans et al<sup>24</sup>. En él, se encontró una reducción significativa de reacciones adversas gracias a la generación de alertas sobre alergias a los fármacos durante su prescripción. En otros estudios más recientes se describen sistemas que han sido perfeccionados con los que se ha observado una disminución en los errores de medicación<sup>25</sup>, mejora en la adecuación de la prescripción a las condiciones clínicas de los pacientes<sup>26</sup>, disminución de errores en la dosificación de fármacos<sup>27</sup> e incluso disminución de la estancia hospitalaria<sup>28</sup>. Estudios más específicos muestran cómo la implantación de sistemas de soporte a la decisión clínica puede evitar que el paciente reciba una dosis de un fármaco contraindicada según su función renal<sup>29</sup>; permitir que los pacientes reciban el tratamiento adecuado para la profilaxis del tromboembolismo venoso con heparina<sup>30</sup>, o que se seleccionen los antibióticos en función de las sensibilidades y resistencias bacterianas<sup>31</sup>. Estos sistemas también pueden diseñarse para focalizar la atención en poblaciones de mayor riesgo, como pueden ser los pacientes ancianos<sup>32</sup>, pediátricos<sup>33</sup>, pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos<sup>34</sup> o pacientes polimedcados en los que la probabilidad de errores de medicación es mayor<sup>35</sup>.

Durante los últimos años, en estos sistemas, se está incorporando la farmacogenética para incrementar la seguridad en el proceso de prescripción de fármacos de alto riesgo<sup>36</sup>.

## Diseño e implantación de SSDC

La implantación de estos sistemas se inició hace más de 20 años, siendo en Estados Unidos donde más se han desarrollado<sup>37</sup>. Aunque su implantación se propuso como una meta a alcanzar rápidamente, impulsada por las autoridades sanitarias de EEUU, su progreso ha seguido un ritmo lento, debido en parte a la complejidad de su desarrollo<sup>16, 38</sup>. Actualmente, en muchos países se están promoviendo iniciativas para abordar este reto.

En España, la experiencia publicada en la implantación de estos sistemas es menor que en otros países, por ello varios grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) están realizando esfuerzos para incrementar su desarrollo<sup>39, 40</sup>.

De hecho uno de los objetivos de las líneas estratégicas del Grupo 2020 de la SEFH, es que el 80% de los hospitales disponga de un sistema de prescripción electrónica asistida, conectado y/o integrado en la historia clínica, que incluya bases de datos de información de medicamentos para la toma de decisiones clínicas. Según los resultados de la encuesta inicial realizada por este grupo en el año 2010, solamente disponían parcialmente de esta tecnología un 5, 4% de los hospitales encuestados<sup>41</sup>.

Durante los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas de soporte a la prescripción y validación farmacéutica en hospitales de nuestro país como son el sistema "HIGEA", implantado en el Hospital Gregorio Marañón (Madrid-España)<sup>42</sup>, o los aplicativos "Check-TheMeds"<sup>43</sup> o "AltoMedicamentos"<sup>44</sup> disponibles en diferentes hospitales de España, como el hospital Ramón y Cajal de Madrid o el hospital Nacional de Paraplégicos, respectivamente.

## Claves para el diseño y la implantación de los SSDC

En el diseño e implementación de los SSDC deben considerarse 3 etapas, que se resumen a continuación en la figura 1:

### 1. Constituir un equipo de trabajo pluridisciplinar

La creación de un equipo de trabajo multidisciplinar integrado por diferentes profesionales es imprescindible para el diseño, implantación, mantenimiento y seguimiento de los SSDC. Es importante que este equipo esté formado tanto por los profesionales informáticos que participan en el diseño/creación de estas herramientas, como por los usuarios que las utilizan (médicos, farmacéuticos y el resto de personal sanitario implicado) y que pueden indicar las necesidades a desarrollar. El mantenimiento de las bases de datos que respaldan el sistema debe ser continuo, y la información y las alertas en el sistema deben estar consensuadas por todos los miembros de este equipo<sup>38, 45</sup>.

Este equipo de trabajo ha de estar liderado por el farmacéutico. Sus conocimientos técnicos en sistemas de información aplicados al proceso de utilización de medicamentos y su participación activa con otros profesionales sanitarios y no sanitarios en este contexto, es clave para realizar la selección más adecuada de las tecnologías, estimando el valor y contribución de cada una de ellas en la mejora del proceso de atención sanitaria. El farmacéutico tiene una posición privilegiada para abordar la selección y evaluación de los sistemas que más se ajustan a cada situación, formar parte de los grupos de trabajo de diseño e implantación, ser el interlocutor entre usuarios, diseñadores, programadores y evaluar los resultados de la implantación y el efecto sobre la atención que pueden aportar estos sistemas<sup>9</sup>.

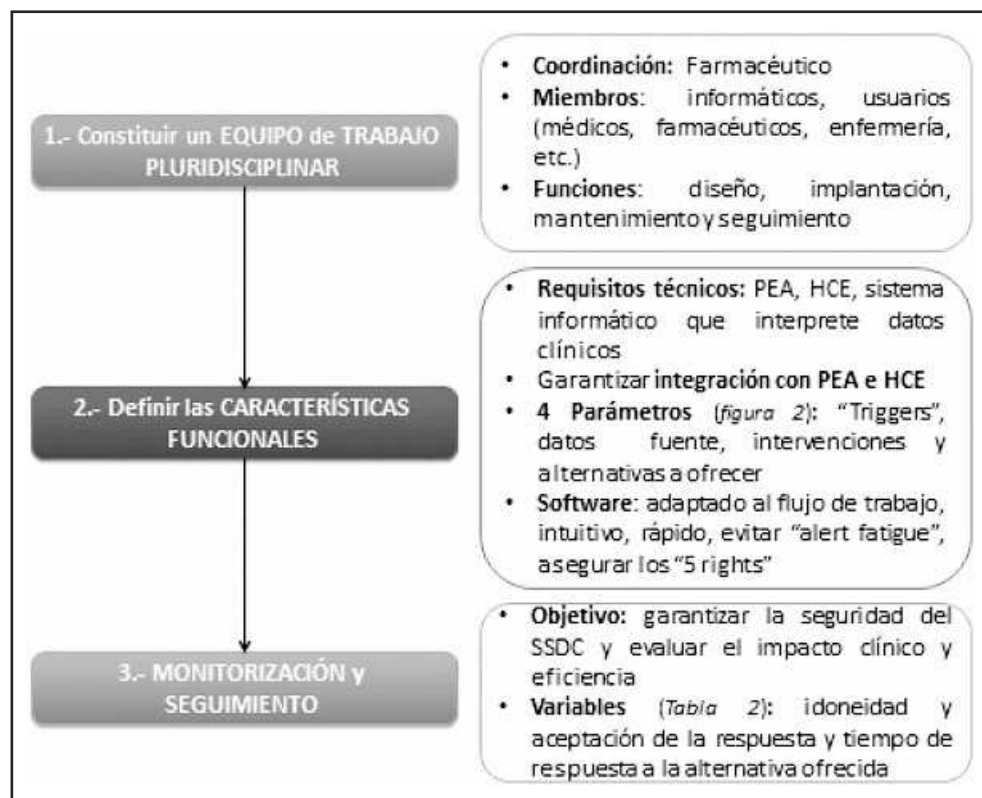


Figura 1. Esquema para el diseño e implantación de un SSDC.

## 2. Definir las características funcionales

Para poder diseñar e implantar un SSDC es necesario disponer de los siguientes requisitos:

- Prescripción Electrónica Asistida.
- Historia Clínica informatizada.
- Sistema informático capaz de reconocer/interpretar los datos clínicos necesarios para crear los criterios de decisión.

Una vez asegurados estos requisitos, el diseño de los SSDC debe contemplar fundamentalmente 4 parámetros: los datos fuente, los "triggers" o parámetros de

alerta, las intervenciones y las alternativas a ofrecer<sup>46, 47</sup> (Figura 2).

A modo de ejemplo, los elementos necesarios para implantar un SSDC sobre la dosificación de fármacos en insuficiencia renal, serían<sup>48</sup>:

- **Datos fuente:** medicamentos que deben ajustarse por función renal, el valor del aclaramiento de creatinina a partir del cual debe ajustarse la dosis de fármaco y la dosis recomendada del fármaco cuando la función renal está alterada.
- **Trigger o parámetro de alerta:** valor del aclaramiento de creatinina disponible en la analítica más reciente,

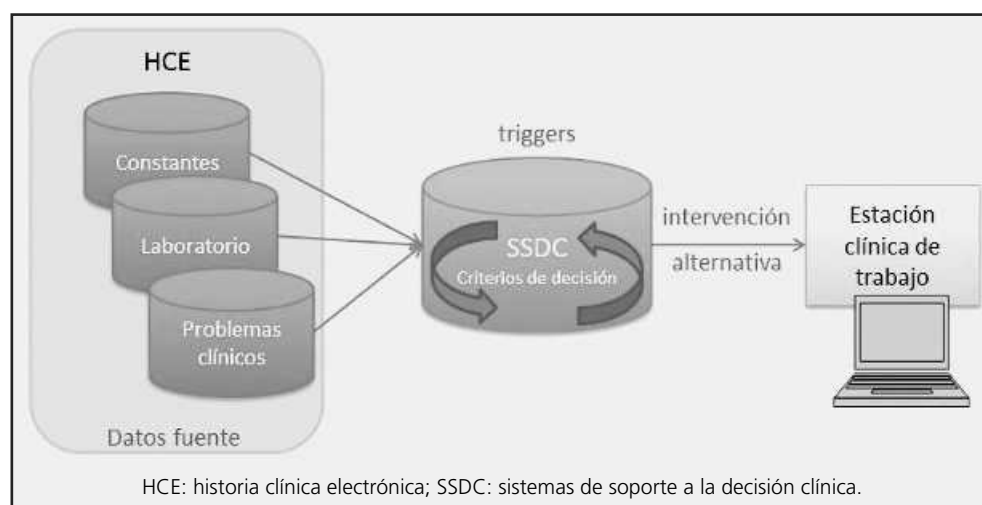


Figura 2. Esquema funcional básico SSDC.

correspondiente al episodio de ingreso/atención del paciente.

- Intervención: señal de alerta de que se ha prescrito un fármaco que requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. El método y momento de la intervención es variable y modificable, pudiendo alertar en el momento de selección del fármaco, en el momento de prescribir la dosis o solamente como mensaje informativo.
- Alternativa a ofrecer: informar de la dosis recomendada en función del aclaramiento de creatinina del paciente.

Para que su uso se consolide, el diseño y las características de estos sistemas deben adaptarse de forma adecuada a los sistemas de prescripción existentes en el centro. La implantación de estos sistemas informáticos no puede concebirse como un sistema estático, sino como un sistema complejo y dinámico que debe coordinarse con el proceso de prescripción. El software debe encajar perfectamente dentro del flujo de trabajo del clínico, ser intuitivo y maximizar el ahorro de tiempo en su uso, actuando en tiempo real.

Es imprescindible que el SSDC asegure que se cumplan los "5 rights" o "5 verdades" de los SSDC<sup>49</sup>:

- Información correcta-
- Persona/profesional correcto.
- Formato de la intervención correcto.
- Vía de comunicación correcta.
- Momento correcto en el flujo de trabajo.

Debe tenerse especial precaución en evitar la emisión excesiva de alertas en situaciones clínicas irrelevantes ("alert fatigue" o "fatiga de alertas"), ya que la interrupción continua del flujo de trabajo del prescriptor condu-

ce a una mayor omisión global de las alertas, omitiendo incluso aquellas consideradas más importantes<sup>50, 51</sup>.

### 3. Monitorización y seguimiento del funcionamiento de los SSDC

El objetivo principal de realizar una monitorización y seguimiento de los SSDC es garantizar la seguridad de estos sistemas. Pero además, la monitorización de todos los aspectos relacionados con la generación de las alertas es esencial para poder evaluar su impacto clínico y su eficiencia. Entre los parámetros a evaluar se encuentra el correcto funcionamiento de la herramienta, la idoneidad en el contexto clínico del paciente, la aceptación de las alternativas propuestas por el sistema o tiempo de respuesta<sup>14</sup>.

En la tabla 2 se presentan una serie de variables que pueden utilizarse como indicadores del correcto funcionamiento de la herramienta y que pueden ayudar a medir la eficiencia de estos sistemas:

#### Dificultades en la implantación

El diseño e implantación de los SSDC no han evolucionado de la forma esperada debido a la existencia de ciertas barreras o dificultades:

- La **falta de interoperabilidad e integración entre sistemas**, que interfiere en la correcta obtención e interpretación de los datos clínicos para poder ser utilizados. La integración de diferentes sistemas implica que estos trabajen conjuntamente compartiendo los datos, mientras que la interoperabilidad permite que diferentes sistemas interactúen intercambiando datos de diferentes fuentes. De esta manera, el objetivo óptimo es la integración entre sistemas, siendo el más

**Tabla 2.** Variables de monitorización para la evaluación de SSDC

	Aspecto a monitorizar	Medida de evaluación de la alerta	Aproximación de cálculo
Idoneidad de la alerta	Generación de la alerta en el momento necesario.	Tasa de alertas en el momento correcto.	Alertas generadas en el tiempo correcto / Total Alertas
	Generación de la alerta con la información y datos necesarios.	Tasa de alertas con información correcta	Alertas con información correcta / Total alertas
	Alternativas propuestas adecuadas.	Tasa de alertas con alternativa adecuada	Alertas con alternativa adecuada / Total alertas
Aceptación de la alertas	Omisión de las alertas generadas, por parte del usuario	Tasa de omisión	Alertas omitidas / Alertas generadas
	Relevancia clínica de las omisiones	Tasa de omisiones con relevancia clínica	Alertas omitidas con relevancia clínica(*) / Total alertas omitidas
	Aceptación de las recomendaciones de la alerta por parte del usuario	Tasa de aceptación	Recomendaciones aceptadas / Total alertas
Tiempo de respuesta	Tiempo de respuesta hasta la consecución del cambio promovido por la alerta	Tiempo desde que se genera la alerta hasta la respuesta obtenida	Tiempo respuesta – Tiempo generación alerta.

(\*)Alertas omitidas con relevancia clínica, se entienden aquellas alertas que, por ser omitidas, han causado un efecto adverso o un error de medicación grave con consecuencias clínicas para el paciente.

difícil de conseguir. En algunos casos, conseguir la interoperabilidad de los sistemas es suficiente para la implantación de ciertos SSDC.

- **Dificultad para gestionar la información clínica** procedente de las distintas bases de datos. Esto se debe principalmente a la falta de estandarización de la terminología utilizada, que conlleva, en ocasiones, a la obtención de datos desde texto libre o lenguaje natural dificultando el procesamiento de la información de los pacientes para alertar de forma adecuada.
- El **mantenimiento y actualización** constante de la información, con cambios requeridos según la utilización y evaluación de las alertas.
- El **coste elevado** de implantación y mantenimiento.
- **Evidencia disponible insuficiente.** La mayor parte de las experiencias publicadas se basan en evaluaciones de un único centro que ha desarrollado e implantado internamente un SSDC. Esto, unido a la heterogeneidad de los estudios en cuanto a metodología, variables estudiadas, etc., hace que los datos disponibles no sean suficientes para asegurar que la utilidad de estos sistemas sea extrapolable a otros centros<sup>52</sup>.
- Posibilidad de **provocar consecuencias negativas en la seguridad** de los pacientes. La evaluación de la implantación de los SSDC no siempre ha demostrado una mejora en los resultados en salud. Aunque el sistema está diseñado para evitar errores, una vez implantado, puede inducir consecuencias inesperadas durante su utilización, e incluso afectar directamente a la seguridad de los pacientes, generando nuevos tipos de errores<sup>53, 54</sup>. Un estudio realizado por Strom et al., en el que se implantó un sistema de alertas para reducir la administración concomitante de warfarina junto a cotrimoxazol y evitar así la interacción, tuvo que ser suspendido prematuramente porque esta intervención provocó una demora en el tratamiento de 4 pacientes que fue considerada inaceptable por los clínicos evaluadores<sup>55</sup>.
- Una de las causas principales de los efectos no deseados de los SSDC es la omisión de las alertas. Existen estudios que describen omisiones de entre un 49-

96% de los casos<sup>17</sup>. Las principales razones por las que hay una baja respuesta por parte de los clínicos a las alertas automáticas son la gran cantidad de alertas de baja relevancia ("fatiga de alertas") y el diseño pobre de las mismas. Los clínicos tienden a obviar las alertas por la falta de especificidad de las mismas y porque creen que falta el conocimiento clínico adicional de la situación clínica dentro del contexto del paciente<sup>19</sup>.

### Futuro del desarrollo de los SSDC

En el futuro, los esfuerzos deben ir encaminados a buscar soluciones a estas barreras que dificultan el desarrollo de los SSDC.

En este sentido, actualmente se dispone de nuevos avances tecnológicos en sistemas de salud, que pueden ayudar a mejorar algunas de las dificultades encontradas y que resumen en la tabla 3.

#### 1. Interoperabilidad e integración

Un obstáculo hasta ahora difícil de superar es la interoperabilidad e integración entre sistemas informáticos. El intercambio de información clínica es básico para obtener unos sistemas sólidos de ayuda a la prescripción. Por este motivo existen organizaciones mundiales, como **HL7**, centradas en desarrollar estándares globales para facilitar el intercambio electrónico de información. Esta organización, que cuenta con la participación de más de 50 países, tiene como objetivo proveer estándares para el intercambio de información clínica, asistencial, administrativa y logística entre los diferentes sistemas de salud<sup>56</sup>. HL7Spain, la organización que representa nuestro país en el ámbito internacional, regula y adapta los estándares mundiales al ámbito nacional y promueve el uso de esta estandarización. Entre los trabajos realizados destacan la "Guía de Implementación en Farmacia", donde se detalla un modelo de datos para el intercambio de información entre los distintos sistemas implicados en la prescripción, dispensación y administración de los fár-

**Tabla 3.** Soluciones para disminuir las dificultades de la implantación y desarrollo de los SSDC

Dificultad/Barrera	Solución	Herramientas
Falta de adaptación y comunicación entre sistemas	Interoperabilidad	HL7 (Health Level Seven)
		Snomed CT
		Dispositivos móviles
Gestión de la información clínica	Sistemas inteligentes	Ontologías
		Procesamiento de Lenguaje Natural (PLN)
Consecuencias negativas en la seguridad/fatiga de alertas		Monitorización y seguimiento del funcionamiento de los SSDC (indicadores, evaluación, feedback)
Evidencia disponible insuficiente	Difundir/compartir experiencias	Publicaciones
		Grupos de trabajo



macos, o su participación en un documento de estandarización para la implantación de la receta electrónica<sup>57</sup>.

Otra guía de recomendaciones sobre la normalización de los elementos de los sistemas de información clínica es "The Microsoft Health Common User Interface"(MSCUI)<sup>58</sup>. Esta guía desarrollada por Microsoft con colaboración de la Joint Commission, se basa en una serie de principios de seguridad y recomendaciones sobre normalización para que los profesionales de la salud puedan intercambiar información entre distintas aplicaciones, aumentando la eficacia de la información clínica y la mejora de la seguridad del paciente.

Otra estrategia para resolver al problema de la interoperabilidad, es la utilización de una terminología común en todos los sistemas. Un ejemplo es **SNOMED CT** (Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms), una terminología clínica internacional, que contiene más de 300.000 conceptos y más de 700.000 descripciones organizados en jerarquías y relacionados entre sí. Estos conceptos están dotados de un código numérico que permite que sistemas informáticos, que no fueron diseñados para ello, reciban e integren información procedente de otros sistemas de forma comprensible, respetando el significado original, sin necesidad de intervención humana. SNOMED CT, desarrollado por la IHTSDO (International Health Terminology Standards Development Organisation)<sup>59</sup>, se está utilizando en más de 50 países de todo el mundo. La IHTSDO también trabaja conjuntamente con la OMS y con HL7 para codificar sus estándares con esta terminología<sup>60</sup>. En España, SNOMED CT se utiliza ya en numerosos proyectos de normalización para sistemas de información clínica<sup>61, 62</sup> y se puede emplear para codificar la medicación disponible y así disponer de un código de enlace entre las diferentes bases de datos de medicamentos<sup>63</sup>.

Utilizando estas estrategias podemos dotar a los SSDC de un acceso más eficaz a la información clínica necesaria para una atención de mayor calidad e incluso contribuir a disminuir los costes asociados a la implantación de estos sistemas.

Los "Smartphones" y las "tablets" se están posicionando como nuevos dispositivos de hardware que pueden intervenir en el proceso de atención clínica. Estos dispositivos proporcionan información de manera personalizada e instantánea y ofrecen una comunicación rápida entre usuarios. Durante los últimos años se ha observado un aumento en la utilización de aplicaciones focalizadas a proporcionar ayudas en la atención clínica: calculadoras clínicas, guías de utilización/información de fármacos, interacciones, diagnóstico, etc<sup>64, 65</sup>. La conectividad de estas aplicaciones con los datos clínicos, podría incrementar su rentabilidad, permitiendo un acceso automático a los datos necesarios y a los sistemas de alerta, proporcionando un punto extra de atención a pie de cama. No obstante, se debe seguir un proceso de regulación y encriptación exhaustivo para garantizar

la seguridad de los datos introducidos, tanto personales como de pacientes, asegurando una *interface* segura entre los distintos sistemas operativos<sup>66</sup>.

## 2 *Sistemas inteligentes para la gestión de la información clínica*

La complejidad de la información clínica que contempla el sistema sanitario, su variabilidad a lo largo del tiempo y la gran heterogeneidad de datos que contiene, hace difícil su formalización y representación en modelos informáticos precisos. No obstante, actualmente están apareciendo nuevas herramientas inteligentes que permiten mejorar la gestión de este tipo de datos y diseñar sistemas dinámicos y continuos con capacidad de aprender de sí mismos.

Las **ontologías** aparecen como una vía para resolver este problema<sup>67</sup>. Una ontología es una estructura de conocimiento donde se representan un conjunto de conceptos y las relaciones semánticas entre ellos de manera formal. Las ontologías se estructuran de forma explícita y representan el conocimiento en un formato legible por las máquinas, que los humanos somos capaces de entender. La utilización de ontologías está aumentando rápidamente en el ámbito de la biomedicina, permitiendo crear bases de datos con conocimiento y relaciones entre términos biomédicos que pueden ayudar a optimizar los SSDC. En la práctica clínica existen diferentes ejemplos como el sistema de ayuda para la prescripción de terapia antibiótica de Bright et al. en el que se utiliza una ontología que se nutre de datos del paciente, sensibilidades y resistencias para proporcionar la terapia antibiótica más adecuada en cada caso<sup>31</sup>. También se están utilizando para mejorar los sistemas que alertan de interacciones farmacológicas en pacientes con polifarmacia<sup>68</sup>, para crear bases de datos de efectos adversos o incluso para crear herramientas para la conciliación de la medicación<sup>69, 70</sup>. Estas herramientas proporcionan una mejora en la utilización de los sistemas informáticos y las bases de datos para tener una información más robusta, mejor relacionada y proporcionar datos más fiables en el proceso de atención al paciente.

Otra herramienta que puede contribuir a obtener información clínica necesaria para optimizar el uso de los SSDC, es el **procesamiento de lenguaje natural (PLN)**. Muchos de los datos incluidos en las historias clínicas se encuentran expresados mediante procesadores de texto y no están codificados, de manera que es difícil que los SSDC que disponemos hasta ahora sean capaces de incorporar la información incluida en ellos. Las herramientas de PLN permiten extraer de forma automática los elementos de información de fuentes que no están diseñadas para que sean extraíbles informáticamente, estructurándolos de forma codificada, y entendibles para los sistemas informáticos. Con resultados prometedores, se han empezado a utilizar estas herramientas para hacer bases de datos de medicamentos relaciona-

dos con sus indicaciones a partir de diferentes fuentes de información<sup>71, 72</sup>. La relación entre los problemas de salud de los pacientes y los fármacos en la historia clínica electrónica se puede emplear para mejorar la calidad de la información y disminuir los errores de medicación relacionados con la indicación de dichos fármacos. Estas herramientas podrían utilizarse para dotar a los SSDC de una mayor especificidad en el momento de alertar, ya que serían capaces de obtener la información clínica necesaria para asegurar la correcta utilización de un fármaco.

La incorporación de estas nuevas aplicaciones informáticas nos puede permitir crear sistemas más robustos, que nos ayuden realmente a monitorizar los parámetros clínicos de los pacientes, con la información necesaria, alertando solamente en aquellos casos en los que la seguridad del paciente se vea comprometida, aportando un tratamiento lo más individualizado posible y evitando la fatiga de alertas. Además, los sistemas inteligentes que se alimentan de la información de forma automática permiten que el mantenimiento sea más eficiente, con menor necesidad de actualizaciones y disminución de

errores de información. La figura 3 muestra un ejemplo de la interrelación entre las diferentes herramientas disponibles de ayuda a la prescripción y la estación clínica de trabajo.

### 3. Difusión del conocimiento sobre SSDC

La **publicación** de los resultados del seguimiento y evaluación del funcionamiento de estas herramientas puede ayudar a optimizar su implantación. La difusión pública de estos resultados, tanto entre los propios usuarios de la herramienta como para el conocimiento científico general, es indispensable para promover y mejorar el desarrollo de estos sistemas. Las sociedades científicas y los **grupos de trabajo** especializados en nuevas tecnologías tienen un papel crucial en esta transmisión de conocimiento.

## Conclusiones

La experiencia publicada hasta ahora avala la utilidad de los SSDC como herramientas competentes en el marco de seguridad del paciente. No obstante, para conse-

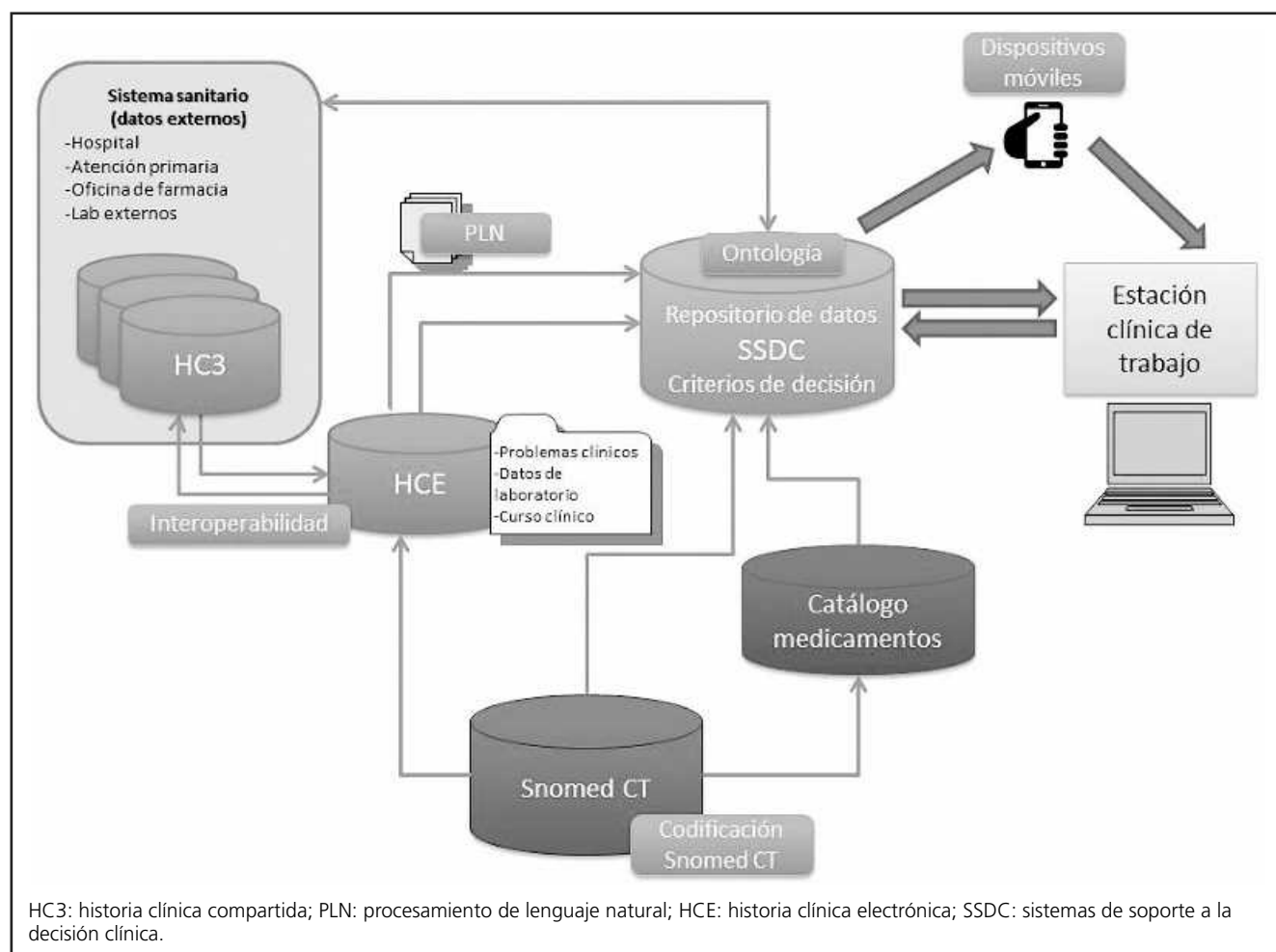


Figura 3. Integración de las diferentes herramientas de ayuda a la prescripción.

guir una implantación eficiente de estos sistemas es primordial focalizar los esfuerzos en sobrepasar las barreras que dificultan el uso extendido de estas herramientas, compartir el conocimiento y experiencias realizadas en los centros y realizar estudios para evaluar el efecto de los SSDC sobre resultados clínicos, carga de trabajo y eficiencia del proceso, satisfacción del paciente y usuarios.

El diseño de los SSDC debe estar adaptado al contexto y entorno en el que se van a utilizar. Es imprescindible tener en cuenta el flujo de trabajo de los profesionales y evitar la fatiga de alertas. Una correcta monitorización de todo el proceso, evaluando variables de utilización y respuesta, puede ayudar a una implantación más ágil y competente y con un elevado nivel de adherencia.

La incorporación de nuevas tecnologías y sistemas inteligentes dotan a estos sistemas de información más fiable y concisa, lo cual puede aumentar la eficiencia de estas herramientas. Existen actualmente diferentes SSDC desarrollados, pero con gran heterogeneidad entre ellos. Una vez solventado el problema de la interoperabilidad entre sistemas y aprovechando los patrones comunes de exportabilidad, debemos ser capaces de utilizar y evaluar los SSDC a nivel multicéntrico, dotando a los estudios de evaluación de una mayor robustez y pudiendo ser extrapolables a otros centros.

La creación de un grupo pluridisciplinar dentro de las entidades y centros sanitarios es un elemento fundamental para abordar la implantación de estas nuevas tecnologías. El farmacéutico debe adoptar un papel destacado en el proceso de desarrollo e implantación de los SSDC. Su conocimiento sobre fármacos y su utilización, y el hecho de que el farmacéutico lidera los programas de seguridad en el uso de medicamentos y, en muchas ocasiones, la gestión de los sistemas de calidad del hospital, le proporciona los conocimientos necesarios para asumir el liderazgo en esta nueva línea de trabajo.

## Financiación

Artículo sin financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la redacción de este artículo.

## Agradecimientos

Agradecemos sinceramente la colaboración del grupo TECNÓ en la realización del artículo por todos los comentarios y aportaciones.

## Bibliografía

- Aspden P, Corrigan JM, Wolcott J, Erickson SM, editors. Patient safety: achieving a new standard for care. Institute of Medicine. National Academy Press (Washington DC); 2004.
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization [internet]. National patient safety goals. [acceso 12 septiembre 2014] Disponible en: [http://www.jointcommission.org/standards\_information/npsgs.aspx./]
- National Patients Safety Foundation [internet]. [acceso 14 septiembre 2014]. Disponible en [ http://www.npsf.org].
- American Medical Informatics Association [internet] [acceso 14 septiembre 2014] Disponible en: [http://www.amia.org].
- National Quality Forum [internet]. [acceso 14 septiembre 2014] Disponible en: [http://www.nfq.org].
- Healthcare Information and Management Systems Society [internet] [acceso 14 septiembre 2014] Disponible en: [www.himss.org].
- Plan Nacional de Calidad. Ministerio de Sanidad y Política Social. [internet]. [acceso 13 enero 2009]. Disponible en: [http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/tic00.htm]
- Bermejo Vicedo T, Perez Menendez Conde C, Alvarez A, Condina C, TECNÓ G. et al. The application of new technologies to hospital pharmacy in Spain. *Farm Hosp.* 2007;31(1):17-22.
- Bermejo Vicedo T, TECNÓ G. Role of the hospital pharmacist in new health care technologies. *Farm Hosp. Spain;* 2010;34(2):56-8.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *Adverse Drug Events Prevention Study Group.* *JAMA;* 1997;277(4):307-11.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *ADE Prevention Study Group.* *JAMA;* 1995;274(1):29-34.
- Bobb A, Gleason K, Husch M, Feinglass J, Yarnold PR, Noskin GA. The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med;* 2004;164(7):785-92.
- Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-López P, Limón-Ramírez R, Terol-García E. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Health.* 2008;62(12):1022-9.
- McCoy AB, Waitman LR, Lewis JB, Wright J a, Choma DP, Miller R a, et al. A framework for evaluating the appropriateness of clinical decision support alerts and responses. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(3):346-52.
- Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163(12):1409-16.
- Agrawal A. Medication errors: prevention using information technology systems. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):681-6.
- Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux RR, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;157(1):29-43.
- Chaffee BW, Zimmerman CR. Developing and implementing clinical decision support for use in a computerized prescriber-order-entry system. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(5):391-400.
- Tamblyn R, Huang A, Taylor L, Kawasumi Y, Bartlett G, Grad R, et al. A randomized trial of the effectiveness of on-demand versus computer-triggered drug decision support in primary care. *J Am Med Inform Assoc.* 2008;15(4):430-8.
- Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14(1):29-40.
- Siska MH, Tribble DA. Opportunities and challenges related to technology in supporting optimal pharmacy practice models in hospitals and health systems. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(12):1116-26.
- Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hos-

- pital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(1):66–71.
23. Otero-Lopez MJ, Dominguez Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: Una patología emergente. *Farm Hosp.* 2000;24(4):258-66.
  24. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Horn SD, Bass SB, Burke JP. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 1994;28(4):523–7.
  25. Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2526–34.
  26. Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, Phansalkar S, Stanton W, Bates DW, et al. What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior? *J Am Med Inform Assoc.* 2009;16(4):531–8.
  27. Durieux P, Trinquart L, Colombet I, Nies J, Walton R, Rajeswaran A, et al. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD002894.
  28. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devreux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA.* 2005;293(10):1223–38.
  29. Field TS, Rochon P, Lee M, Gavendo L, Baril JL, Gurwitz JH. Computerized clinical decision support during medication ordering for long-term care residents with renal insufficiency. *J Am Med Inform Assoc.* 2009;16(4):480–5.
  30. Galanter WL, Thambi M, Rosencranz H, Shah B, Falck S, Lin FJ, et al. Effects of clinical decision support on venous thromboembolism risk assessment, prophylaxis, and prevention at a university teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(15):1265–73.
  31. Bright TJ, Yoko Furuya E, Kuperman GJ, Cimino JJ, Bakken S. Development and evaluation of an ontology for guiding appropriate antibiotic prescribing. *J Biomed Inform.* 2012;45(1):120–8.
  32. Van der Linden CMJ, Jansen PAF, van Marum RJ, Grouls RJE, Egberts TCG, Korsten EHM. An electronic system to document reasons for medication discontinuation and to flag unwanted prescriptions in geriatric patients. *Drugs Aging.* 2012;29(12):957–62.
  33. Upperman JS, Staley P, Friend K, Neches W, Kazimer D, Benes J, et al. The impact of hospitalwide computerized physician order entry on medical errors in a pediatric hospital. *J Pediatr Surg.* 2005;40(1):57–9.
  34. Colpaert K, Claus B, Somers A, Vandewoude K, Robays H, Decruyenaere J. Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. *Crit Care.* 2006;10(1):R21.
  35. Clyne B, Bradley MC, Hughes C, Fahey T, Lapane KL. Electronic prescribing and other forms of technology to reduce inappropriate medication use and polypharmacy in older people: a review of current evidence. *Clin Geriatr Med.* 2012;28(2):301–22.
  36. Bell GC, Crews KR, Wilkinson MR, Haidar CE, Hicks JK, Baker DK, et al. Development and use of active clinical decision support for preemptive pharmacogenomics. *J Am Med Inform Assoc.* 2014;21(e1):e93-9.
  37. Ozdas A, Miller RA. Care provider order entry (CPOE): a perspective on factors leading to success or to failure. *Yearb Med Inform.* 2007;128–37.
  38. Sittig DF, Wright A, Osheroff JA, Middleton B, Teich JM, Ash JS, et al. Grand challenges in clinical decision support. *J Biomed Inform.* 2008;41(2):387–92.
  39. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo Tecno. [Internet] [acceso 10 marzo 2015] Disponible en: [http://gruposedetrabajo.sefh.es/tecno/index.php]
  40. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo 2020. [Internet] [acceso 10 marzo 2015] Disponible en [http://gruposedetrabajo.sefh.es/2020]
  41. Líneas estratégicas y objetivos 2020. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo 2020. [internet] [acceso 10 marzo 2015] Disponible en: [http://gruposedetrabajo.sefh.es/sefh/images/stories/documentos/archivos/objetivos\_lineas\_estrategicas\_pdf]
  42. HIGEA CDS. [internet] [acceso 20 abril 2016]. Disponible en:[http://static.athento.com/site\_media/descargas/Product\_Sheet\_Gestion\_de\_alertas\_Sanitarias\_HIGEA.pdf]
  43. CheckTheMeds. [internet] [acceso 20 abril 2016]. Disponible en: [https://www.checkthemed.com/]
  44. Alto Medicamentos. [Internet] [acceso 20 abril 2016]. Disponible en [https://www.altomedicamentos.es/]
  45. Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L, et al. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Inform Assoc.* 2003;10(6):523–30.
  46. Wright A, Sittig DF, Ash JS, Sharma S, Pang JE, Middleton B. Clinical decision support capabilities of commercially-available clinical information systems. *J Am Med Inform Assoc.* 2009;16(5):637–44.
  47. Wright A, Goldberg H, Hongsermeier T, Middleton B. A description and functional taxonomy of rule-based decision support content at a large integrated delivery network. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14(4):489–96.
  48. Valls Montal C, Solà Bonada N, Basagaña Colomer G, Gómez Martí P, Caro Gómez S, Codina Jané C. Implantación de un sistema de ayuda a la prescripción para el ajuste posológico de fármacos en insuficiencia renal. Libro de Comunicaciones. p. 110. 57 congreso Nacional SEFH. 2-5 oct 2012. Bilbao. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf]
  49. Osheroff JA. Improving medication use and outcomes with clinical decision support: a step-by-step guide. The Healthcare Information and Management Systems Society, editor. Chicago, IL. 2009. p. 60.
  50. Judge J, Field TS, DeFlorio M, Laprino J, Auger J, Rochon P, et al. Prescribers' responses to alerts during medication ordering in the long term care setting. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13(4):385–90.
  51. Van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(10):941–7.
  52. Chaudhry B, Wang J, Wu S, Maglione M, Mojica W, Roth E, et al. Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):742–52.
  53. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA.* 2005;293(10):1197–203.
  54. Ash JS, Berg M, Coiera E. Some unintended consequences of information technology in health care: the nature of patient care information system-related errors. *J Am Med Inform Assoc.* 2004;11(2):104–12.
  55. Strom BL, Schinnar R, Aberra F, Bilker W, Hennessy S, Leonard CE, et al. Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(17):1578–83.
  56. HL7 Spain [Internet][acceso 15 febrero 2014]. Disponible en: [http://hl7spain.org/]
  57. HL7Spain Subcomité Técnico Farmacia. Guía de Implementación Farmacia.[internet] 2007.[acceso 23 febrero 2014]. Disponible en: [http://www.hl7spain.org/guias-implementacion.html]
  58. The Microsoft Health Common User Interface [Internet].[acceso 18 abril 2016] Disponible en: [http://www.mscai.net/]
  59. International Health Terminology Standards Development Organisation [Internet]. 2007 [acceso 23 febrero 2014]. Disponible en: [http://www.ihtsdo.org]
  60. Cooperation with other Standards Organizations. IHTSDO [internet].2007 [acceso 24 marzo 2014]. Disponible en: [http://ihtsdo.org/fileadmin/user\_upload/Docs\_01/Publications/SNOMED\_CT/SnomedCt\_Cooperation\_20140219.pdf ]

61. MSSSI. Historia Clínica Digital del SNS, área de recursos semánticos. Qué es SnomedCT [Internet]. [acceso 17 marzo 2014] Disponible en: [<http://www.msssi.gob.es/profesionales/hcdsns/areaRecursosSem/snomed-ct/preguntas.htm#p11>]
62. Jiang G, Solbrig HR, Chute CG. ADEpedia: a scalable and standardized knowledge base of Adverse Drug Events using semantic web technology. *AMIA Annu Symp Proc.* 2011;2011:607–16.
63. Farfán Sedano FJ, Terrón Cuadrado M, García Rebolledo EM, Castellanos Clemente Y, Serrano Balazote P, Gómez Delgado A. Implementation of SNOMED CT to the medicines database of a general hospital. *Stud Health Technol Inform.* 2009;148:123–30.
64. Aungst TD. Medical applications for pharmacists using mobile devices. *Ann Pharmacother.* 2013;47(7-8):1088–95.
65. Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M. Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis. *J Med Internet Res.* 2013;15(6):e120.
66. Boulos MNK, Brewer AC, Karimkhani C, Buller DB, Dellavalle RP. Mobile medical and health apps: state of the art, concerns, regulatory control and certification. *Online J Public Health Inform.* 2014;5(3):229.
67. Whetzel PL. NCBO Technology: Powering semantically aware applications. *J Biomed Semantics.* 2013;4 Suppl 1:S8.
68. Grando A, Farrish S, Boyd C, Boxwala A. Ontological approach for safe and effective polypharmacy prescription. *AMIA Annu Symp Proc.* 2012;2012:291–300.
69. Markowitz E, Bernstam E V, Herskovic J, Zhang J, Shneiderman B, Plaisant C, et al. Medication Reconciliation: Work Domain Ontology, prototype development, and a predictive model. *AMIA Annu Symp Proc.* 2011 Jan;2011:878–87.
70. Jiang G, Wang L, Liu H, Solbrig HR, Chute CG. Building a knowledge base of severe adverse drug events based on AERS reporting data using semantic web technologies. *Stud Health Technol Inform.* 2013;192:496–500.
71. Wei W-Q, Cronin RM, Xu H, Lasko TA, Bastarache L, Denny JC. Development of an ensemble resource linking MEDications to their Indications (MEDI). *AMIA Summits Transl Sci Proc.* 2013;2013:172.
72. Fung KW, Jao CS, Demner-Fushman D. Extracting drug indication information from structured product labels using natural language processing. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20(3):482–8.

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- Pérez-Moreno MA, Cotrina-Luque J, Galván-Banqueri M,
- Flores-Moreno S, Bautista-Paloma FJ, Calleja-Hernández MA.
- Effectiveness and safety of pemetrexed for non-small cell lung cancer
- in the Andalusian Public Health System. Farm Hosp. 2016;40(6):477-485.



## ORIGINALES

## Effectiveness and safety of pemetrexed for non-small cell lung cancer in the Andalusian Public Health System

María Antonia Pérez-Moreno<sup>1</sup>, Jesús Cotrina-Luque<sup>1</sup>, Mercedes Galván-Banqueri<sup>1</sup>, Sandra Flores-Moreno<sup>1</sup>, Francisco Javier Bautista-Paloma<sup>1</sup> and Miguel Ángel Calleja-Hernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Pharmacist. Pharmacy Department Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville. <sup>2</sup>Hospital Pharmacist. Pharmacy Department. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Spain.

**Abstract**

**Objective:** To evaluate effectiveness and safety profile of pemetrexed in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) when it's used on real clinical practice in Andalusia (a Spanish region with 8.5 million inhabitants, 2014 census data).

**Methods:** An observational multicentre retrospective study was conducted. Adult patients with locally advanced/metastatic NSCLC who received pemetrexed in any hospital in the Andalusian Public Health System during the last term of 2011 were included. We collected patients' baseline characteristics, diagnostic and treatment data, effectiveness variables (response to treatment with pemetrexed and overall survival) and main adverse reactions detected.

**Results:** 172 patients from 17 hospitals were included (77.33% were men), median age 63 years old (between 34 and 83). The predominant histology was adenocarcinoma (84.30%) and 85.20% were diagnosed of lung cancer with IV-stage. 78.49% had been smokers at some point in their lives. Median overall survival from the start of pemetrexed was 9 months (95%CI, 4.1-13.9). Progression of the disease was the most frequent response (33.14%), only one patient had complete response. Stable disease was associated with a higher probability of survival. Main adverse reactions detected were asthenia, haematological reactions, gastrointestinal reactions and dermal or mucous toxicity. No patients discontinued treatment for serious toxicity.

### Efectividad y seguridad del pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

**Resumen**

**Objetivo:** Evaluar la efectividad y el perfil de seguridad del pemetrexed en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en la práctica clínica real en Andalucía (una región española con 8,5 millones de habitantes según los datos del censo de 2014).

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico observacional, incluyendo aquellos pacientes adultos con CPNM localmente avanzado/metastásico que hubiesen recibido pemetrexed en cualquier hospital del Sistema Sanitario Público de Andalucía durante el último trimestre de 2011. Se revisaron las características basales de los pacientes, los datos relativos al diagnóstico y al tratamiento, las variables de efectividad (en términos de respuesta al tratamiento con pemetrexed y supervivencia global) y las principales reacciones adversas detectadas.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 172 pacientes procedentes de 17 hospitales (77,33% hombres), con una mediana de edad de 63 años (rango: 34 y 83). La histología predominante fue el adenocarcinoma (84,30%) y el 85,20% fueron diagnosticados de cáncer de pulmón en estadio IV. El 78,49% habían sido fumadores en algún momento de sus vidas. La mediana de supervivencia global desde el inicio del pemetrexed fue de 9 meses (IC del 95%, 4,1-13,9). La progresión de la enfermedad fue la respuesta al tratamiento más frecuente (33,14%) y solo un paciente tuvo una respuesta completa. La presencia de enfermedad estable se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia. Las principales reacciones adversas detectadas fueron astenia; reacciones hematológicas, gastrointesti-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sg.pm.mary@gmail.com (María Antonia Pérez-Moreno).

Recibido el 4 de diciembre de 2015; aceptado el 25 de julio de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10424



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

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

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

**Conclusions:** Pemetrexed resulted quite effective in NSCLC when it was used on real clinical practice, with higher survival in non-squamous histology and patients with the best score of Eastern Cooperative Oncology Group scale. The toxicity profile was well tolerated. Prospective studies would be needed to confirm the effect of prognostic factors observed.

#### KEYWORDS

Pemetrexed; Non-small-cell lung cancer; Effectiveness; Safety.

Farm Hosp. 2016;40(6):477-485

## Introduction

Lung cancer (LC) is currently a significant public health problem as it is the most prevalent cancer in the world and the most common cause of death from cancer worldwide. There was estimated to be 1.8 million new cases in 2012 (12.9% of the total) and to be responsible for nearly one in five (1.59 million deaths, 19.4% of the total). The European age-standardised incidence rate of lung cancer in 2012 was 44.9 per 100.000 people<sup>1</sup>. Developing nations in Asia (e.g., China) and Africa are seeing increased lung cancer rates. In Spain 20.000 adults are newly diagnosed each year<sup>2</sup>.

Smoking accounts for 80% of the worldwide lung cancer burden in males and at least 50% of the burden in females<sup>3</sup>. However, new cases for all age groups combined declined 2.6% per year among men and 1.1% per year among women (2005-2009), specially fast in adults aged 35-44, which reflects decrease in smoking rates over the past 30 years<sup>4,5</sup>.

Globally, survival rates at 5 years after diagnosis are less than 15%<sup>6</sup> and approximately 55% of patients who have been newly diagnosed with non-small-cell lung cancer (NSCLC) have distant metastases<sup>7</sup>.

In spite of the addition of new drugs to the therapeutic arsenal in recent years, disease prognosis continues to be poor, with response rates to first-line chemotherapy (Ch) of 20–40 % and a median survival of 7–12 months<sup>8</sup>.

Pemetrexed is an anti-metabolite that inhibits several enzymes acting in the folate synthesis, hence disrupting essential metabolic processes necessary for folate-dependent cell replication. At present, three indications are approved by regulatory agencies in locally advanced/metastatic non-squamous histology: combined with platinum in first-line induction treatment; as mono-therapy in first-line maintenance treatment (in patients whose disease has not progressed immediately following a platinum-based chemotherapy regimen) and as second-line treatment in mono-therapy. In all three situations patients with predominantly squamous histology are excluded<sup>9</sup>.

Pemetrexed is currently considered an alternative in first-line and second-line treatment of NSCLC<sup>10,11,12</sup>, but the

nales y dermatológicas o toxicidad mucosa. Ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento por toxicidad grave.

**Conclusiones:** El pemetrexed resultó bastante efectivo en el CPNM cuando fue utilizado en la práctica clínica real, con una mayor supervivencia en histología no escamosa y en los pacientes con mejor puntuación en la escala Eastern Cooperative Oncology Group. El perfil de toxicidad fue bien tolerado. Serían necesarios estudios prospectivos para confirmar el efecto de los factores pronósticos observados.

#### PALABRAS CLAVE

Pemetrexed; Cáncer de pulmón no microcítico; Efectividad; Seguridad.

Farm Hosp. 2016;40(6):477-485

number of alternatives<sup>13,14,15</sup>, the use of pemetrexed in different situations (maintenance or induction) and the possibility of subpopulations that could get an additional benefit to this type of therapies<sup>16</sup> makes their use controversial.

Despite its relative recent appearance on the market, there are numerous publications about pemetrexed use, although results are conflicting and not always consistent<sup>17</sup>. This fact together with the high economic and care impact involved in its use (the cost per patient is six times that of current treatment)<sup>18</sup>, makes it necessary to perform an assessment of its effectiveness and safety, so as to identify the patient population that may significantly benefit from this therapy and conditions of use in which they can obtain better results.

For this, the main objective of this study was to evaluate effectiveness and safety profile of pemetrexed in patients with locally advanced or metastatic NSCLC when it's used on real clinical practice in Andalusia (a Spanish region with 8,5 million inhabitants, 2014 census data, where public hospitals provide healthcare for 96% of the population). Secondary objectives were to analyse effectiveness in terms of survival according to relevant characteristics (relating to the patient and to the tumour) and to evaluate the safety depending on patients' age and concomitant use of platinum.

## Methods

An observational multicentre retrospective study of the use of pemetrexed was carried out. We collected data of all the patients who received pemetrexed for NSCLC at any Andalusian Public Healthcare Service hospital (Spain) between 1<sup>st</sup> October 2011 and 31<sup>st</sup> December 2011.

Inclusion criteria were: patients with age  $\geq$  18 years old with locally advanced (IIIb) or metastatic (IV) NSCLC treated with pemetrexed in any Andalusian Health System hospital in the last term of 2011.

We recorded the following variables:

- Anthropometric data (patients' age, gender and body surface area).
- Renal function and smoking habits.

- Diagnostic and treatment data: tumour histology, metastatic location, disease stage and Eastern Cooperative Oncology Group stage (ECOG) perform status at diagnosis and at the beginning of pemetrexed treatment, indication of pemetrexed and the reasons for which treatment with pemetrexed had been finalized (scheduled end of treatment, voluntary abandonment, severe toxicity, disease progression, death, loss to follow up or deterioration of general condition).
- Effectiveness variables: The response to treatment was considered as complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), disease progression (DP) or unknown. Furthermore, survival data were measured: Overall survival (OS, months) calculated as the time between initiation of chemotherapy and date of death and Progression-free survival (PFS, months), calculated as the time between the start of the chemotherapy and date of progression or end date tracking.
- Safety variables: Grade 3-4 adverse reactions included in the clinical history. The measures that were taken at the presence of toxicity were also reviewed.

Effectiveness variables were studied according to relevant characteristics of treatment and diagnosis.

We analysed if the combination with platinum and age influenced about the frequency of adverse reactions.

The treatment information was obtained from the oncology pharmacy database in each hospital. All patient demographic data were taken from digital clinical histories. In order to collect the data, all oncologist pharmacists for each center were contacted. They identified the patients who received pemetrexed from the chemotherapy pharmacy systems at their hospitals. Following this, a researcher visited each hospital to collect the data. At least one visit was made to each center. Visits were planned when required in order to finish collecting information.

A descriptive analysis of the data was carried out (mean, median, range and inter-quartile range). The description of the qualitative variables was conducted using frequency distribution and percentages. Quantitative variables were described by using measures of central tendency (mean or median) accompanied by a measure of dispersion (standard deviation or inter-quartile range). All the calculations were performed using a two-tailed test and confidence intervals of 95%, with the statistics program SPSS® 16.0. The statistical significance threshold was established at a  $P < 0.05$ .

To compare means the nonparametric Mann-Whitney U test was applied and for the comparison of proportions Fischer's exact test was applied. The probability of survival was estimated with the Kaplan-Meier and to calculate the statistical mean of the different groups cap the Mantel-Cox test was used.

The approval of the Research Ethics Committee coordinating centers and the Spanish Drug and Devices Agency was obtained before starting the study. It was classified as a post-authorization study. According to this classification it was not necessary to obtain informed consent. It con-

forms to the Organic Protection of Data Law 15/1999, of December 13 (OPDL), and in order to protect patients' confidential data, they were identified by a corresponding numerical code preceded by the initials of the hospital, for example: HVR (Hospital Virgen del Rocio).

**Table 1.** Patients' baseline characteristics

Characteristic	N (%), total n= 172
Median age (years old)	63 (34-83)
Gender	
• Men	133 (77.33%)
• Women	39 (22.67%)
Mean body surface area (m <sup>2</sup> )	1.78 (1.39-2,39)
Mean creatinine clearance (ml/min)	89.15 (43.85-179.53)
Smoking habits:	
• Actual smoker	55 (31.98%)
• Ever smoked	68 (39.53%)
• Stop smoking at the time of diagnosis	12 (6.98 %)
• Non-smoking	25 (14.53%)
• Unknown	12 (6.98%)
Tumour histology	
• Epidermoid/squamous	3 (1.74 %)
• Non squamous	
– Adenocarcinoma	145 (84.30%)
– Large cells	16 (9.30%)
– Others	8 (4.66%)
Diagnosis stage	
• I	0
• II	2 (1.16%)
• IIIa	7 (4.07%)
• IIIb	16 (9.30%)
• IV	147 (85.47%)
Stage at time of treatment	
• IIIb	15 (8.72%)
• IV	157 (91.28%)
ECOG at the time of the diagnosis	
• 0	48 (27.91%)
• 1	108 (62.79%)
• 2	14 (8.14%)
• 3	1 (0.58%)
• Unknown	1(0.58%)
EGFR mutation:	
• Positive	10 (5.81%)
• Negative	68 (39.53%)
• Unknown	94 (54.65%)
Beginning of treatment with PMX- ECOG	
• 0	30 (17.44%)
• 1	104 (60.46%)
• 2	15 (8.72 %)
• Unknown	23 (13.37%)
Metastatic location	
• Bones	49 (28.49%)
• Liver	16 (9.30%)
• Brain	22 (12.79%)
• Adrenal glands	15 (8.72%)
• Others	123 (71.51%)



## Results

### Patients, disease and treatment characteristics

172 patients from a total of 17 hospitals were included in 2011. The median age was 63 years old (between 34 and 83 years old) and 42.4% older or equal to 65 years. 77.33 % were men. All patients had adequate renal function, 85.20% were diagnosed for lung cancer with metastatic-stage tumour (IV) and 78.49% had been smokers at some point in their lives (only 7% had stopped smoking at the time of diagnosis).

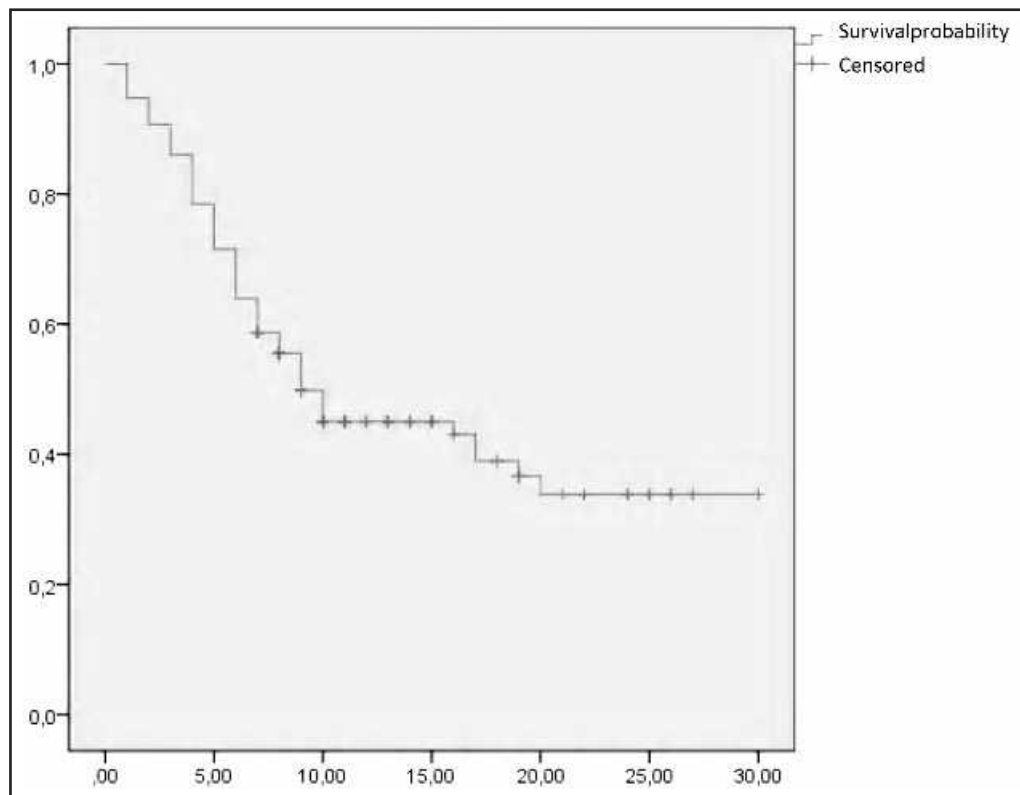
The predominant histology was adenocarcinoma (84.30%). At the beginning of the treatment with pemetrexed, 91.28% of the patients had stage IV tumour and 60.46% of them ECOG 1. Patients' baseline characteristics are shown in table 1.

At the end of the study 95 patients had died.

37.2% of patients with NSCLC received pemetrexed in combination with platinum for first-line treatment without maintenance therapy and 27.9% for first-line treatment in combination with platinum followed by maintenance pemetrexed.

### Effectiveness results

The median overall survival from the start of pemetrexed was 9 months (95% CI 4.08 to 13.92). Figure 1 shows the Kaplan-Meier curve for OS.



**Figure 1.** Kaplan-Meier curve for Overall Survival.

In table 2 survival analyses results according to the possible prognostic factors studied has been collected.

The response to treatment with pemetrexed and the main reasons for withdrawal or suspension of the treatment are shown in Table 3. Progression of the disease (PD) has been the most common treatment response to pemetrexed (33.14%) and after treatment with pemetrexed one patient had complete response (CR). The presence of stable disease was associated with a higher probability of survival.

The analyses of OS for each of histologic groups demonstrated improved OS in patients with adenocarcinoma and large-cell carcinoma. It was also shown improved survival in patients with the best score of ECOG scale (especially ECOG 0) and when the drug was prescribed as first-line treatment in combination with platinum followed by maintenance treatment with pemetrexed or when it was used in second line monotherapy treatment. Kaplan-Meier curves for OS according to these variables are shown in Figure 2.

It seems there was trend, but not significant, to longer OS in women, in patients younger than 65 years and when the stage at the start of treatment with pemetrexed was IV.

### Safety results

Main grade 3-4 adverse reactions detected were asthenia, haematological reactions, gastrointestinal reactions and dermal or mucous toxicity. The values of the safety variables have been detailed in Table 4.

**Table 2.** Effectiveness results

	N (%)	Events	Median Overall Survival, m (IC95%)		P value	
			Lower limit	Upper limit	Log-rank	
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>95</b>	<b>9</b>	<b>4.08</b>	<b>13.92</b>	
<b>Gender</b>						
Male	133 (77.33)	78	9	7.32	10.68	0.309
Female	39 (22.67)	17	16.15*	12.26	20.03	
<b>Age</b>						
<65 years	99 (57.56)	55	10	8.55	11.46	0.861
≥65 years	73 (42.44)	40	9	0.32	17.68	
<b>ECOG at the time of the diagnosis</b>						
0	48 (27.91)	20	17	7.19	26.81	0.009
1	108 (62.79)	63	8	6.32	9.68	
2-3	15 (8.14)	11	5	3.76	6.24	
<b>Beginning of PMX- ECOG</b>						
0	30 (17.44)	13	17	4.88	29.12	0.132
1	103 (60.46)	60	8	6.25	9.75	
2	15 (8.72)	10	7	0.94	13.06	
<b>Tumour histology</b>						
Adenocarcinoma	145 (84.30)	75	9.138*	1.00	30.00	0.021
Large cell	16 (9.30)	12	9.813*	2.00	16.00	
Non-squamous undetermined	1 (0.58)	1	2*	2.00	2.00	
Epidermoid	3 (1.74)	2	8.67*	3.00	15.00	
Others	7 (4.07)	5	9.143*	1.00	24.00	
<b>Tumour Stage</b>						
IIIb	15 (8.72)	10	6	3.46	8.53	0.134
IV	157 (81.28)	85	10	4.44	15.56	
<b>Response to treatment</b>						
SD	40 (23.26)	12	9	5.00	30.00	<0.001
ND	35 (20.35)	28	2	1.00	26.00	
DP	57 (33.14)	36	5	1.00	26.00	
PR	39 (22.67)	19	5	3.00	26.00	
<b>Indication for use</b>						
First line combined with platinum without maintenance treatment	64 (37.21)	42	7	5.09	8.91	0.024
Maintenance treatment with prior platinum-based regimen	12 (6.98)	6	9	4.84	13.16	
First line combined with platinum and maintenance treatment with pemetrexed	48 (27.91)	23	17	6.53	27.47	
Second line combined with platinum	19 (11.05)	8	15.84*	11*	20.68*	
Second line as monotherapy	13 (7.56)	5	19	14.9	23.1	
Third or subsequent lines	11 (6.40)	8	6	2.76	9.24	
Others	5 (2.91)	3	3	0.853	5.15	

\*Average valor. SD: stable disease; ND: not defined; DP: disease progression; PR: partial response

It was detected higher frequency of adverse reactions when pemetrexed was used in combination with platinum than when it was used in monotherapy, but there

were no statistically significant differences. Safety results in terms of age were comparable between patients under 65 years and those with 65 years or older.

**Table 3.** Response to the treatment and ending reasons

	N (%)
<b>Response to the treatment with pemetrexed</b>	
DP (disease progression)	57 (33.14)
SD (stable disease)	40 (23.26)
PR (partial response)	39 (22.67)
CR (complete response)	1 (0.58)
ND (not defined) or no response (exitus)	35 (20.35)
<b>Reason for the end of treatment with pemetrexed</b>	
End of scheduled treatment	27 (15.70)
Voluntary abandonment	0 (0)
severe toxicity	5 (2.91)
Disease progression	66 (38.37)
Exitus	3 (1.74)
Loss of follow up	17 (9.88)
Deterioration of general condition	23 (13.37)
Others	28 (16.28)
Continuous treatment at the end of the study	3 (1.74)

No patients discontinued treatment for serious toxicity associated with it.

The measures taken to the toxicity associated with pemetrexed were: end of the treatment (in 5 patients, due to asthenia, anemia, neutropenia and renal toxicity), doses reduction 20% (in 7 patients), delay of the next cycle of chemotherapy (for 4 patients), two patients required hospitalization (because of severe thrombocytopenia and rash) and for 10 patients other measures.

## Discussion

This study (that is part of an ambitious research project supported by Spanish Government) has evaluated the effectiveness and safety of the treatment with pemetrexed in non-small-cell lung cancer when it's used on real clinical practice, specifically in a homogeneous region with more than 8 million inhabitants and it is the first study to target full medical histories instead of databases.

The majority of patients treated with pemetrexed were male, which is consistent with the fact that LC continues to be more prevalent in this sex<sup>1</sup>. In addition, a high percentage of patients had been smokers at some point in their lives, proving that this habit represents a very important risk factor for the development of this disease<sup>19</sup>.

There are published previous studies which assessed the use of pemetrexed in NSCLC, but with a population of less patients<sup>20,21</sup>. Also, unlike the previous ones, the present study evaluates effectiveness of pemetrexed in all lines prescribed for treatment pemetrexed.

As for the effectiveness results in terms of response to treatment, disease progression was the most common response. However, the rate of treatment response

(complete response or partial response) was quite high, significantly higher than previous studies published as Villanueva et al.<sup>21</sup> or Picaza et al.<sup>20</sup>, although the percentage of patients with stage IV was also very high. Further, compared with the pivotal clinical trials for the approval of three indications of pemetrexed in the present study we found a greater response to treatment with pemetrexed. In combination with platinum for first-line induction treatment, Scagliotti et al.<sup>22</sup> detected a response rate of 30.6%, Hanna et al.<sup>23</sup> in second line treatment found 9.1%, and Paz-Ares et al.<sup>8</sup> described 3% of response for first-line maintenance treatment.

Overall survival data were similar or higher relative to the published literature, except for first-line treatment combined with platinum, in which survival rates were lower than the study Scagliotti et al.<sup>22</sup> Similarly to published clinical trials differences in survival was observed according tumour histology, being significantly higher in non-squamous histology (adenocarcinoma and large cell), which confirms the fact that there are subpopulations of patients who may derive more benefit from treatment with pemetrexed. This finding differs from those obtained from previous retrospective studies such as Villanueva et al.<sup>21</sup>, in which no differences were found in survival according to histology, but in this study the majority was squamous histology.

Pemetrexed has been shown to be significantly safer than other therapies for lung cancer treatment in different lines. In our study, in 27 patients treated with pemetrexed grade 3-4 adverse reactions were detected, which seems a low percentage of the total patients (15,70%), with low rates of haematological and gastrointestinal toxicity, even lower than published data, especially in case of neutropenia. Although most frequent were when pemetrexed was associated with platinum, no statistically significant differences were found. Nor does the development of adverse reactions associated with age. This perhaps could be due to the low frequency of detected events.

This study is not without limitations. It refers to the Andalusian population, so it is a local study. Results could not be representative of the rest of areas. It is also a retrospective study without control group, so there are a lot of censored data because some of the clinical histories did not have all the required information of the data collection notebook, so the results shown may be somewhat bias. However, it provides valuable information about the effectiveness and safety of the drug in healthcare daily practice.

## Conclusions

Pemetrexed resulted quite effective when it was used on real clinical practice, with higher survival in non-squamous histology (adenocarcinoma and large cell) and patients with the best score of ECOG scale. The toxicity profile was well tolerated.

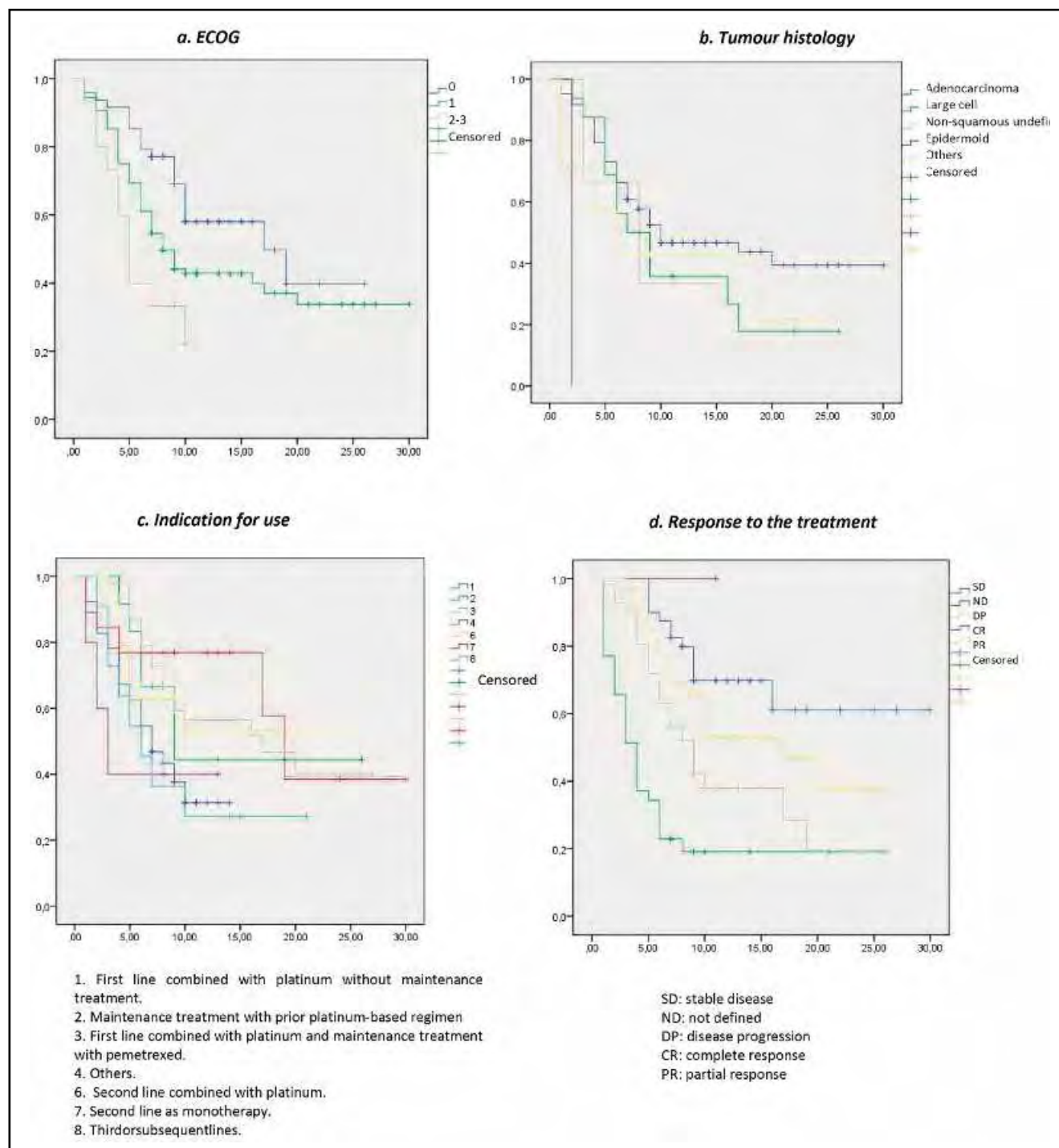


Figure 2. Kaplan-Meier curves for Overall Survival probability according to prognostic factors.

The results should be carefully interpreted because of the small sample size and retrospective design of the study. Prospective studies would be needed to confirm the effect of prognostic factors observed.

### Acknowledgments and affiliations

The authors wish to acknowledge their cooperation to other components of the Pharmacy Department of

Virgen del Rocio Hospital and of other hospitals who have collaborated with data collection: M<sup>ª</sup> Teresa Garrido Martínez (Juan Ramón Jiménez Hospital), Nuria Muñoz Muñoz (Virgen Macarena Hospital), Silvia Artacho Criado (Virgen de Valme Hospital), Ana Isabel Gago Sánchez (Reina Sofía Hospital), Juan José Fernández Avila (Torrecárdenas Hospital), Inmaculada Vallejo Rodríguez (Virgen de las Nieves Hospital), Miguel Damas Fernández Fijares (San Cecilio Hospital), Francisco Nieto Cobo

**Table 4.** Safety results

	Association with platinum				Age		
	Total, n (%)	YES (n=132), n (%)	NO (n=40), n (%)	P value	<65 years (n=99), n (%)	>65 years (n=73), n (%)	P value
Asthenia	6 (3.48)	5 (3.78)	1 (2.50)	0.545	2 (2.02)	4 (5.48)	0.286
Neutropenia	5 (2.91)	5 (3.79)	0 (0)	0.526	3 (3.03)	2 (2.74)	0.538
Thrombocytopenia	2 (1.16)	2 (1.51)	0 (0)	0.786	1 (1.01)	1 (1.40%)	0.741
Pancytopenia	2 (1.16)	1 (0.76)	1 (2.50)	0.214	0 (0)	2 (2.74)	0.222
Nausea	2 (1.16)	2 (1.51)	0 (0)	0.786	0 (0)	2 (2.74)	0.222
Vomiting	2 (1.16)	2 (1.51)	0 (0)	0.786	1 (1.01)	1 (1.40%)	0.741
Constipation	1 (0.58)	1 (0.76)	0 (0)	0.889	1 (1.01)	0 (0)	0.519
Skin rash	3 (1.74)	3 (2.27)	0 (0)	0.692	2 (2.02)	1 (1.40%)	0.529
Binocular tearing	1 (0.58)	0 (0)	1 (2.50)	0.111	1 (1.01)	0 (0)	0.519
Mucositis	1 (0.58)	1 (0.76)	0 (0)	0.889	1 (1.01)	0 (0)	0.519
Paronychia	1 (0.58)	1 (0.76)	0 (0)	0.889	0 (0)	1 (1.40%)	0.481
Lack of sexual appetite	1 (0.58)	1 (0.76)	0 (0)	0.889	1 (1.01)	0 (0)	0.519
Hand fissure	1 (0.58)	1 (0.76)	0 (0)	0.889	0 (0)	1 (1.40%)	0.481
Renal toxicity	1 (0.58)	1 (0.76)	0 (0)	0.889	1 (1.01)	0 (0)	0.519

(Baza Hospital), Marcos Camacho Romera (Santa Ana Hospital), Marga Garrido (Costa del Sol Hospital), Be-goña Muros de Fuentes (Virgen de la Victoria Hospital), Beatriz Mora Rodríguez (Regional de Málaga Hospital), Rocío Gavira Moreno (Jerez de la Frontera Hospital), José Carlos Roldán (La Línea Hospital), M<sup>a</sup> José Martínez Bautista (Puerta del Mar Hospital), Carmen Martínez Díaz (Puerto Real Hospital), Pablo Villanueva Jimenez (Punta de Europa Hospital). Also, to Postgraduate Department of the Pharmacy Faculty from the University of Granada.

## Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## Ethical approval

No ethical approval was necessary as this is an observational and retrospective study.

## Funding

This study was supported by the Health Department of the Spanish Government. (Investigación Clínica Independiente. Ministerio de Sanidad y Política Social).

## References

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agent for Research on cancer. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) (accessed July 15th 2015).
2. Global Resource for Advancing Cancer Education. Available from: <http://cancergrace.org/lung/tag/spanish-lung-cancer-group/> (accessed July 15th 2015).
3. Siegel R, Naishadham D and Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians. 2013; 63(1):11-30.
4. Society AC. Lung cancer key statistics. Available <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-nonsmallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-key-statistics>. (accessed 2014 November 29).
5. Henley SJ, Richards TB, Underwood JM et al. Lung cancer incidence trends among men and women—united states, 2005-2009. MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2014; 63(1):1-5.
6. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy a pathophysiologic approach. Vol. 132. Eighth Edition. Lenexa: ACCP; 2011; p. 2157-73.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63:11-30.
8. Paz-Ares LG, Altug S, Vauri AT et al. Treatment rationale and study design for a phase III double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2010;10:85.
9. Pemetrexed product information (AlimtaH). 2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf) (Accessed July 15th 2015).
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Small Cell Lung Cancer, 2010. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp) (Accessed July 15th 2015).
11. NSCLC Spanish Society of Medical Oncology Guide. Available from: <http://www.seom.org/publicaciones/guias-clinicas/102720-guia-seom-de-cancer-pulmon-no-microcitico#esp> (Accessed July 15th 2015).

12. Non squamous - NSCLC guide. Andalusian hospital pharmacotherapy guide. Informe Genesis 3.0 version, published on July 2010. Available from: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#P](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#P) (Accessed July 15<sup>th</sup> 2015).
13. Hong J, Kyung SY, Lee SP et al. Pemetrexed versus gefitinib versus erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med.* 2010;25:294–300.
14. Pilkington G, Boland A, Brown T et al. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2015 ;70:359-67.
15. Madureira P, de Mello RA, de Vasconcelos A et al. Immunotherapy for lung cancer: for whom the bell tolls? *Tumour Biol.* 2015;36:1411-22.
16. Yang CH, Simms L, Park K et al. Efficacy and safety of cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine as first-line treatment in East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an exploratory subgroup analysis of a phase III trial. *J Thorac Oncol.* 2010;5:688-95.
17. Pérez-Moreno MA, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S et al. Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small cell lung cancer. *Int Journal of Clinical Pharmacy* 2014;36:476-487.
18. Isla D, González-Rojas N, Nieves D et al. Treatment patterns, use of resources, and costs of advanced non-small-cell lung cancer patients in Spain: results from a Delphi panel. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:460-71.
19. Yu Y, Liu H, Zheng S et al. Gender susceptibility for cigarette smoking-attributable lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2014;85:351-60.
20. Picaza E, Agustin M<sup>a</sup> J, Varela I et al. Estudio retrospectivo de la efectividad y seguridad de pemetrexed en mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico. *Atención Farmacéutica.* 2008; 10: 2: 73-78.
21. Villanueva-Herraiz S, Ortega-García MP, Camps-Herrero C et al. Estudio de utilización de pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico. *Farm Hosp.* 2010;34:194–203.
22. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-51.
23. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589-97.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- Romero Jiménez RM, Gomis Muñoz P, Crespo C, Piñeiro G, Pérez-Pons JC, García Rodicio S, et al. Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia.
- Farm Hosp. 2016;40(6):486-490.



## ORIGINALES

## Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia

Rosa M.<sup>a</sup> Romero Jiménez<sup>1</sup>, Pilar Gomis Muñoz<sup>2</sup>, Cristina Crespo<sup>3</sup>, Guadalupe Piñeiro<sup>4</sup>, Juan Carlos Pérez-Pons<sup>5</sup>, Sonsoles García Rodicio<sup>6</sup>, Carmen Ripa Ciaurritz<sup>7</sup>, Vicente Gimeno Ballester<sup>8</sup>, Cristina Vázquez<sup>9</sup>, Mercedes Cervera<sup>10</sup>, M.<sup>a</sup> Victoria Calvo<sup>11</sup> y Pilar Tejada<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Doce de Octubre. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Ntra. Sra. de Guadalupe, La Gomera. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia. Departamento de Salud Valencia Arnau de Vilanova-Llíria. <sup>6</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Donostia, Donostia-San Sebastián. <sup>8</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>9</sup>Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. <sup>10</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>11</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>12</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid. España.

**Resumen**

**Objetivo:** Evaluar el grado de formación del personal que elabora nutrición parenteral en los Servicios de Farmacia.

**Material y métodos:** Se diseñó una encuesta on-line con 17 preguntas en la que se incluyeron los puntos más importantes en la elaboración de nutriciones parenterales. Para el diseño de la encuesta y el análisis posterior se utilizó la aplicación informática Survey monkey<sup>®</sup>.

**Resultados:** Se obtuvieron un total de 135 respuestas. En el 95% de los Servicios de Farmacia existían normas escritas de elaboración. El 67% contestó que el fosfato se debía añadir cuando se empiezan a añadir los electrolitos y el 34% que no se realizaba la validación de la técnica aséptica de elaboración. En cuanto a la formación, el 19% no la había recibido, considerando necesario recibirla el 99%.

**Conclusiones:** El personal encuestado presenta un grado de formación aceptable, pero son necesarios los cursos de formación que se deben fomentar desde los Servicios de Farmacia.

**PALABRAS CLAVE**

Nutrición parenteral; Formación; Encuestas y cuestionarios; Calidad.

Farm Hosp. 2016;40(6):486-490

### Training degree assessment of staff producing parenteral nutrition in Pharmacy Services

**Abstract**

**Objective:** To assess the level of expertise of Pharmacy personnel in the manufacturing of total parenteral nutrition.

**Material and methods:** An on-line survey including 17 questions concerning key aspects of TPN manufacturing was designed. Survey monkey software was used to create the survey and to analyze its results.

**Results:** 135 answers were received. 95% of the participant Pharmacy services had written standard manufacturing procedures. 67% answered that phosphate salts should be the first electrolyte to be added into the total parenteral nutrition and 34% affirmed that validation of the aseptic manufacturing technique was not performed. As far as personnel training was concerned, 19% of respondents had not received any specific training, although 99% considered it would be necessary to receive it.

**Conclusions:** The polled personell has an acceptable level of expertise but adequate training courses are still necessary and should be promoted from Pharmacy services.

**KEYWORDS**

Parenteral nutrition; Education; Surveys and questionnaires; Quality of health care.

Farm Hosp. 2016;40(6):486-490

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosa.romero@salud.madrid.org (Rosa M.<sup>a</sup> Romero Jiménez).

Recibido el 9 de diciembre de 2015; aceptado el 16 de agosto de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10431



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.

## Introducción

La seguridad del proceso de elaboración de nutriciones parenterales (NP) depende de varios factores como la ausencia de errores en la selección de componentes, cantidades de los mismos, el orden en el que se añaden y la ausencia de contaminación microbiológica<sup>1</sup>. La elaboración de las NP debe realizarse en el servicio de farmacia (SF) por personal cualificado y entrenado, para garantizar la esterilidad, la estabilidad y la compatibilidad de las mezclas elaboradas.

Según la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospitales (ASHP), el farmacéutico es el responsable de la elaboración y dispensación de productos estériles, que deben cumplir unas características adecuadas de composición, compatibilidad y esterilidad<sup>2</sup>. El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) clasifica la NP como medicamento de alto riesgo, por lo que existe un riesgo elevado de provocar daños graves en el paciente cuando se utiliza de forma incorrecta<sup>3</sup>. Por tanto, se deben instaurar estrategias que disminuyan el riesgo de errores en su preparación.

Uno de los estándares incluidos en el documento de '*estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado*' es que se debe garantizar que las preparaciones de NP se realizan siguiendo las normas y los procedimientos relativos al empleo de técnica aséptica, elaboración de NP (incorporación de aditivos y secuencia de adición de los componentes) y evaluación del producto terminado<sup>4</sup>. En dicho documento, en el proceso de formación, se recomienda desarrollar y mantener la capacitación del personal que interviene en la elaboración de las NP con actividades de formación continuada<sup>5</sup>. Esta formación debe proporcionarse a todo el personal auxiliar, técnico y de enfermería que participe en el proceso de elaboración. En el capítulo 797 de la USP se indica que en la elaboración de los productos estériles únicamente participará personal debidamente formado, con experiencia y competencia demostrada, que debe ser evaluada de forma anual<sup>4,6</sup>.

Sin embargo, pese a estas recomendaciones, no se conoce la situación real en los SF de los hospitales españoles. En nuestro país se han realizado encuestas y evaluaciones para conocer los protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica, las condiciones de preparación de medicamentos estériles en planta, o el grado de conocimiento del personal en la administración de fármacos por sonda enteral, pero no se ha realizado ninguna encuesta dirigida a conocer el grado de formación del personal que elabora las NP ni sus necesidades de formación<sup>7-10</sup>. Por tanto, el Grupo de Trabajo de Nutrición Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) se propuso evaluar el grado de formación del personal encargado de la elaboración de NP en los SF.

## Objetivo

Evaluar el grado de formación del personal que elabora NP en los Servicios de Farmacia.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal para evaluar el grado de formación del personal encargado de la elaboración de NP en los SF.

Para ello se diseñó una encuesta on-line dirigida al personal que elabora NP en los SF y se distribuyó a través de la lista de correo de la SEFH. La encuesta estuvo disponible del 1 al 30 de Junio de 2014.

La encuesta estaba formada por 16 preguntas cerradas y 1 abierta que fueron consensuadas entre los componentes del Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH (Anexo I). En la encuesta se incluyeron los puntos que se consideraron de obligado cumplimiento en la elaboración de la NP según las recomendaciones incluidas en el consenso español sobre la preparación de mezclas nutrientes parenterales del Grupo de Nutrición, los estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado y el capítulo 797 de la USP<sup>1,4,6</sup>.

Para diseñar la encuesta se utilizó la aplicación informática Survey monkey<sup>®</sup> que permitía a los encuestados contestar la encuesta posteriormente y enviar sus respuestas de forma on-line. Las respuestas obtenidas se analizaron también con dicha aplicación.

## Resultados

Se obtuvieron un total de 135 respuestas, 124 procedentes de hospitales públicos (el 54% de hospitales de menos de 500 camas) y 11 de hospitales privados (el 91% de menos de 500 camas). El 68% de los profesionales que completaron la encuesta eran enfermeros, el 27% técnicos y el 5% farmacéuticos. El tiempo medio trabajado en el área de elaboración del SF fue de 8,5 años (DE= 7,66), siendo la edad media del profesional que rellenaba la encuesta de 42 años (DE= 10,19). El número de bolsas de NP elaboradas aproximadamente al día fue de 11 bolsas/persona.

### Protocolización de la elaboración de NP de los Servicios de Farmacia

En el 95% de los SF cuyo personal contestó la encuesta existían normas escritas de elaboración de nutrición parenteral.

### Orden de adición de productos

El 98% de los profesionales que contestaron creían que era importante el orden de adición de electrolitos. En cuanto a la pregunta del momento en el que se debía añadir el fosfato, el 67% contestó que se debía añadir



**Anexo I. Encuesta del personal que elabora Nutrición Parenteral en los Servicios de Farmacia****Esta encuesta es totalmente anónima.****Muchas gracias por tu colaboración.**

<b>1 Tipo de hospital:</b> – Público – Privado	<b>11 Tipo de hospital:</b> – Sí, en ambas situaciones – No me los cambio – Me cambio los guantes cuando toco algo no estéril pero no me los cambio al salir de la sala limpia – Me cambio al salir de la sala limpia pero no cuando toco algo no estéril
<b>2 N.º de camas:</b> – < 200 camas – 200 - < 500 camas – 500 - 1000 camas – >1000 camas	<b>12 ¿Te quitas las pulseras, relojes, anillos y pendientes antes de elaborar las nutriciones parenterales?</b> – Siempre – Casi siempre – A veces – Nunca
<b>3 Persona que cumplimenta la encuesta:</b> – Enfermero/DUE – Técnico – Farmacéutico	<b>13 Realizas un control de producto final una vez que se ha elaborado la nutrición parenteral (partículas, color, volumen, etiquetado)?</b> – En algunas nutriciones – En todas – En ninguna
<b>4 Edad de la persona que cumplimenta la encuesta (intervalos de edad)</b>	<b>14 ¿Se realiza periódicamente la validación de la técnica aséptica de elaboración?</b> – Sí – No
<b>5 N.º de años trabajados en el área de elaboración del Servicio de Farmacia</b>	<b>15 ¿Has recibido formación sobre la elaboración de nutrición parenteral o aspectos generales de nutrición?</b> – Elaboración de nutrición parenteral – Aspectos generales de nutrición – Ambos – Ninguno
<b>6 N.º de bolsas de nutrición parenteral que elaboras aproximadamente al día</b>	<b>16 ¿Consideras necesario recibir formación en la elaboración de nutrición parenteral? En caso afirmativo, ¿con que frecuencia?</b> – No – Sí, con frecuencia trimestral – Sí, cada 6 meses – Sí, con frecuencia anual
<b>7 ¿Existen unas normas escritas de elaboración de NP en tu Servicio?</b> – Existen y las conozco – Existen pero no las conozco – No existen	<b>17 Si quieres, puedes añadir un comentario.</b>
<b>8 ¿Crees que es importante el orden de adición de electrolitos?</b> – Sí – No	
<b>9 ¿En que momento se debe añadir el fosfato?</b> – Cuando se han añadido todos los electrolitos – Cuando se empiezan a añadir los electrolitos – Es indiferente	
<b>10 ¿En que momento se deben añadir los lípidos?</b> – Al principio – Al final – Es indiferente	

dir cuando se empiezan a añadir los electrolitos, el 28% cuando se han añadido todos los electrolitos y para el 5% era indiferente. El 98% contestó que los lípidos se debían añadir al final.

**Normas de higiene**

El 81,4% de los profesionales que contestaron la encuesta referían cambiarse los guantes al tocar algo no estéril y al volver a entrar en la sala limpia. El 13,18%

se cambiaba los guantes, mascarilla y gorro al volver a entrar a la sala limpia pero no se cambiaba los guantes al tocar algo no estéril, el 4,65% se los cambiaba al tocar algo no estéril y el 0,78% no se los cambiaba en ninguna de estas situaciones.

El 75,19% de los profesionales se quitaban siempre las pulseras, relojes, anillos y pendientes antes de elaborar las NP. El 17,05% casi siempre, el 4,65% a veces y el 3,10% nunca.

### Control de producto final

El 86,82% realizaba un control de producto final una vez que se había elaborado la NP (control de partículas, color, volumen, etiquetado). El 9,30% lo realizaba en algunas NP y el 3,88% en ninguna.

### Realización de la técnica aséptica

El 34% contestó que no se realizaba periódicamente la validación de la técnica aséptica de elaboración.

### Formación recibida

El 37% había recibido formación sobre la elaboración de NP, el 11% sobre aspectos generales de nutrición, 33% sobre ambos y el 19% sobre ninguno. En cuanto a la pregunta de si se consideraba necesario recibir formación en la elaboración de nutrición parenteral y con qué frecuencia, el 22% consideraba necesario recibirla cada 3 meses, el 28% cada 6 y el 49% con frecuencia anual. El 1% no consideraba importante recibir la formación.

En el campo libre indicaron la importancia de la formación, tanto para el personal nuevo como en programas de reciclaje, destacando que son muy necesarios los cursos de formación, que en numerosas ocasiones son inexistentes.

### Discusión

El número de respuestas obtenidas fue bastante alto, la mayoría procedente de hospitales públicos de menos de 500 camas. Más de la mitad de los profesionales que completaron la encuesta eran enfermeros, ya que son el personal que mayoritariamente se encarga de la elaboración de las NP en nuestros SF, seguidos por los técnicos. Los profesionales tenían experiencia en el área de elaboración ya que la media del número de años trabajados fue de 8,5 años.

Los resultados de la encuesta muestran que el personal presenta un grado de formación aceptable respecto a la elaboración de NP pero que son necesarios los cursos de formación.

Un aspecto que destaca positivamente es que existían normas escritas de elaboración de NP en el 95% de los SF cuyo personal contestó la encuesta, tal y como se recomienda en el proceso 4 del documento de estándares<sup>4</sup>. Estas normas deben incluir indicaciones relativas al

empleo de técnica aséptica, técnica de trabajo en cabina de flujo laminar horizontal (CFLH), elaboración de NP (incorporación de aditivos y secuencia de adición de los componentes) y evaluación del producto terminado. En este documento, se incluye también una lista de comprobación de adecuadas prácticas del personal que prepara NP, muy útil para asegurar el cumplimiento de las normas.

En cuanto al orden de adición de productos, la mayoría consideraban importante el orden de adición de electrolitos y que los lípidos debían añadirse al final, tal y como se recomienda en el documento de consenso para garantizar la estabilidad de la emulsión lipídica y evitar incompatibilidades entre los componentes<sup>1</sup>. Sin embargo, el 28% contestó que el fosfato se debía añadir cuando se han añadido todos los electrolitos y el 5% que era indiferente y no consideraban que debía ser añadido al principio para distanciarlo lo máximo posible del calcio y evitar su precipitación tal y como está recomendado<sup>1</sup>.

En cuanto al cumplimiento de las normas de higiene, la mayoría de los profesionales se cambiaban los guantes al tocar algo no estéril y al volver a entrar a la sala limpia. Un 75% afirmaron quitarse siempre las pulseras, relojes, anillos y pendientes antes de elaborar las NP, lo cual es cumplimiento bastante alto de esta recomendación.

Un porcentaje bastante elevado (87%) realizaba un control de producto final elaborado en todas las NP, aunque sería necesario un cumplimiento total de esta recomendación<sup>4</sup>. Además, a pesar de que se recomienda realizar la validación de la técnica aséptica de elaboración, el 34% contestó que no la realizaba<sup>4,6</sup>.

En el documento de estándares se indica que se debe realizar un proceso de entrenamiento y evaluación periódica del personal elaborador y que su formación debe incluir la utilización de la técnica aséptica y técnica de trabajo en CFLH, secuencia de incorporación de aditivos. Además, se debe proporcionar al personal formación específica relativa al adecuado lavado de manos, indumentaria, mantenimiento de las condiciones ambientales en la CFL, medida de volúmenes y secuencia de adición e inspección final del producto elaborado<sup>4</sup>. También se recomienda que el plan formativo quede documentado y que se verifique su cumplimiento, realizando evaluaciones periódicas del personal<sup>5</sup>. Sin embargo, el 30% de los profesionales que contestaron la encuesta, no habían recibido formación sobre la elaboración de NP, lo que supone un porcentaje muy alto. Casi el total de los que contestaron la encuesta consideraban necesario recibir formación, la mitad de ellos con una frecuencia anual, tal y como se recomienda en el documento de estándares y el capítulo 797 de la USP<sup>4,6</sup>.

Por tanto es importante fomentar la formación desde los SF, incidiendo en la importancia del orden correcto de adición de electrolitos, en la validación de la técnica aséptica y el control de producto final. Posteriormente a la realización de las encuestas, se realizó un curso de formación de formadores del personal elaborador diri-

gido a farmacéuticos de los SF, con la colaboración de los Grupos de Farmacotecnia, el Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO) y el Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Dicho curso debería incorporarse de forma normalizada a la formación del personal elaborador en los SF.

## Conclusiones

El personal encuestado presenta un grado de formación aceptable en la elaboración de NP, sin embargo, resulta necesario reforzar ese conocimiento mediante cursos formativos fomentados desde los SF de los Hospitales.

## Agradecimientos

Mariola Sirvent, Isaura Rodríguez, Isabel Caba, Emilio Ibañez, Esther Espejo, Natividad Lago, Javier Elizondo, Amparo Vázquez, Carmen Fraile, Daniel Cardona, Ezequiel Marti-Bonmatí, Luis Antonio Pedraza, María Sagalés, Juan González, Nuria Bosacoma y Patricia Bravo del Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con la publicación de este artículo.

## Bibliografía

1. Cardona D, Cervera M, Fernández M, Gomis P, Martínez MJ, Rodríguez I, et al. En representación del Grupo de Nutrición de la SENPE-SEFH. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales 2008. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):81-107.
2. American Society of Health System Pharmacists. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57: 1150-69.
3. ISMP. Institute for Safe Medication Practices [sede web]. ISMP's List of High-Alert Medications. [25-07-2015]. Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
4. P. Gomis, I. Rodríguez, M.T. Inaraja, A. Vázquez, M.J. Martínez-Vázquez, M.V. Calvo, et al. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado: Desarrollo y criterios de evaluación. Proceso 4: Formulación y elaboración. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):36-48.
5. Caba I, Sirvent M, Calvo MV, García Rodicio S, Gomis P, Inaraja MT, et al. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado: Desarrollo y criterios de evaluación. Proceso 12: Formación. *Farm Hosp.* 2009;33(Supl 1):75-7.
6. Kastango ES. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Blueprint for implementing USP chapter 797 for compounding sterile preparations. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62:1271-88.
7. Gomis Muñoz P, Fernández-Shaw C, Moreno Villares JM. Encuesta sobre protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica y revisión de la idoneidad de sus componentes. *Farm Hosp.* 2002;26(3):163-70.
8. Martín de Rosales Cabrera AM, López Cabezas C, Pernía López MS, Dávila Pousa C, Vila Clérigues MN, Alonso Herreros JM. Recomendaciones para la preparación de medicamentos estériles en las unidades de enfermería. *Farm Hosp.* 2014;38(1):57-64.
9. de Amuriza Chicharro N, Romero Jiménez RM, Valero Zanuy MA, Gomis Muñoz P, Herreros de Tejada A. Evaluación de las prácticas de administración de fármacos por sonda nasointestinal y enterostomía en pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp.* 2012;27(3):879-88.
10. Gaspar Carreño M, Torrico Martín F, Novajaque Sala L, Batista Cruz M, Ribeiro Gonçalves P, Porta Oltra B, Sánchez Santos JC. Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. *Farm Hosp.* 2014;38(6):461-7.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- Palchik V, Traverso ML, Colautti M, Bianchi M, Dolza L, Catena JM et al.
- Prescripción de medicamentos oncológicos en un Servicio de Oncología:
- adecuación a las guías de práctica clínica.
- Farm Hosp. 2016;40(6):491-495.



ORIGINALES

## Prescripción de medicamentos oncológicos en un Servicio de Oncología: adecuación a las guías de práctica clínica

Valeria Palchik, María Luz Traverso, Marisel Colautti, Mariela Bianchi, Lucía Dolza, José María Catena y Mercedes Salamano

Área de Farmacia Asistencial. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la prescripción de medicamentos oncológicos de la Red de Salud Pública Municipal de Rosario según su adecuación las guías de práctica clínica.

**Método:** Estudio farmacoepidemiológico descriptivo en pacientes adultos en un Servicio Oncológico. Enero-junio 2012. Se evaluó la adecuación de las prescripciones a las guías de práctica clínica de referencia.

**Resultados:** El 51,8 % de los diagnósticos tuvo al menos un medicamento prescrito que no coincidía con lo recomendado por al menos una de las guías consideradas. Las prescripciones de doxorubicina e ifosfamida no coincidieron con lo recomendado por ninguna guía. El 5,4% de las prescripciones no estaban consideradas en las guías locales, el 7,7% no lo estaban en las nacionales y, respecto de las internacionales, el 4,2 % no estaban consideradas en la European Society for Medical Oncology, el 2,3% por el American Cancer Society y solo el 1,9% por la National Comprehensive Cancer Network.

**Conclusiones:** La prescripción de oncológicos se adecuaba más a las guías internacionales. Podría deberse a que no existe aún una definición estándar en el manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional.

### PALABRAS CLAVE

Medicamentos oncológicos; Guías de Práctica Clínica; Farmacoepidemiología.

Farm Hosp. 2016;40(6):491-495

### Oncology medications prescription in a cancer service: appropriateness to clinical practice guidelines

#### Abstract

**Objective:** To assess prescription of oncology medications in municipal public health network of Rosario for its appropriateness to clinical practice guidelines.

**Methods:** Descriptive pharmacoepidemiological study in adult patients in an Oncology Service between January and June 2012. Compliance requirements with clinical practice guidelines were evaluated.

**Results:** 51.8% of diagnoses had at least one prescription medication that did not match recommendation by at least one of the guides considered. Prescriptions of doxorubicine and ifosfamide did not agree with the recommendation of any reference guides. 5.4% of prescriptions weren't considered by local guides, nor 7.7% by national ones. Regarding comparison with international guidelines: 4.2% of prescriptions weren't considered by the European Society for Medical Oncology guidelines, 2.3% not considered by the American Cancer Society and only 1.9% were not considered by the National Comprehensive Cancer Network ones.

**Conclusions:** Prescription of oncology treatments is closer to international reference guides. One reason could be that there is still no standard definition in the management of tumor diseases by the National State.

### KEYWORDS

Oncology medications; Clinical Practice Guidelines; Pharmacoepidemiology.

Farm Hosp. 2016;40(6):491-495

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vpalchik@fbioyf.unr.edu.ar (Valeria Palchik).

Recibido el 18 de enero de 2016; aceptado el 1 de agosto de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10458



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.

## Aportación a la literatura científica:

Hasta la fecha, no se encontraron trabajos farmacoepidemiológicos del uso de medicamentos oncológicos en Argentina con datos locales, que permitan evaluar la prescripción como aspecto fundamental en el uso de los mismos.

Estos estudios son parte del soporte científico que avala la toma de decisiones en políticas de medicamentos, permitiendo trabajar en la seguridad de los pacientes y generar nuevas investigaciones que habiliten comparaciones que retroalimenten el sistema.

## Introducción

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial, atribuyéndosele 8,2 millones de muertes en el año 2012<sup>1</sup>. Su incidencia en América Latina y el Caribe continúa en aumento, estimándose para el año 2030, 1,7 millones de casos y más de 1 millón de muertes por cáncer cada año<sup>2</sup>. En 2009, según datos oficiales nacionales de Argentina, los tumores constituyeron la 2ª causa de muerte, luego de las enfermedades cardiovasculares<sup>3</sup>.

Aún cuando la investigación sobre cáncer a escala mundial es una extraordinaria maquinaria de producción científica, teóricamente destinada a entender y frenar esta patología, existe una sensación de fracaso colectivo en términos de control y de sus consecuencias sobre los pacientes y sus familias<sup>4</sup>.

Los medicamentos se han transformado en una herramienta terapéutica esencial en la atención médica, exponiendo a un número cada vez mayor de personas al uso de los mismos y por períodos de tiempo más prolongados. Son vistos como indicadores socio sanitarios, y no sólo reflejan la prevalencia de una enfermedad en la población, sino también la percepción y respuesta de esa sociedad al proceso salud-enfermedad- atención<sup>5</sup>.

En este sentido, las decisiones farmacoterapéuticas constituyen la síntesis de una interacción entre conceptos sociales, culturales, económicos y educacionales, así como creencias y comportamientos. Siguiendo este razonamiento, las Guías de Práctica Clínica (GPC), se gestan como declaraciones que incluyen recomendaciones destinadas a optimizar el cuidado del paciente, y que comprenden revisiones sistemáticas de la evidencia y la evaluación de los riesgos y beneficios de las distintas opciones de cuidado, resultando efectivas a la hora de modificar prácticas clínicas para mejorar sus resultados<sup>6</sup>. En el campo de la oncología, las GPC demostraron que han tenido efectos positivos mensurables en la práctica clínica y en sus resultados, y la demanda de más directrices (sobre una amplia gama de temas) sigue aumentando<sup>7</sup>.

En este escenario, la farmacoepidemiología emerge como una disciplina para asistir en la caracterización real del uso de medicamentos en el ámbito de la atención médica y su lógica prescriptiva, en especial a través de los estudios de utilización de medicamentos<sup>8</sup>.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la prescripción de medicamentos oncológicos de la Red de Salud Pública Municipal de Rosario (SSPMR) según su adecuación a guías de práctica clínica.

## Métodos

Estudio farmacoepidemiológico observacional descriptivo, en pacientes ambulatorios adultos que accedieron al Servicio de Oncología del Hospital de Día del Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario (CEMAR), espacio de atención sanitaria que concentra los tratamientos oncológicos de toda la red de salud dependiente de la SSPMR, en el período enero- junio 2012.

Para constituir la población sujeta a estudio se establecieron los siguientes criterios de inclusión: a) varones y mujeres adultas (edad  $\geq$  18 años), b) con diagnóstico de tumores –neoplasias- (Capítulo II de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10ª Revisión, OMS), y c) en tratamiento con medicamentos oncológicos de administración endovenosa (EV) dentro de los grupos terapéuticos L01 -agentes antineoplásicos- y L02-terapia endócrina- del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (Código ATC-OMS 2012).

Fuentes de información utilizadas: Historias Clínicas (HC) y registros del Servicio de Enfermería.

Los datos registrados se procesaron en una planilla ad-hoc, considerando las siguientes variables: sexo, edad, domicilio, diagnóstico y prescripciones de medicamentos oncológicos.

Se consideró prescripción de medicamento oncológico a la indicación que realiza el médico de cada uno de ellos en la HC, definiendo así el inicio de un esquema terapéutico que puede incluir sólo uno o una combinación de medicamentos. El mantenimiento de este esquema a través del tiempo, ya sea en terapia continuada o a través de diferentes ciclos, aún cuando comprenda variaciones de dosis, frecuencias y/o duración según respuesta y condiciones del paciente, representa para los investigadores de este estudio un único tratamiento.

La evaluación de las prescripciones incluyó la frecuencia de prescripción de los medicamentos oncológicos, y su adecuación a GPC. La comparación se realizó teniendo en cuenta si el medicamento prescrito se encontraba recomendado por las GPC de referencia para cada diagnóstico. De esta manera se clasificó en: a) medicamentos considerados en cada una de las GPC para el tratamiento de ese tipo de tumor (C), b) medicamentos considerados en las GPC pero dentro de un esquema diferente al indicado (C\*) y c) medicamentos no considerados (NC) en las GPC para el tratamiento de ese tipo de tumor. Se seleccionaron las siguientes GPC en las ediciones vigentes en el período de estudio:

- Protocolos para Tratamientos Oncológicos, Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe (SF)<sup>9</sup>, guía de referencia a nivel local.

- Pautas en Oncología, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer del Instituto Roffo (Roffo)<sup>10</sup>, considerada de referencia nacional.
- A nivel internacional, las GPC seleccionadas fueron: las desarrolladas por la European Society for Medical Oncology (ESMO), las de The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de EE.UU. y las de la American Cancer Society (ACS)<sup>11-13</sup>.

Para el registro de los datos se utilizó Microsoft Excel 2007 (Versión 11).

Toda la información fue relevada garantizando la reserva de los datos obtenidos y protegiendo los derechos de confidencialidad para cada paciente incluido en el trabajo.

Se obtuvo autorización de la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario, y del Comité de Ética en Investigación de la SSPMR.

## Resultados

La población estudiada incluyó 133 pacientes adultos con diagnóstico de tumores y en tratamiento con medi-

camentos oncológicos, 59,4% de los cuales fueron mujeres. La edad de los pacientes varió entre 20 y 75 años con un promedio de 49 años.

Se registraron 27 tipos de tumores diferentes, y entre la población femenina, el tumor maligno de la mama fue el de mayor prevalencia con el 45,6%, mientras que entre los hombres lo fue el tumor maligno de colon con el 18,5%.

Se prescribieron 33 medicamentos oncológicos diferentes dentro de un total de 259 prescripciones para los distintos tratamientos. El fluorouracilo (Código ATC: L01BC02) fue el medicamento más prescrito (12,4% de las prescripciones) indicándose en el 24,1% de los pacientes, seguido del cisplatino (Código ATC: L01XA01) con el 11,6% de las prescripciones en el 22,6% de los pacientes, y del paclitaxel (Código ATC: L01CD01) con el 11,2% de las prescripciones correspondientes al tratamiento del 21,8% de los pacientes (Tabla 1).

El 51,8 % de los diagnósticos tuvo al menos un medicamento prescrito que no coincidía con lo recomendado por al menos una de las GPC consideradas. El tumor maligno de recto y el de mama fueron los diagnósticos que tuvieron 3 medicamentos prescritos que no se in-

**Tabla 1.** Distribución de las prescripciones de los 3 medicamentos oncológicos más prescritos según diagnóstico de pacientes del Servicio de Oncología del CEMAR. Enero-Junio 2012

Medicamentos	Diagnóstico: Tumores malignos de:	Pacientes
Fluorouracilo	Colon	13
	Recto	6
	Estómago	5
	Cuello del útero	4
	Orofaringe	2
	Paladar	1
	Esófago	1
	Cuello del útero	11
	Testículo	5
	Orofaringe	3
Cisplatino	Estómago	3
	Esófago	2
	Recto	2
	Paladar	1
	Piel	1
	Sitios múltiples independientes	1
	Mama	15
	Pulmón	6
	Esófago	2
	Otros sitios y de sitios mal definidos	2
Paclitaxel	Estómago	1
	Laringe	1
	Cuello del útero	1
	Ovario	1

cluían en al menos una de las GPC, el resto de los diagnósticos sólo tuvo 1 ó 2 medicamentos no incluidos.

Se encontraron sólo dos medicamentos cuyas prescripciones no coincidieron con lo recomendado por ninguna de las GPC de referencia: es el caso de la doxorubicina para tumor maligno del cuello de útero y la ifosfamida para tumor maligno de mama, mientras que 17 medicamentos presentaron alguna prescripción que no coincidió con al menos una GPC.

Los Protocolos locales no poseen recomendaciones para el 44,4 % de los diagnósticos registrados, no pudiéndose comparar el tratamiento de 25 pacientes con estas guías.

El 5,4% de las prescripciones no estuvo considerado por las GPC de SF, y el 7,7% por las del Instituto Roffo. Respecto de las GPC internacionales estos porcentajes disminuyeron, representando las prescripciones de medicamentos no consideradas por la ESMO el 4,2%, por la ACS el 2,3% y por las guías de la NCCN un 1,9%.

En la Figura 1 se muestra la adecuación de los tratamientos con las GPC, para el tumor maligno de mama y el de colon, que fueron los tumores de mayor prevalencia.

## Discusión

A través de este estudio se visualizó que la prescripción de los tratamientos oncológicos tiene mayor adecuación a las GPC de referencia internacionales si las comparamos con las GPC locales y las de referencia nacional (GPC Roffo). Esto podría deberse a que en Argentina no existe aún una definición estándar en el manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional. La dificultad de unificación de criterios en los tratamientos se pone de manifiesto al revelarse, en dos Resoluciones del Ministerio de Salud de la Nación, la intención fallida

de establecer protocolos de tratamiento nacionales<sup>14,15</sup>. Esto concuerda con lo que manifiesta la Dra. Confalone Gregorián (INC-2014): *...En Argentina no existe aún una definición de estándar en el manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional, principal financiador de estas prácticas*<sup>16</sup>.

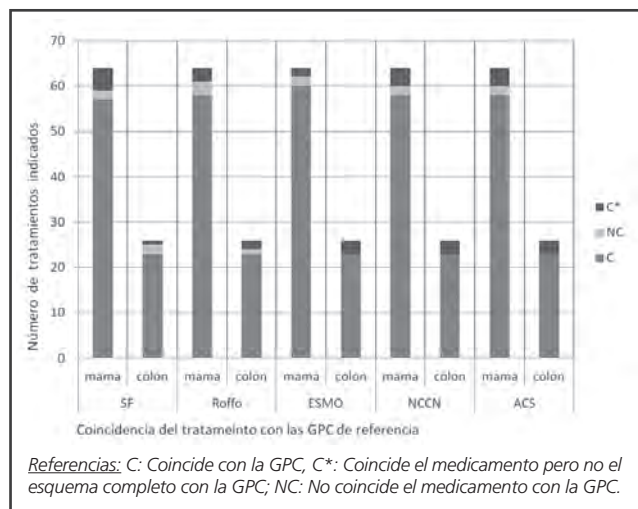
Es de destacar que si bien el Programa Nacional de Cáncer de Argentina se establece en 1976 y a partir de él se crean diferentes Subprogramas que abordan acciones en prevención y tratamiento, no se encontró un documento escrito que enmarque, ordene y lidere las acciones referidas a esta patología<sup>17</sup>. En este tema, la complejidad que conlleva múltiples decisiones asistenciales se ve agravada por el incremento de opciones impuestas por el avance del conocimiento científico, la imposibilidad de asimilar toda la información científica disponible y la racionalización de los recursos sanitarios, unido a la versatilidad de los estilos de práctica clínica<sup>18</sup>.

En el acto de la prescripción este hecho se hace particularmente observable, debido a la amplia variabilidad entre las diferentes GPC. De acuerdo a lo expresado por Martínez y col en 2015, la comparación entre la realidad asistencial y los estándares de las GPC, a través de un sistema de indicadores validados, ayudaría a clarificar qué áreas precisan acciones de mejora en el proceso de la atención<sup>19</sup>. Así podrían identificarse pacientes con resistencia no conocidas, prescripciones off-label de medicamentos, tanto como la apertura para investigar nuevas líneas de tratamientos.

En este sentido, valdría preguntarse si es posible hablar de una medicina altamente tecnologizada que esté libre de intereses y capaz de guiarse con racionalidad. Según la opinión del profesor Sullivan en la revista *Lancet Oncology*, el tratamiento del cáncer en los países desarrollados, como de otras enfermedades crónicas, se transformó en una cultura de excesos, se diagnostica de más, se trata de más y se promete aún más<sup>20</sup>.

Esta situación podría superarse mediante la búsqueda de consenso al interior de los equipos de trabajo desde una perspectiva crítica, unida a la formulación de criterios para estandarizar una práctica con base en la mejor y más actualizada evidencia disponible, que además optimice los recursos sanitarios.

Una limitación de este estudio es que los datos analizados datan del año 2012. La recolección de los mismos fue dificultosa debido a no contar con un sistema de prescripción electrónica, y a que las historias clínicas se completan de forma manual y muchas veces sin la rigurosidad que este documento merece, todo lo cual enlenteció el proceso. Sin embargo, contar con datos propios que muestran la disparidad en la prescripción, así como la ausencia de herramientas del Estado Nacional que respalden la toma de decisiones ante el arsenal terapéutico disponible, ponen luz a una situación que merece evaluarse, ya que el contexto normativo de las



**Figura 1.** Tratamientos oncológicos prescritos para tumor maligno de mama y de colon según su coincidencia con las GPC de referencia.

políticas de medicamentos oncológicos no se ha modificado en nuestro medio desde entonces.

## Conflicto de intereses:

Los autores de este trabajo declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud [Internet]. c2015 [Cited: 2015 Oct 10]. OMS. Cáncer. Datos y cifras sobre el cáncer. Available from: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
- The Lancet Oncology Commission. La planificación del control de cáncer en América Latina y el Caribe. *Lancet Oncol.* 2013;14:391-436.
- Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Bs As: Ministerio de Salud. [updated 2012; cited: 2013 Nov 12]. INC. Análisis de la situación del cáncer en Argentina; [about 14 screens]. Available from: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
- García I. La investigación clínica en Oncología desde la industria farmacéutica: el papel de los especialistas médicos en el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos. *Rev Oncol.* 2004;6(9):547-51.
- Abajo F. El medicamento como solución y como problema para la Salud Pública. Una breve incursión a los objetivos de la Farmacoepidemiología. *Rev Esp Salud Pública* 2001;75(4):281-4.
- Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, editors. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust* [Internet]. Washington: The National Academy Press; 2011. [cited 2015 Jul 20]. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf\\_NBK209539.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf)
- Reames BNB, Krell RRW, Ponto SNS, Wong SL. Critical evaluation of oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2563-8.
- Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. Chichester: John Wiley and Sons Ltd;2005.
- Ministerio de Salud Santa Fe [internet]. Protocolos para Tratamientos Oncológicos. Gobierno Santa Fe. [cited 2014 Jun 10]. Available from: <http://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/124704/616935/file/Tratamientos%20Oncol>
- Kirchuk R, Zerga M, editores. *Pautas en Oncología. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer* [internet]. Bs. As: Instituto de Oncología. Angel H. Roffo. UBA; 2012. [cited 2014 Jun 10]. Available from: [www.institutoroffo.org/Pautas/PAUTASONCO2012.pdf](http://www.institutoroffo.org/Pautas/PAUTASONCO2012.pdf)
- National Comprehensive Cancer Network [internet]. Washington: NCCN Guidelines; [cited 2014 Jun 10]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- ACS [internet]. Atlanta: ACS. Learn about cancer. [cited 2014 Jun 10]. Available from: <http://www.cancer.org/>
- ESMO [internet]. Lugano; ESMO Clinical Practice Guidelines. [cited 2014 Jun 10]. Available from: <http://www.esmo.org/Guidelines>
- Protocolos Nacionales Convencionales en Oncología Clínica, Oncohematología y Oncopediatría, incorporación al Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica. Resolución 435. Ministerio de Salud. Bs. As. Argentina. (Abril 25, 2001).
- Protocolos Nacionales Oncológicos Convencionales en Oncología Clínica, Oncohematología y Oncopediatría, suspensión. Resolución 157. Ministerio de Salud. Bs. As. Argentina. (Marzo 22, 2002).
- Confalone Gregorián M. Uso de la evidencia científica para la toma de decisiones. *Boletín INC* [Internet]. 2014 Aug. [cited 2015 Aug 15];15:[about 4 p.]. Available from: [http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/comunicacion/boletines/boletin\\_n15\\_evaluacion-tecnologias-sanitarias.pdf](http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/comunicacion/boletines/boletin_n15_evaluacion-tecnologias-sanitarias.pdf)
- Olaviaga S, Maceira D. Mapa de actores del sector oncológico en la Argentina: objetivos, estrategias y mecanismos de articulación. Bs. As: CIPPEC; 2007.
- Casas Valdés A, Oramas Díaz J, Presno Quesada I, López Espinosa JA, Cañedo Andalia R. Aspectos teóricos en torno a la gestión del conocimiento en la medicina basada en evidencias. *Acimed* [internet]. 2008. [cited 2015 Jul 12];17(2):[about 12 p.]. Available from: [http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol17\\_2\\_08/aci03208.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol17_2_08/aci03208.htm)
- Martínez N, García DA, Saturno PJ, López- Soriano F. Manejo del dolor oncológico: revisión sistemática y valoración crítica de las guías de práctica clínica. *Rev Calid Asist.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cali.2015.06.009>
- Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol.* 2011;12:933-80.



**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- González-Haba Peña E, Manrique Rodríguez S, Herranz Alonso AM, Pérez Castán P, Moreno Gálvez M, Iglesias Peinado I, et al. Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein. Farm Hosp. 2016;40(6):496-503.



ORIGINALES

## Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein

Eva González-Haba Peña<sup>1</sup>, Silvia Manrique Rodríguez<sup>1</sup>, Ana M.<sup>a</sup> Herranz Alonso<sup>1</sup>, Patricia Pérez Castán<sup>1</sup>, Mónica Moreno Gálvez<sup>1</sup>, Irene Iglesias Peinado<sup>2</sup> and María Sanjurjo Sáez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Service. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>2</sup>Faculty of Pharmacy. Universidad Complutense de Madrid.

### Abstract

**Objectives:** The level of environmental contamination generated during preparation and administration of hazardous drugs using different valve closed-systems and their combinations was compared. The actual impact on the overall time of preparation of cytostatics and the economic cost of the different modalities were also compared.

**Methods:** Comparative study of the preparation of fluorescein mixtures with different modalities of valve closed-system combinations. Environmental contamination was detected in critical points of connection, and in splashes produced at any other points. The main variable was qualitative detection of contamination by splashes through ultraviolet light when modalities with or without a connector were compared. A final number of 160 mixtures were prepared to detect differences of at least 5%.

**Results:** Splashes were produced in 7 preparations without a connector ( $p = 0.015$ ). No significant differences ( $p = 0.445$ ) were detected either in the use of a supporting vial spike vs an anchoring spike, or in the ChemoCLAVE<sup>®</sup> system vs valve systems with Fleboflex<sup>®</sup> solutions. Contamination at any critical point was produced in all preparations. The use of a supporting vial spike, syringe connector and bag solution with Luer connection was the most efficient modality.

**Conclusions:** A syringe connector is needed to guarantee a closed system. Anchoring spikes do not show higher advantages as compared with supporting vial spikes. Fleboflex<sup>®</sup> solutions with Luer bags are more efficient than ChemoCLAVE<sup>®</sup>

### Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas cerrados mediante simulación con fluoresceína

#### Resumen

**Objetivo:** Comparar la contaminación generada durante la elaboración y administración de fármacos peligrosos con diferentes componentes de sistemas cerrados y de manera secundaria, seleccionar el sistema más eficiente.

**Material y métodos:** Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con diferentes combinaciones de sistemas cerrados de tipo valvular. Se consideró contaminación ambiental la detectada en los puntos críticos de conexión y las salpicaduras generadas en cualquier otro punto distinto. La variable principal fue la detección cualitativa mediante luz ultravioleta de contaminación por salpicaduras al comparar las modalidades con y sin conector. Se calculó un tamaño muestral de 160 preparaciones por modalidad, para detectar diferencias de al menos un 5%.

**Resultados:** Se produjeron salpicaduras en 7 preparaciones, todas sin conector ( $p = 0,015$ ). No se encontraron diferencias entre utilizar punzón de apoyo o de anclaje ( $p = 0,445$ ), ni entre el sistema ChemoCLAVE<sup>®</sup> vs sistema valvular con sueros Fleboflex<sup>®</sup>. En todas las preparaciones se produjo contaminación en algún punto crítico. La utilización de punzones de apoyo, conectores y sueros luer se ha identificado como la modalidad más eficiente.

**Conclusiones:** Es importante utilizar el conector de jeringa para que el sistema sea completamente cerrado. El uso de punzones

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eva.gonzalezhaba@salud.madrid.org (Eva González-Haba Peña).

Recibido el 18 de julio de 2016; aceptado el 14 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10607



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.

and show similar safety. However, connections of these closed systems are not leak-tight, and it is therefore important to continue studies of contamination of the different closed system transfer devices.

#### KEYWORDS

Hazardous drug; Closed-system drug transfer device; Antineoplastic agents; Surface contamination; Drug preparation.

Farm Hosp. 2016;40(6):496-503

## Contribution to scientific literature

The article offers a systematic comparison of different closed systems for handling of hazardous drugs. The main value of the research lies in the testing of compatible closed-system combinations which cover the whole chain of reconstitution, transfer and application of the pharmaceutical compounds.

The constant marketing of closed-system transfer devices for the safe handling of hazardous drugs makes necessary a continuous training of health professionals together with the evaluation of the features of the different systems. The evaluation of closed-systems in relation to contamination decrease has not yet been standardized and there are no recommendations about which closed-system to use.

## Introduction

Occupational exposure to antineoplastic drugs is a concern for all professionals who are continuously involved in their preparation and administration due to their harmful mutagenic, carcinogenic, teratogenic and/or reproductive toxicity properties<sup>1</sup>. In the preparation of hazardous drugs (HD), biological safety cabinets (BSC) and personal protective equipment (PPE) are fundamental for handlers to ensure the lowest technically possible level of exposure<sup>2</sup>. Since its appearance, closed-system devices could also be essential to ensure this protection<sup>3,4</sup>.

Several well-known prestigious international organizations have stated the usefulness and recommendations of closed-system devices<sup>1,5-7</sup>. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) has defined a closed-system drug transfer device (CSTD) as a system that mechanically avoids the transfer of environmental contaminants into the device and also the escape of high risk drugs or their aerosols.<sup>1</sup> United States Pharmacopeia (USP) in its handling rules of hazardous drugs (USP 800) makes compulsory the use of closed-systems in both the preparation and administration of HD, when the dosage forms permit<sup>7</sup>. Several studies have shown the effectiveness of closed-systems to minimize environmental contamination<sup>8-14</sup>. Nevertheless, there are no specific tests to evaluate the criteria that should be met by these closed-systems.

de anclaje no parece presentar ventajas frente a los de apoyo y la combinación con los sueros Fleboflex® presenta una seguridad similar al sistema ChemoCLAVE®. Sin embargo, las conexiones de estos sistemas no son secas y, por tanto, es importante continuar con estudios de contaminación que comparen diferentes sistemas.

#### PALABRAS CLAVE

Fármacos peligrosos; Sistema cerrado de transferencia; Antineoplásicos; Contaminación de superficie; Preparación de fármacos.

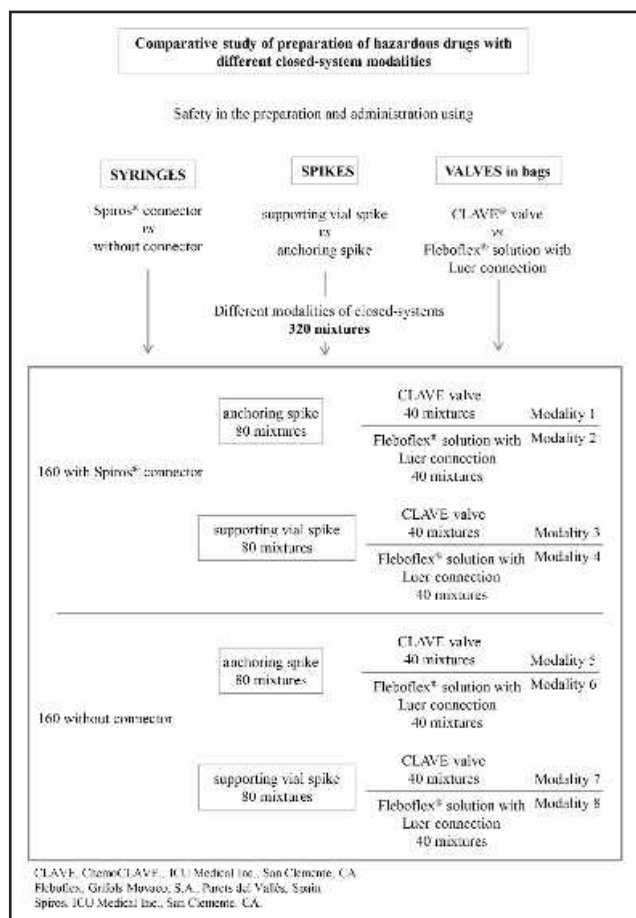
Farm Hosp. 2016;40(6):496-503

The USP 800 recognizes the importance of studies of CSTDs and do not simply consider them as interchangeable systems. In the United States, the Food and Drug Administration (FDA) has established an ONB code for CSTDs that categorizes products to be used for safe handling. These CSTDs are destined for intravascular application and are defined as devices that, in health-care, allow reconstitution and transfer of antineoplastic and hazardous drugs reducing exposition of healthcare staff (a particular device can be ONB only for some of the steps of the process, or for all of them).

In Spain, as in the rest of the European Community, there is no specific regulation about closed-system devices. In general, all of them are considered sanitary products regulated by the Real Decreto (Royal Decree) 1591/2009, and classified in class IIa. The available CSTDs are ChemoCLAVE® (ICU Medical Inc., San Clemente, CA), PhaSeal™ (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ), Texium® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ) connector, Smartsite® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ) valve, and Equashield® (Equashield LLC, Seaview Blvd. Port Washington, NY) PhaSeal™ and Equashield® are the only system that have the ONB code that certifies that is really closed, but their use are not widespread in our country<sup>15,16</sup>.

In the last years, the use of ChemoCLAVE® has been extensively spread in Spain as the only available valvular alternative to the tree mode. ChemoCLAVE® is a valve system connecting one by one the different mixtures that comprise patients' treatment through "safe" connections and disconnections. The cytostatic is sent from the PS in a bag with a spike that it is not necessary to drain and that is connected, in the nursery unit, to an extension tube through a closed Luer male connection to the spike CLAVE® valve of the bag. This extension, in turn, connects with the pump delivery system available in the hospital by its irreversible adjustment to the spike of the infusion system<sup>17</sup>.

Most of the studies published about closed-system devices have been conducted with small samples sizes with poor statistical power<sup>18</sup>. In addition, there are few studies comparing different systems. As far as we know,



**Figure 1.** Flow diagram of the study design: comparative branches and safety points analyzed

there are no published data with ChemoCLAVE®. There is only one study comparing ChemoCLAVE®, PhaSeal™ and OnGuard® (B. Braun Medical Inc., Bethlehem, PA) using radioactive technetium. The authors found significantly more volume of leakage with ChemoCLAVE®. However, the study only analyzed the connection between vial and syringe, and the sampling methodology required touching the membranes connection. The vial access membrane of PhaSeal™ is more inaccessible and this may affect the results<sup>19</sup>.

The main purpose of this work was to compare the level of environmental contamination generated during the preparation and administration of cytostatic drugs under actual working conditions using different valve closed-systems and their combinations. Other secondary objectives were to determine the actual impact on the overall time of preparation of cytostatics that have these systems and select the most efficient combination of components.

## Methods

This comparative study on the preparation of fluorescein mixtures with different variants of closed-systems was conducted in a hospital that has a Pharmacy service

(PS) with a central processing unit of cytostatic drugs that made, in 2015, a total of 50.695 antineoplastic preparations. The PS has an anteroom for the storage and preparation of the material, a passage room, and two clean rooms with three BSC class II type B for the preparation of chemotherapy. The clean room complies with ISO 14644-1: 1999.

The ChemoCLAVE® closed-system device was used in this study. This system is the combination of the bag spike with CLAVE with the Spiros® connector of the extension.. The vial spikes, syringe connectors and bag spikes used were from ICU Medical distributed in Spain by Hospira (Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios S.L., Alcobendas, Spain). Glucose solutions at 5% (GS5%) with a Fleboflex® Luer connection to be combined with the extension tube were also used. These materials were selected after a revision of all infusion solutions with Luer connections available in Spain, and because they were the only ones with a safety mechanic Robersite® (Halkey-Roberts Corp. Saint Petersburg, FL) valve<sup>20</sup>. Several combinations were analyzed aiming to compare:

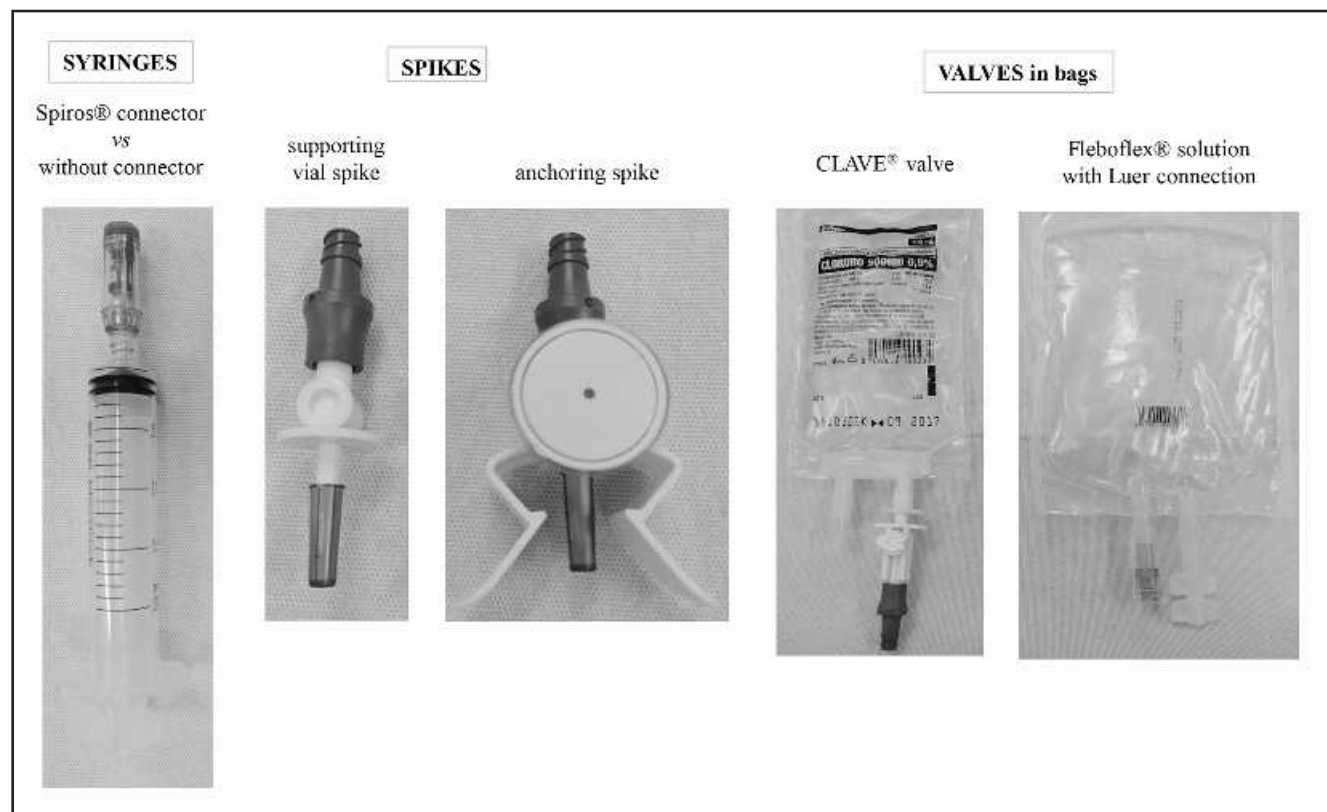
- Safety during the preparation using a supporting vial spike vs anchoring spike. To do that, spikes with CLAVE connector of access to an air-filtering vial of 0.2 µm of ICU Medical were used, one universal and the other with an anchorage to vial of 20 mm.
- Safety during the preparation using a syringe without connector vs syringe with connector. The closed male connector used was Spiros® (ICU Medical Inc., San Clemente, CA).
- Safety during the preparation and administration of the ChemoCLAVE® valve systems vs a valve system combined with Fleboflex® solutions with Luer connection. The extension tube of ICU Medical that forms part of the ChemoCLAVE® system was used.

Fluorescein was selected as marker to measure contamination during the process of handling and administration. This marker allows visual detection as it becomes fluorescent upon exposure to ultraviolet (UV) light<sup>9</sup>.

Two different types of environmental contamination were considered<sup>21</sup>.

- Contamination of the critical points of connection (septum valve of the vial spike, syringe cone with or without connector, and valve of the infusion bag spike or valve of the infusion bag with Luer connection). This was considered a local contamination of low risk. Contamination of critical points was also checked after simulation of the administration.
- Contamination caused by splashing, detected at any point other than the critical points: vial, handler's gloves, work surface, etc. This was considered as a large and more variable contamination, and as a consequence, more difficult to control.

Sample size was calculated depending on the percentage of splashing or dripping in the groups with vs without connector. An absence of contamination (0%) in the group with connector was expected, whereas in



**Figure 2.** Images of the different modalities of syringes, spikes and valves used in the study

the group without connector a low contamination of 5% was expected. Accepting an  $\alpha$  risk of 5% and 80% power in bilateral contrast, 157 preparations were needed in each group to detect statistically significant differences between proportions of at least 5%.

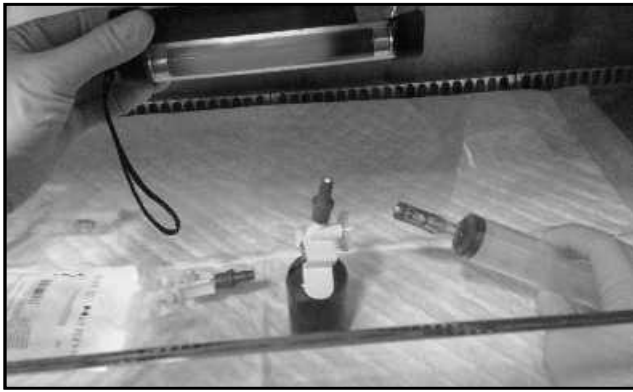
Handlings were performed in BSCs, simulating actual work conditions. Two highly qualified nurses with similar experience and a pharmacist participated in the study. Both nurses had similar and wide experience in the handling of hazardous drugs. They handled the closed-system devices a year before starting this study. A total of 320 mixtures were combined by simulating a preparation of cytostatics using fluorescein vials. Each nurse prepared a total of 160 mixtures, 50% of each of the comparative branches. The final comparison includes 8 different combinations of closed systems that compare environmental contamination in the working area and in the critical points of connection. Forty preparations of each modality were made consecutively. A flow diagram of the comparative branches and the safety points analyzed is shown in Figure 1. The components used in the study are indicated in Figure 2.

In a previous step, 320 vials of 25 mg of fluorescein were prepared. Twenty five mg of powder fluorescein were weighted and introduced in amber glass vials of 50 ml. The glass vials were capped, sealed and labeled. To avoid external contamination with fluorescein, an external check with UV light was performed prior to the intro-

duction in the BSC. Fluorescein mixtures were prepared in the BSC after cleaning the cabinet using alkaline soap and alcohol. A sterile cloth with an absorbent side up and a waterproof side down was placed in the cabinet. Each nurse made 160 fluorescein preparations and performed the following operations: placement of the spike in the fluorescein vial, reconstitution of the vials with 50 ml of physiological saline (concentration 0.05%)<sup>9</sup>, extraction of 40 ml of this solution in a 60 ml syringe, transfer to a 250 ml infusion bag of GS5% through the bag's safety valve or to the spike. Finally, administration was simulated by connecting the bag with the CLAVE or Luer valve to the extension that was previously connected to the pump system.

Fluorescein was detected by exposition to an UV lamp, UV light 365 nm (Cole-Parmer). After each preparation, the light of the BSC was switched off and the UV lamp was used to detect splashes in the working surface, latex gloves and handler's equipment (Figure 3). The pharmacist supervised the final mixture step of preparations and measured the fluorescence produced in each preparation.

The main variable was the qualitative detection of environmental contamination due to splashes through fluorescein and UV light when the groups with connector vs without connector were compared. Groups with and without anchoring spike were also compared. Additionally, a quantitative measurement of the largest



**Figure 3.** Detection of fluorescence through UV light

diameter of the droplet size originated during the manipulation was done with a metric ruler marked in millimeters. See for example Figure 4.

Contamination in critical points was also studied. From a qualitative point of view, it was considered contamination if any of the 3 critical points were visually present. A quantitative analysis was done by placing the points on cellulose paper and measuring the largest diameter of them. To detect safety after the disconnection, the valve of the extension tube was disconnected and a qualitative measurement of fluorescein on cellulose paper was then performed.

Other secondary variables were the time necessary to complete each modality of preparation and their economic cost. Time was measured by the pharmacist in each of the 320 preparations. Cost of each modality was calculated adding the different values (in €) of the component of the closed-system. Two spikes were considered for each mixture. The additional cost of the Fleboflex® Luer bag instead of the Viaflo® (Baxter Healthcare Corporation, Round Lake, IL) solutions used with the CLAVE spike was taken into account. Prices used for solutions were the laboratory retail price plus taxes; for the rest of components, average prices in Spain according to Hospira were used.

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Windows, v21.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp). Results with  $p < 0.05$  were considered statistically significant. Categorical variables were summarized through frequencies (presence or absence of contamination). Qualitative variables were assessed with central tendency measurements (size of the splashes in local contamination and time of preparation). Parametric variables were depicted by mean and standard deviation whereas the non-parametric ones were summarized with median and interquartile ranges 25-75 (IQR25-75). The statistical analysis of the primary endpoint was performed using Fisher's exact test. A Student t-test for independent variables was used to compare all parametric variables. Non-parametric variables were compared through the Mann-Whitney U test.

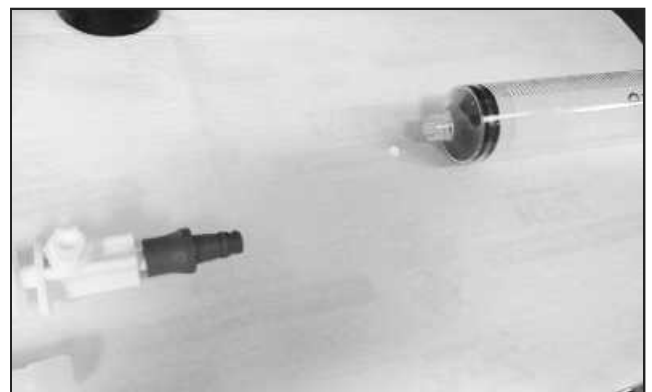
## Results

The presence of qualitative environmental contamination, time and economic cost of the different closed-system models are recorded in Table 1. Local quantitative contamination in the critical points is detailed in Table 2.

Environmental contamination due to splashes and dripping was observed in only 7 of the 320 (2.2%) preparations. Two of these splashes (with a diameter of 0.2 and 4 cm) were in the modality 5 (without connector, with anchoring spike and bag spike with CLAVE connector), and 5 (with diameter values of 0.5, 1.0, 1.0, 1.5 and 3 cm) in the modality 7 (without connector, with supporting vial spike and bag spike with CLAVE connector). No other environmental contaminations were detected either in the cellulose cloth, in the gloves or the personal protective equipment of the handler. It is important to note that, in the seven preparations, splashes happened when the syringe was preloaded with fluorescein prior to transfer to the infusion bag, and all were without a syringe connector. The comparison of environmental contamination in preparations with vs without connector was statistically significant ( $p = 0.015$ ). Comparison between the supporting vial spike and the anchoring spike was not significant ( $p = 0.445$ ). Since all splashes happened before the introduction of the fluorescein into the bag, they are not related to the type of connection of the bag.

With regard to local contamination in critical points, in all preparations was observed, at some critical point, some kind of contamination but no differences among modalities were detected (Table 1). Concerning the size of the contamination in each critical point (spike, syringe, bag), the contamination observed in the spikes was similar among modalities whereas the contamination in the cone of the syringe and in the infusion point of the bag varied among modalities (Table 2).

The size of contamination in syringes with a connector was, on average, 0.1 cm higher than syringes without a connector. This difference was statistically significant ( $p = 0.000$ ). With regard to contamination of the



**Figure 4.** Splashes in cloth in the modality of syringe without connector

**Table 1.** Contamination, time and cost of the different modalities of closed-systems

Contamination	Modality 1	Modality 2	Modality 3	Modality 4	Modality 5	Modality 6	Modality 7	Modality 8
Cloth	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	YES (2/40)	NO (0/40)	YES (5/40)	NO (0/40)
Gloves	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)
Critical Points	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)
Administration	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)	YES (40/40)
Mixture time	77.0 (70.8-83.0)	55.5 (50.0-59.0)	69.0 (66.0-71.8)	54.5 (48.0-57.8)	56.0 (54.0-58.0)	43.0 (40.0-47.8)	58.5 (55.2-62.0)	41.0 (40.0-43.0)
Median	8.52	7.48	7.91	6.88	5.49	4.46	4.89	3.85

See modalities 1-8 in Figure 1.

IQR 25-75: 25-75 Interquartile range.

critical point of the bags, the point of access through a CLAVE valve showed a mean difference of 0.03 cm higher than the Luer bag ( $p = 0.017$ ). In the administration step, no differences were found among modalities with ChemoCLAVE® vs modalities with Fleboflex® with Luer connection. In all cases, after disconnection, both the CLAVE and the Roberbsite® valves left a small drop on the cellulose paper (Table 1).

An increase in the time of preparation was observed when the anchoring vs the supporting vial spike was used ( $p = 0.036$ ). Mixtures prepared with the CLAVE valve needed 16 seconds more preparation time than with a Luer bag ( $p = 0.000$ ).

Modality 4 is the one that showed the highest effectiveness (supporting vial spike, connector and Luer bag). The cost of closed-systems for the preparation of HD is € 6.88 when the valve system in combination with Luer solution is used, and € 7.91 when the ChemoCLAVE® system is used (Table 1). Therefore, the introduction of solution bags allows a saving of € 1.03 per bag. An average of 3,161 treatments with infusion bags are performed monthly in our hospital, the economic impact of closed-systems is about € 300,000 per year. The introduction of Luer bags combined with the valve system of ICU Medical System could allow an annual saving of € 39,069.

## Discussion

The evaluation of closed-systems in relation to contamination decrease has not yet been standardized and there are no recommendations about which closed-system to use<sup>7</sup>. Most studies attempting to show less environmental contamination with closed-systems

are studies of surface contamination, with sampling techniques that allow evaluating residual contamination of cytostatic drugs. Other studies have used surrogate markers such as fluorescein, titanium tetrachloride and radioactive technetium<sup>18</sup>. NIOSH has recently proposed a protocol to determine the effectiveness of the closed containment systems to retain vapors<sup>22</sup>. Despite doubts about safety of filter-retention devices for drugs that may be vaporous<sup>4</sup>, their use in our country is common.

Our study has been performed with fluorescein, a marker that is not considered as particularly sensitive, but that is useful to detect drops and splashes during handling. In addition, it is a simple and inexpensive method and fluorescein is not harmful for the handler<sup>18</sup>. The UV source used in this study may have less sensitivity to detect spillages in comparison with other more intensive, and hence more expensive, UV sources on the market. This may be a limitation of the study.

One of our main findings is that the Spiros® connector of syringes is critical in considering the system as completely closed. Although the number of splashes was low even when this connector was not used, it is necessary to become aware of the importance of working in the optimum conditions to minimize the risk of exposure by reaching the lowest technically possible contamination level.

It has not been possible to show a higher theoretical safety of anchoring spikes because there has not been any accidental movement of the supporting vial spike resulting in spilling or splashes.

Concerning the use of Fleboflex® solutions during the preparation of the mixtures vs the bag spike with CLAVE valve, both methods have been equally safe. The risk of splashes did not increase. Additionally, its use has

**Table 2.** Local contamination in critical points. Size of contamination points in the different modalities are indicated through mean and standard deviations in parentheses

	Modality 1	Modality 2	Modality 3	Modality 4	Modality 5	Modality 6	Modality 7	Modality 8
Syringe (cm)	0.31 (0.08)	0.37 (0.06)	0.26 (0.08)	0.29 (0.05)	0.14 (0.33)	0.32 (0.21)	0.16 (0.32)	0.20 (0.21)
Vial supporting spike (cm)	0.07 (0.04)	0.11 (0.06)	0.13 (0.05)	0.11 (0.07)	0.10 (0.09)	0.14 (0.14)	0.09 (0.09)	0.11 (0.12)
Bag (cm)	0.13 (0.09)	0.23 (0.08)	0.17 (0.05)	0.23 (0.11)	0.12 (0.09)	0.13 (0.09)	0.24 (0.18)	0.14 (0.12)

See modalities 1-8 in Figure 1.

allowed a lower time of mixture preparation. In a previous survey about the use of solutions with Luer connection, the handlers evaluated their use as highly positive. They are easy to handle because they avoid the repetitive movements of introducing the spike in the bag<sup>17</sup>. Another advantage is that the safety valve of solutions allows a higher injection flow<sup>20</sup>.

With regard to contamination of critical points, this study shows that the connections of these systems are not leak-tight. The presence of the connector increases contamination as compared with the syringe without connector (but diminishes the risk of splashes). CLAVE<sup>®</sup> connector slightly increases contamination as compared with Luer bag. However the measurement error of this contamination may be greater than the differences, and therefore these results should be interpreted with caution. This analysis has some limitations: it has not been validated, the detection limits are not known, it is not a sensitive method and the measurement error of contamination may be greater than the differences. However, it has been useful to highlight that these systems have a considerable level of contamination and may guide us about that level.

In the simulation of administration, there have not been differences between ChemoCLAVE<sup>®</sup> system and the combined system with Luer solutions. In both systems, there is a minimum residual adhered to the valve after disconnection. This local contamination is considered of lower risk than the probability of producing spilling or splashes during the preparation or administration of HD<sup>21</sup>. In the ChemoCLAVE<sup>®</sup> system, the Spiros<sup>®</sup> connector of the extension tube creates a vacuum when it is disconnected, sealing and closing the system automatically. It has been shown that occasionally it retains a residual volume of less than 0.07 µL in the end of the connector<sup>23</sup>. In spite of the lack of specific studies supporting the use of Fleboflex<sup>®</sup> Luer solutions in the preparation and administration of cytostatic drugs, this study shows that safety for handlers of HD is similar to that of ChemoCLAVE<sup>®</sup> and its use allows considerable savings of money. The estimated cost associated with these devices provides a first approach to the economic

impact that this technology might have on hospital's budget, although each institution will have to adapt it to their own activity and needs.

According to our results, connections of these closed systems are not leak-tight and none of these systems can be considered as totally closed, so it is necessary to continue working on improving the safety of handlers of HD with the use of these systems. To ensure the safety of health professionals working in the preparation and administration of HD, it is imperative that health systems employ significant resources in the use of CSTDs. It is therefore important to continue studies of contamination of the different CSTDs available on the market that allow us to select the most safe and efficient.

## References

- Howard J. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Publication Number 2004-165, Cincinnati; 2004 [accessed 30 June 2016]. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
- Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm* 2015; 22 (6): 333-41 doi:10.1136/ejpharm-2014-000549 [published Online First: 22 April 2015].
- Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS). Guía de buenas prácticas para trabajadores expuestos a agentes citostáticos. Madrid, Spain: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. 2014 [accessed 30 June 2016]. Available at: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-19°edf95°b>
- Nota técnica de Prevención 1.051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Seguridad, e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2015 [accessed 30 June 2016]. Available at: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>
- ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1172-91.
- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Prac* 2007; 13 Suppl: 1-81.

7. Hazardous Drugs: Handling in Healthcare Settings. General Chapter 800. 2014 [accessed 30 June 2016]. Available at: [http://www.usp.org/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/m7808.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/m7808.pdf)
8. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60 (22): 2314–20.
9. Spivey S, Connor T. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. *Hosp Pharm* 2003; 38 (2): 135-9.
10. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63 (18): 1736-44.
11. Nygren O, Olofsson E, Johansson L. Spill and leakage using a drug preparation system based on double-filter technology. *Ann Occup Hyg* 2008; 52 (2) :95–8.
12. Siderov J, Kirska S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract* 2010; 16 (1): 19-25.
13. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17 (1): 39-48.
14. Clark BA, Sessink PJM. Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract* 2013; 19 (2): 99–104.
15. Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B, Hernández-Griso M, Pérez-Labaña F, Climente-Martí M. Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral. *Farm Hosp.* 2016; 40 (1): 36-43.
16. Forte Pérez-Minayo M, Castillo Bazán E, Hernández Segurado M, Arias Moya MA, Pelegrín Torres P, Bécares Martínez FJ. Use of closed systems in the Hospital Pharmacy. *Farm Hosp.* 2016; 40 (2): 102-117.
17. González-Haba E, Manrique-Rodríguez S, Herranz A, Casado C, Sánchez MN, Sanjurjo M.. Evaluation and selection of closed-systems for safe cytostatics handling. *Eur J Clin Pharm* 2015; 17 (4): 279-288.
18. Power L. Closed-System Transfer Devices. For Safe Handling of Injectable Hazardous Drugs. *Pharmacy Practice News.* 2013 [accessed 30 June 2016]. Available at: [http://www.pharmacypractice-news.com/download/cstd\\_ppn0613\\_wm.pdf](http://www.pharmacypractice-news.com/download/cstd_ppn0613_wm.pdf)
19. De Ausen L, DeFreitas EF, Littleton L, Lustik M. Leakage from closed-system transfer devices as detected by a radioactive tracer. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70 (7): 619-23.
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas. Fleboflex salina fisiológica grifols solución para perfusión. Madrid; 2013 [accessed 30 June 2016]. Available at: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/65528/P\\_65528.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/65528/P_65528.pdf)
21. Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, Cropet C, Perol D, Chaurmard N *et al.* The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract* 2012; 18 (1): 37–45.
22. CDC. A Vapor Containment Performance Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs. 2015 [accessed 30 June 2016]. Available at: <http://www.federalregister.gov/articles/2015/09/08/2015-22525/a-vapor-containment-performance-protocol-for-closed-system-transfer-devices-used-during-pharmacy>
23. Kelly J. The Role of Closed System Transfer Devices in Mitigating the Risks Posed to Healthcare Workers in the Handling of Hazardous Drugs. Entropy Research; 2011 [accessed 30 June 2016]. Available at: <http://www.biokon.gr/datafiles/file/The%20Role%20of%20Closed%20System%20Transfer%20Devices%20in%20Mitigating%20the%20Risks.pdf>



**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- Muñoz García M, Delgado Silveira E, Martín-Aragón Álvarez S, Bermejo Vicedo T, Cruz-Jentoft AJ. Agreement between the 2009 STOPP Criteria and the 2003 Beers Criteria at the time of hospital admission. Farm Hosp. 2016;40(6):504-513.
- Muñoz García M, Delgado Silveira E, Martín-Aragón Álvarez S, Bermejo Vicedo T, Cruz-Jentoft AJ. Concordancia entre los criterios STOPP 2009 y los Beers 2003 en el momento del ingreso hospitalario. Farm Hosp. 2016;40(6):504-513.



**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

## Agreement between the 2009 STOPP Criteria and the 2003 Beers Criteria at the time of hospital admission

### Concordancia entre los criterios STOPP 2009 y los Beers 2003 en el momento del ingreso hospitalario

María Muñoz García<sup>1</sup>, Eva Delgado Silveira<sup>1</sup>, Sagrario Martín-Aragón Álvarez<sup>2</sup>, Teresa Bermejo Vicedo<sup>1</sup> and Alfonso José Cruz-Jentoft<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department. Hospital Universitario Ramón y Cajal. <sup>2</sup>Pharmacology Department. School of Pharmacy. Universidad Complutense de Madrid (UCM). <sup>3</sup>Geriatrics Department. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

#### Abstract

Potentially inappropriate prescription in elderly patients can be evaluated by different methods. The STOPP Criteria and Beers Criteria stand out among the explicit criteria most widely used. *Objective:* The main objective of this study is to identify the agreement in the detection of potentially inappropriate prescribing between the STOPP criteria and the Beers Criteria, in elderly patients assessed at the time of hospital admission.

*Method:* An observational retrospective study was designed in order to estimate the prevalence of potentially inappropriate prescription in the habitual treatment before admission, and to compare the agreement in detection capability between the 2003 Beers Criteria and the 2009 STOPP Criteria, in >70-year-old patients with an emergency hospital admission. There was also a specific analysis of the prescription of first-generation antihistamines, tricyclic antidepressants, benzodiazepines, and selective serotonin reuptake inhibitors, which are considered drugs with irregular management and potential toxicity.

*Results:* The total prevalence of patients with a potentially inappropriate prescription was 23.8% using the Beers Criteria and 33.3% using the STOPP Criteria. There was a low level of agreement between both questionnaires. First-generation antihistamines (Beers) and pharmacological duplication (STOPP J) were the criteria most frequently found. There were differences in the prevalence of potentially inappropriate prescription in the four pharmacological groups selected; and in all cases, detection by Beers Criteria was superior.

#### Resumen

La prescripción potencialmente inapropiada en personas mayores puede evaluarse mediante diferentes métodos. Entre los criterios explícitos más usados en nuestro país destacan los criterios STOPP y los criterios de Beers.

*Objetivo:* El objetivo principal de este estudio es identificar la concordancia en la detección de prescripción potencialmente inapropiada entre los criterios STOPP y los criterios de Beers, en pacientes mayores valorados en el momento del ingreso hospitalario.

*Método:* Se diseñó un estudio observacional retrospectivo para estimar la prevalencia de prescripción potencialmente inapropiada en el tratamiento habitual previo al ingreso y comparar la concordancia en la capacidad de detección de los criterios Beers 2003 y STOPP 2009 en pacientes mayores de 70 años ingresados por un motivo urgente. Se analizó además de forma específica la prescripción de antihistamínicos de primera generación, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepinas e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como fármacos de manejo irregular y potencial toxicidad.

*Resultados:* La prevalencia total de pacientes con prescripción potencialmente inapropiada fue del 23,8% utilizando los criterios de Beers y del 33,3% con los STOPP. El grado de concordancia entre ambos cuestionarios fue bajo. Los antihistamínicos de primera generación (Beers) y la duplicidad farmacológica (STOPP J) fueron los criterios encontrados con más frecuencia. Se encontraron diferencias en la prevalencia de prescripción potencialmente inapropiada de los cuatro grupos farmacológicos seleccionados, siendo superior la detección en todos los casos por los criterios de Beers.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.munoz.garcia@salud.madrid.org (María Muñoz García).

Recibido el 15 de febrero de 2015; aceptado el 26 de agosto de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.8886



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.

*Conclusion:* There is no agreement between the STOPP Criteria and the Beers Criteria regarding the detection of patients with potentially inappropriate prescribing at the time of hospital admission.

**KEYWORDS**

Potentially inappropriate prescribing, STOPP, Beers.

Farm Hosp. 2016;40(6):504-513

## Contribution to Scientific Literature

Potentially inappropriate prescription in elderly people can be assessed by different methods. The STOPP Criteria and Beers Criteria stand out among the explicit criteria most widely used in our country.

Though some international and national studies have been conducted in order to compare the STOPP Criteria and the Beers Criteria, so far there has been no analysis of the level of agreement with the *Kappa* Coefficient at hospital admission. Given the low agreement coefficient found ( $Kappa=0.325$ ,  $p=0.000$ ), this study has allowed us to reach the conclusion that, at the time of hospital admission, for different reasons, both criteria will identify potentially inappropriate prescriptions in different patients who are suitable for a reinforced pharmaceutical care in order to prevent potential problems associated with medication.

Moreover, we have analyzed specifically the prescription of four pharmacological groups of interest for elderly patients: first-generation antihistamines, tricyclic antidepressants, benzodiazepines, and selective serotonin reuptake inhibitors; these are drugs widely used in these patients, regardless of their irregular management and potential toxicity.

## Introduction

The inappropriate prescription of medications is a problem particularly frequent in elderly persons and represents a major cause of morbimortality because it leads to an increase in adverse reactions to medications, a higher number of hospitalizations, presentations at the Emergency Department and, ultimately, an increase in the cost of healthcare resources<sup>1</sup>.

A potentially inappropriate prescription (PIP) is defined as that prescription which: a) is used in conditions other than indicated; b) entails a high risk of interactions with other drugs and/or certain conditions; c) represents a duplication regarding other pharmacological groups; or d) is not cost-effective<sup>2-4</sup>.

Appropriate prescription can be assessed both by explicit and implicit criteria. Due to their frequency of use in our setting, the Beers Criteria<sup>5</sup> and the STOPP/START (*Screening Tool of Older People's Prescriptions/ Screening Tool to Alert to Right Treatment*)<sup>6</sup> stand out among the explicit criteria.

*Conclusión:* Los criterios STOPP y Beers no son concordantes en la detección de pacientes con prescripciones potencialmente inapropiadas en el momento del ingreso hospitalario.

**PALABRAS CLAVE**

Prescripción potencialmente inapropiada; STOPP; Beers.

Farm Hosp. 2016;40(6):504-513

Beers Criteria appeared in 1991 and were the first explicit criteria for PIP in elderly persons<sup>5</sup>. There were subsequent modifications in various occasions, and they have been recently taken over by the *American Geriatrics Society*, which has been responsible for its latest update<sup>8</sup>. In 2008, the European STOPP/START Criteria were developed<sup>6</sup>; these originated in Ireland, and their clinical development, through a board of experts, was taken over by the *European Union Geriatric Medicine Society*. These criteria are organized by physiological systems and can be implemented within a short time. Their evidence has been confirmed by the *British National Formulary* and has been supported by an extensive review of literature<sup>9</sup>. A second version has been recently published in English<sup>10</sup> and in Spanish<sup>11</sup>.

Different evaluation studies on the prevalence of patients with PIP in Europe and the United States have been conducted with the methods previously mentioned, obtaining values that range between 15 and 79%, depending on the type of population<sup>11-14</sup>. In Spain, the prevalence data range between 25 and 58% of patients in Hospitals for Acute Cases<sup>11</sup>.

The main objective of this study is to identify the agreement for PIP detection between the 2009 STOPP Criteria and the 2003 Beers Criteria, in elderly patients assessed at the time of their hospital admission. A secondary objective is to describe the prevalence of PIP in four pharmacological groups of interest for the treatment of the elderly: first-generation antihistamines, tricyclic antidepressants, benzodiazepines, and selective serotonin reuptake inhibitors.

## Methods

An observational and retrospective study was conducted in patients hospitalized in a University Hospital with 1,070 beds. The study included patients since the date of approval of the study by the Clinical Research Ethics Committee of the hospital (March, 2009) until the estimated sample size of 424 patients was completed, during 4 months.

Those patients who met the inclusion criteria were selected:  $\geq 70$ -year-old patients who had been admitted through the Emergency Department. Those patients who had been previously included in the study and were re-admitted during the recruitment period were excluded, as well as those with incomplete reports. A sample

size of 424 was estimated for the study which would allow to obtain outcomes with a statistically significant level of  $\alpha = 0.05$  and 80% power; considering that the proportion of patients with PIP is 25% according to Beers Criteria and 35% according to STOPP/START Criteria, and considering potential losses of 10%<sup>15</sup>. After the calculation, the number required for the sample was of at least 374 patients. The creation of the Hospitalization Unit for Acute Geriatric Patients had been planned before this study was started. However, it was not implemented as an effective unit until March 2010. For this reason, in addition to the 374 patients from four hospitalization units in the medical area (Cardiology, Gastroenterology, Internal Medicine, and Pulmonology), 50 patients were included in the study following the previous methodology, all of them admitted to Geriatrics.

A daily list of admissions was obtained from the previous five hospitalization units, and patient selection was conducted consecutively according to their order of admission, until the sample size was completed. The study recruited patients who were admitted any day of the week including holidays. For each patient, there was a review of the Emergency report for the episode of the study, and a list of chronic medication was obtained, defined as the medication taken by the patient at home before there were any changes in treatment due to the disease causing the hospitalization. The presence of at least 1 PIP in patients (categorical variable) was established as a dependent variable; and the following were established as independent variables: age, gender, number of drugs, and Charlson Comorbidity Index. The latter one is an index predicting mortality at long term according to a score by different conditions with a value ranging between 0 and 37. The 2003 Beers Criteria<sup>7</sup> and the 2009 STOPP Criteria<sup>3</sup> were applied on the medication that the patient had been prescribed, as it appeared in the report by the Emergency Department.

Finally, there was an analysis of the differences found in the PIPs detected by Beers Criteria and STOPP Criteria which involved first-generation antihistamines, tricyclic antidepressants, benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors.

The significance level was determined as  $p < 0.05$ . All contrasts were bilateral. The assessment of the agreement between the Beers and STOPP questionnaires was

conducted by obtaining the Kappa statistic between two categories, with a 95% Confidence Interval.

## Results

During the period of the study, 5,067 patients were admitted to hospital. From these, 424 patients were selected from the following Hospital Units: Cardiology, 93 (21.9%); Gastroenterology, 52 (12.3%); Geriatrics, 50 (11.8%); Internal Medicine, 165 (38.9%), and Pulmonology, 64 (15.1%).

The median age of the population was 82 (IQR 10.25) and the distribution by gender was homogeneous. The Charlson Index median was 2 (IQR 2) at the time of admission. The median number of drugs prescribed by patient and before admission was 7 (IQR 5.25).

From these 424 patients, 101 (23.8%) presented some PIP according to the Beers Criteria, and 141 (33.3%) according to the STOPP Criteria.

From the 3,060 prescriptions analyzed, 155 (5.1%) were considered potentially inappropriate with Beers Criteria, and 208 (6.8%) with the STOPP Criteria.

Seventeen (24.6%) of the 69 Beers Criteria were found in at least one patient. The most frequently detected criterion (in 6.1% of patients) was anticholinergic and antihistamine prescription, followed by amiodarone prescription, detected in 4.5% of patients.

Thirty-eight (58.4%) of the 65 STOPP Criteria were found in some patient. The majority of the PIPs detected by STOPP Criteria involved the cardiovascular system; however, the most frequently detected criterion was pharmacological duplication (STOPP J1) in 5.7% of patients, followed by the prescription of loop diuretics as first line monotherapy for hypertension (STOPP A3) in 4.5% of patients.

STOPP Criteria detected 1.7% PIPs of individual medications not identified in the Beers list; the main ones were the use of loop diuretics for isolated malleolar oedema, and of neuroleptics as hypnotic agents.

The *kappa* value obtained in order to measure the level of agreement between the Beers Criteria and the STOPP Criteria was 0.325, showing a low level of agreement between both questionnaires ( $p = 0.000$ ).

The PIPs associated with the prescription of the four groups of drugs mentioned, which were detected through Beers and STOPP Criteria, appear in Table 1.

**Table 1.** *IPs detected by Beers Criteria and STOPP Criteria*

Pharmacological Groups	Detection by Beers Criteria (%)	Detection by STOPP Criteria (%)
AH	16.8	2.4
TCA	7.8	2.9
BZD	11.0	5.3
SSRI	10.3	5.8

AH: antihistamines, TCA: tricyclic antidepressants; BZD: benzodiazepines, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors.

## Discussion

The total prevalence of patients with PIP in our study was of 23.8% using Beers Criteria and 33.3% with STOPP Criteria. These values are within the wide range of 15 to 79% described in literature<sup>11-14</sup>. The variability in prevalence may be due to different factors, such as the criteria used, the study duration, characteristics of patients and their location.

Using the 2003 version of the Beers Criteria, the value of prevalence detected in hospitals has been found to be similar to the one described in literature, ranging between 14 and 44%<sup>14-16</sup>. In other levels of chronic patient care, such as Primary Care, this value usually ranges between 18 and 42%<sup>17-22</sup>.

The prevalence of patients with PIP detected by the STOPP Criteria lies within the range detected by other authors at hospital level, ranging between 25.4 and 51.3%<sup>13,23-26</sup>. In Primary Care, there is no such disparity between the outcomes of different studies, and the prevalence of PIPs detected by STOPP Criteria usually ranges between 32 and 51.4%<sup>11</sup>.

Though some studies have been conducted with the aim of comparing both the STOPP Criteria and the Beers Criteria, so far there has been no analysis of the level of agreement with the *Kappa* Coefficient. In our study, the low level agreement shown through this coefficient among patients with PIPs detected according to Beers Criteria and STOPP Criteria could be due to different reasons. First of all, the drugs considered in each set of criteria are different; STOPP Criteria take into account the relationship of drug-drug interaction or duplication, and contain 33 situations of PIP detection with clinical relevance, not found in the 2003 version of Beers Criteria. Even so, 1.7% of the PIPs detected that were identified by STOPP Criteria were not identified by Beers Criteria; the main ones are the use of loop diuretics for malleolar oedemas without heart failure (STOPP A2), and the use of neuroleptic drugs as hypnotic agents outside *delirium* or for patients with frequent falls (STOPP B8).

However, the greatest difference seems to lie in the availability of drugs in the formulary of each country. In our hospital, besides the 30 drugs included in the Beers Criteria which are not marketed in Spain, 31 drugs of those included in the Beers lists are not included in the Hospital Formulary, vs. one single drug in the STOPP Criteria which is not included (dipyridamole)<sup>5-6</sup>. Finally, the Beers Criteria were developed for non-hospitalized patients, and therefore PIP detection could be less relevant in hospitalized patients<sup>5-6</sup>.

Among all the prescriptions for individual medications that were analyzed, 5.1% were detected according to Beers Criteria and 6.8% according to STOPP Criteria, which means that the latter detect 33% more PIPs than the former.

Among older patients, psychotropics and antihistamines are two pharmacological groups with special relevance among older patients, since they are frequently prescribed inadequately and are associated with a high number of adverse reactions. It is worth pointing out that in our study, unlike the outcomes for overall drug, Beers Criteria showed a higher ability for detecting problems associated with psychotropics and antihistamines than STOPP Criteria did.

First-generation antihistamines are difficult to manage in elderly patients due to their undesirable anticholinergic effects and potential toxicity. Without including those PIPs detected in patients who had suffered from previous falls, these represented a 16.8% of PIP detection according to Beers Criteria vs. a 2.4% according to STOPP. The reason for this difference is that STOPP only classifies their prolonged term as a PIP, while the Beers Criteria will detect PIP regardless of the time of use. However, these outcomes were slightly superior to those found by other authors also at hospital level, with values ranging between 0.3 and 2.7% by applying the STOPP Criteria, and 1.8% according to Beers<sup>12,16,21</sup>. The outcomes obtained could be explained by a high use of the antihistamine hydroxyzine as an antipruritic agent, with a deep sedative effect, which was positioned among the 10 drugs with the highest number of associated PIPs according to both types of criteria.

Tricyclic antidepressants are no longer first-line drugs for elderly people due to their high potential of causing adverse effects. However, these drugs are still frequently prescribed. In our study, these drugs represented 7.7 and 2.9% of PIPs detected by the Beers and STOPP Criteria, respectively, being quite similar to the results found by other authors whose PIPs for this group range between 7.1 and 7.7%, according to Beers Criteria, and between 1.5 and 4.1% according to STOPP<sup>12,16,20</sup>. The reason for this difference in prevalence is that Beers Criteria contraindicate the use of tricyclic antidepressants *per se* (doxepin, amitriptyline and imipramine) regardless of diagnosis and clinical setting, whereas the STOPP Criteria only state certain scenarios in which these drugs should not be used (dementia, glaucoma, altered cardiac conduction and constipation), being therefore more flexible and allowing a higher selection in prescription<sup>5</sup>.

Regarding benzodiazepines, frequently included in the studies about PIP prevalence<sup>27</sup>, detection rates were different between the Beers and the STOPP Criteria, of 11 and 5.3% respectively. In our study, the reason for this difference in the detection rates between both criteria is that STOPP only detected as inappropriate the prolonged use of long half-life benzodiazepines, unlike Beers Criteria, which also considered short-acting benzodiazepines. Values in other studies fall between 2.7 and 23.9% according to Beers Criteria, and between 5.1 and 20.4% when using the STOPP Criteria, in agreement with our outcomes<sup>12,14,16,25,28-30</sup>.

Regarding selective serotonin reuptake inhibitors, it stands out that 10.3% of PIPs detected by Beers Criteria were due to their prescription in patients with a previous history of clinically significant hyponatraemia; these data doubles the 5-8% detected by the STOPP B12 Criteria, because in the latter, the prescription of fluoxetine *per se* is not considered a PIP, but only in patients with clinically significant hyponatraemia. Our group found this problem in 3.3% of cases using the STOPP Criteria; however, those patients were managed at the Geriatrics Unit in which pharmacy care is part of the multidisciplinary team<sup>24</sup>.

The detection of certain criteria could be limited as a consequence of the study design. The list of medications in the report by the Emergency Department is not always accurate since it is often based on verbal information at the time of recording the medication. Besides, sometimes there is lack of knowledge about the previous situation, and the real situation of the patient in temporary circumstances is not always well captured in the clinical record, and this clinical information is important for assessing the associated conditions required by the STOPP Criteria, as well as the time of treatment initiation with the drugs, and the assessment of first line treatments.

Nonetheless, the present research has allowed us to conduct an exhaustive analysis of PIPs and their importance, because, on one hand, a great number of prescriptions were reviewed in detail; and on the other hand, patients were not subject to the influence of the investigator, which provides external validity to the outcomes obtained.

In terms of a practical application of this study, we can confirm what was previously published<sup>25</sup>, that is to say, that the medication of patients admitted to the Hospital Acute Geriatric Unit is currently analyzed using PIP detection criteria, specifically the STOPP/START Criteria, for which prescription alerts have been included in the assisted electronic prescribing program, as well as the Beers Criteria. Due to the recent updates for the Beers Criteria in 2012<sup>8</sup> and the STOPP/START in 2014<sup>10-11</sup>, it would be interesting to conduct a new comparison between then, in order to detect whether the differences found in the present study are still the same or have varied.

As a conclusion drawn from the present study, we can state that there is a high prevalence of PIPs in elderly patients before hospital admission by applying two different explicit criteria. The STOPP Criteria presented a higher ability of quantitative PIP detection at hospital admission vs. Beers Criteria; however, the latter ones detected a higher percentage of PIPs associated with the use of psychotropics and antihistamines. A low level of agreement between both criteria was found.

## References

- Hill Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(5):360-72.
- Spinewine A, Schmader K, Barber N, Hughes C, Swine C, Hanlon JT. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *The Lancet* 2007;370(9582):173-84.
- Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez A, Gallagher P, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009;44(5):273-9.
- Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools and possible solutions. *Clin Interv Aging* 2010;5:75-87.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Internal Med* 1991;151(9):1825-32.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahoney D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment): Consensus Validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2):72-83.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, MacLean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Internal Med* 2003;163(22):2716-24.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Am Geriatr Soc* 2012;60(4):616-31.
- Gallagher P, Barry P, O'Mahoney D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(2):113-21.
- 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(2):213-8.
- Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez M, Lozano I, Sánchez C, Cruz-Jentoft AJ. Improving drug prescribing in the elderly: A new edition of STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50(2):89-96.
- Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acute ill population of elderly patients as determined by Beers Criteria. *Age Ageing* 2008;37(1):96-101.
- Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging* 2012;29(10):829-37.
- Pasina L, Djade CD, Tettamandi M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, et al. Prevalence of potentially inappropriate medication and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *J Clin Pharm Ther* 2014;39(5):511-5.
- Gallagher P, O'Mahoney D. STOPP: application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers criteria. *Age Ageing* 2008;37(6):673-9.
- Corsonello A, Prano L, Garasto S, Fabietti P, Bustacchini S, Lattanzio F. Potentially inappropriate medication in elderly hospitalized patients. *Drug Aging* 2009;26(Suppl 1):31-9.
- Carey IM, De Wilde S, Harris T, Victor C, Richards N, Hilton SR, Cook DG. What factors predict potentially inappropriate primary care prescribing in older people? Analysis of UK primary care patient record data-base. *Drugs Aging* 2008;25(8):693-706.
- Ryan C, O'Mahoney D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2008;68(6):936-47.
- Buck MD, Atreja A, Bruncker CP, Jain A, Suh TT, Palmer RM, Dorr DA, Harris CM, Wilcox AB. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices; prevalence and patient characteristics based on electronic health records. *Am J Geriatric Pharmacother* 2009;7(2):84-92.
- Lai HY, Hwang SJ, Chen YC, Chen TJ, Lin MH, Chen LK. Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at

- ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin Ther* 2009;31(8):1859–70.
21. Cahir C, Moriarty F, Teljeur C, Fahey T, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and vulnerability and hospitalization in older community-dwelling patients. *Ann Pharmacother* 2014;48(12):1546–54.
  22. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria: enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(7):1217–23.
  23. Conejos MD, Sánchez M, Delgado E, Sevilla I, González-Blázquez S, Montero B, Cruz-Jentoft AJ. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health care settings. *Eur Geriatr Med* 2010;1(1):9–14.
  24. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero B, Mádlová P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'Mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(11):1175–88.
  25. Delgado E, Álvarez A, Pérez C, Muñoz M, Cruz-Jentoft A, Bermejo T. Resultados de la integración de la atención farmacéutica en una Unidad de Agudos de Geriátria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012;47(2):49–54.
  26. Iniesta C, Urbieta E, Gascón JJ, Rentero L, García-Molina S, Cabello A. Causas y factores asociados a la prescripción inapropiada en paciente anciano detectadas al ingreso hospitalario. Aplicación de los criterios STOPP/START. *Aten Farm* 2012;14(2):100–7.
  27. Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivelä SL, Lyles A, Leikola SN. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: A systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(8):1521–30.
  28. Wahab MSA, Nyfort-Hansen K, Kowalski SR. Inappropriate prescribing in hospitalized Australian elderly as determined by the STOPP criteria. *Int J Clin Pharm* 2012;34(6):855–62.
  29. Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Potentially inappropriate prescribing in patients over 65 years-old in a primary care health centre. *Aten Primaria* 2014;46(6):290–7.
  30. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* 2011;171(11):1013–9.

## Aportación a la literatura científica

En personas mayores, la prescripción potencialmente inapropiada puede evaluarse por diferentes métodos. Los criterios STOPP y los criterios de Beers destacan entre los criterios explícitos más usados en nuestro país.

Aunque se han realizado algunos estudios, tanto internacionales como nacionales, en los que se comparan los criterios STOPP y los de Beers, ninguno de ellos ha analizado hasta el momento el grado de concordancia con el coeficiente *Kappa* en el ingreso hospitalario. Por el bajo coeficiente de concordancia encontrado (*Kappa*=0.325 *p*=0,000), este estudio nos ha permitido concluir que, en el momento del ingreso, por diversos motivos, ambos criterios identifican prescripciones potencialmente inapropiadas en distintos pacientes que son susceptibles de recibir una atención farmacéutica reforzada con el fin de evitar posibles problemas relacionados con la medicación.

Además, hemos analizado de forma específica la prescripción de cuatro grupos farmacológicos de interés en los mayores: antihistamínicos de primera generación, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Fármacos cuya utilización es muy extendida en estos pacientes a pesar de presentar un manejo irregular y una potencial toxicidad.

## Introducción

La prescripción inapropiada de medicamentos es un problema especialmente frecuente en las personas mayores, siendo una causa importante de morbi-mortalidad, ya que ocasiona un aumento de reacciones adversas a medicamentos (RAM), un mayor número de ingresos,

asistencia a los Servicios de Urgencias y, en definitiva, un incremento del coste de los recursos sanitarios<sup>1</sup>.

Se considera prescripción potencialmente inapropiada (PPI), aquella prescripción que: a) se utiliza en condiciones que no son las indicadas; b) conlleva un elevado riesgo de interacciones con otros fármacos y/o determinadas patologías; c) constituye una duplicidad respecto a otros grupos farmacológicos o d) no es coste-efectiva<sup>2-4</sup>.

La adecuación de la prescripción puede evaluarse tanto por métodos explícitos como implícitos. Entre los métodos explícitos destacan, por su frecuencia de uso en nuestro entorno, los criterios de Beers<sup>5</sup> y los (STOPP/START) *Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right i.e. appropriate, indicated Treatment*<sup>6</sup>.

Los criterios de Beers surgieron en 1991, siendo los primeros criterios explícitos de PPI en personas mayores<sup>5</sup>. Posteriormente, se modificaron en varias ocasiones<sup>7</sup>, habiendo sido asumidos recientemente por la *American Geriatrics Society*, que se ha encargado de su última actualización<sup>8</sup>. En el 2008, se desarrollaron los criterios europeos STOPP/START<sup>6</sup> que nacieron en Irlanda y su desarrollo clínico, a partir de un panel de expertos, fue asumido por la *European Union Geriatric Medicine Society*. Están organizados por sistemas fisiológicos y pueden ser aplicados en un tiempo breve. Su evidencia ha sido contrastada con el *British National Formulary* y ha sido avalada por una extensa revisión de la literatura<sup>9</sup>. Recientemente se ha publicado la segunda versión en inglés<sup>10</sup> y castellano<sup>11</sup>.

Se han llevado a cabo diversos estudios de evaluación de prevalencia de pacientes con PPI en Europa y Estados Unidos con los métodos anteriormente citados, obteniéndose valores que oscilan entre 15 y 79%, depen-

diendo del tipo de población<sup>11-14</sup>. En España, los datos de prevalencia se sitúan entre un 25 y un 58% de los pacientes en hospitales de agudos<sup>11</sup>.

El objetivo principal de este estudio es identificar la concordancia en la detección de PPI entre los criterios STOPP 2009 y los criterios de Beers 2003, en pacientes mayores valorados en el momento del ingreso hospitalario.

Un objetivo secundario es describir la prevalencia de PPI en cuatro grupos farmacológicos de interés en el tratamiento de los mayores: antihistamínicos de primera generación, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepinas e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

## Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional y retrospectivo en pacientes hospitalizados en un Hospital Universitario de 1070 camas. Se incluyeron pacientes desde la fecha de aprobación (marzo 2009) del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del hospital, hasta completar el tamaño muestral estimado, 424 pacientes, durante 4 meses.

Se seleccionaron pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, edad  $\geq 70$  años que habían ingresado a través del Servicio de Urgencias. Se excluyeron aquellos pacientes ya incluidos previamente en el estudio que reingresaban durante el período de reclutamiento y aquellos con informes de urgencias incompletos. Se estimó una muestra de estudio de 424 pacientes que permitiera obtener resultados con un nivel de significación estadística de  $\alpha = 0,05$  y una potencia del 80%, considerando que la proporción de pacientes con PPI según los criterios de Beers es del 25% y según los criterios STOPP/START del 35%, y calculando unas potenciales pérdidas del 10%<sup>15</sup>. Tras el cálculo se obtuvo que el número necesario de la muestra fuera de al menos 374 pacientes. La creación de la unidad de hospitalización de pacientes geriátricos agudos estaba prevista antes de comenzar la realización de este estudio. No obstante no se constituyó como unidad efectiva hasta marzo del 2010. Por ello, adicionalmente al reclutamiento de los 374 correspondientes a cuatro unidades de hospitalización del área médica (Cardiología, Gastroenterología, Medicina Interna y Neumología) se incluyeron 50 pacientes en el estudio siguiendo la metodología previa, todos ellos ingresados en Geriatría.

Diariamente se obtuvo un listado de ingresos de las cinco unidades de hospitalización previas, realizándose la selección de sujetos de forma consecutiva según el orden de ingreso hasta completar el tamaño muestral. Se reclutaron pacientes que ingresaron cualquier día de la semana incluyendo festivos. De cada paciente se revisó el informe de urgencias correspondiente al episodio de estudio obteniéndose el listado de medicación crónica, entendiéndose como tal la que

tomaba en su domicilio antes de que se produjeran cambios en el tratamiento debidos a la enfermedad que provocó la hospitalización. Se estableció como variable dependiente la presentación de al menos 1 PPI en los pacientes (variable categórica), y como variables independientes las descritas a continuación: edad, sexo, número de fármacos e índice de comorbilidad de Charlson. Es un índice que predice la mortalidad a largo plazo según puntuación por distintas patologías, su valor oscila entre 0 y 37. Se aplicaron los criterios de Beers 2003<sup>7</sup> y los STOPP 2009<sup>3</sup> sobre la medicación que el paciente tenía prescrita tal y como aparecía en el informe de urgencias.

Finalmente, se analizaron las diferencias encontradas en las PPI detectadas por los criterios de Beers y los STOPP que afectaban a antihistamínicos de primera generación, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepinas e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Se estableció el nivel de significación en  $p < 0,05$ . Todos los contrastes fueron bilaterales. La evaluación de la concordancia entre los cuestionarios de Beers y los STOPP se realizó mediante la obtención del estadístico Kappa entre dos categorías, con un nivel de confianza del 95%.

## Resultados

Durante el periodo de estudio, ingresaron en el Hospital 5.067 pacientes. Se seleccionaron 424 pacientes distribuidos en los siguientes servicios médicos: Cardiología, 93 (21,9%); Gastroenterología, 52 (12,3%); Geriatría, 50 (11,8%); Medicina Interna, 165 (38,9%); y Neumología, 64 (15,1%).

La mediana de edad de la población fue de 82 (RIC 10,25) y la distribución por sexo fue homogénea. La mediana del Índice de Charlson fue 2 (RIC 2) en el momento del ingreso. La mediana de fármacos prescritos por paciente fue de 7 (RIC 5,25) antes del ingreso.

De los 424 pacientes, 101 (23,8%) presentaron alguna PPI según los criterios de Beers y 141 (33,3%) según los STOPP.

De las 3.060 prescripciones analizadas, se consideraron potencialmente inapropiadas 155 (5,1%) con los criterios de Beers y 208 (6,8%) con los criterios STOPP.

De los 69 criterios de Beers, se encontraron 17 (24,6%) en al menos un paciente. El criterio detectado con mayor frecuencia (en un 6,1% de los pacientes) fue la prescripción de anticolinérgicos y antihistamínicos, seguido de prescripción de amiodarona, detectada en el 4,5% de los pacientes.

De los 65 criterios STOPP, se encontraron 38 (58,4%) en algún paciente. Las PPI detectadas por los criterios STOPP afectaron mayoritariamente al sistema cardiovascular, si bien el criterio detectado con mayor frecuencia fue la duplicidad farmacológica (STOPP J1) en el 5,7% de los pacientes, seguido de la prescripción de diuréticos

**Tabla 1.** PPI detectadas por criterios de Beers y por criterios STOPP

Grupos farmacológicos	Detección Criterios Beers (%)	Detección Criterios STOPP (%)
AH	16,8	2,4
ATC	7,8	2,9
BZD	11,0	5,3
ISRS	10,3	5,8

AH: antihistamínicos, ATC: antidepresivos tricíclicos, BZD: benzodiazepinas, ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación serotonina

del asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión (STOPP A3) en el 4,5% de los pacientes.

Los criterios STOPP detectaron un 1,7% de PPI de medicamentos individuales no identificadas por el listado de Beers, destacando el uso de diuréticos del asa para edemas maleolares aislados y de neurolépticos como hipnóticos.

El valor *kappa* obtenido para medir el grado de concordancia entre los criterios de Beers y los STOPP fue de 0,325, indicando un grado de concordancia bajo entre ambos cuestionarios ( $p=0,000$ ).

La PPI asociada a la prescripción de los cuatro grupos de fármacos mencionados detectada por los criterios de Beers y los STOPP se recoge en la tabla 1.

## Discusión

La prevalencia total de pacientes con PPI en nuestro estudio ha sido del 23,8% utilizando los criterios de Beers y del 33,3% con los STOPP, valores que se encuentran en el amplio rango descrito en la bibliografía y que oscila entre un 15 y 79%<sup>11-14</sup>. La variabilidad en la prevalencia puede atribuirse a distintos factores, como los criterios utilizados, la duración del estudio, las características de los pacientes y la localización de los mismos.

Utilizando la versión de 2003 de los criterios de Beers, el valor de prevalencia detectado en hospitales es similar al descrito en la bibliografía que oscila entre el 14 y 44%<sup>14-16</sup>. En otros niveles asistenciales de atención a pacientes crónicos, como Atención Primaria, se sitúa entre un 18 y 42%<sup>17-22</sup>.

La prevalencia de pacientes con PPI detectada por los criterios STOPP se encuentra en el rango detectado por otros autores a nivel hospitalario, que oscila entre el 25,4 y el 51,3%<sup>13, 23-26</sup>. En primaria no existe tanta disparidad entre los resultados de los diversos estudios, y la prevalencia de PPI detectada por los criterios STOPP se sitúa entre el 32, y el 51,4%<sup>11</sup>.

Aunque se han realizado algunos estudios en los que se comparan los criterios STOPP y los de Beers, ninguno de ellos ha analizado hasta el momento el grado de concordancia con el coeficiente *Kappa*. En nuestro estudio, el bajo grado de concordancia mostrado mediante dicho coeficiente entre los pacientes con PPI detectadas según los criterios de Beers y los STOPP, puede deber-

se a diferentes motivos. En primer lugar, los fármacos considerados en unos criterios y otros son diferentes; los criterios STOPP tienen en cuenta la relación de interacción fármaco-fármaco o duplicidad y contienen 33 situaciones de detección de PPI con relevancia clínica no encontrados en la versión de 2003 de los criterios de Beers. Así, un 1,7% de las PPI detectadas que identifican los criterios STOPP, no fueron identificadas por los criterios de Beers, destacando la utilización de diuréticos del asa para edemas maleolares sin que exista insuficiencia cardíaca (STOPP A2), y la utilización de neurolépticos como hipnóticos fuera de un *delirium* o en pacientes con caídas frecuentes (STOPP B8).

No obstante, la mayor diferencia parece encontrarse en la disponibilidad de los fármacos en los formularios de cada país. En nuestro hospital, además de los 30 fármacos de los criterios de Beers no comercializados en España, 31 fármacos de los recogidos en los listados de Beers no están incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital, frente a un único fármaco de los criterios STOPP no incluido (dipiridamol)<sup>5-6</sup>. Por último, los criterios de Beers fueron desarrollados en pacientes no hospitalizados, pudiendo ser menos relevante la detección de PPI en pacientes ingresados<sup>5-6</sup>.

Entre todas las prescripciones de medicamentos individuales analizadas, un 5,1% se detectaron según los criterios de Beers, y un 6,8% según los STOPP, lo que supone que los segundos detectan un 33% más de PPI que los primeros.

Los psicofármacos y los antihistamínicos son dos grupos que cobran especial relevancia en los mayores ya que frecuentemente se prescriben de forma inadecuada y están relacionados con un gran número de reacciones adversas. Llama la atención en nuestro estudio que, al contrario que para la totalidad de los fármacos, los criterios de Beers tuvieran una mayor capacidad de detección de problemas relacionados con los psicofármacos y antihistamínicos que los criterios STOPP.

Los antihistamínicos de primera generación, son un grupo farmacológico de difícil manejo en el paciente mayor debido a los efectos anticolinérgicos indeseables y la potencial toxicidad. Sin tener en cuenta las PPI detectadas en pacientes con caídas previas, éstos supusieron una detección del 16,8% de PPI según los criterios de Beers frente a un 2,4% por STOPP. La diferencia se



debe a que los STOPP consideran PPI únicamente el uso prolongado de los mismos, mientras que los Beers detectan PPI independientemente del tiempo de utilización. No obstante, dichos resultados son algo superiores a los que han encontrado otros autores también a nivel hospitalario, cuyos valores oscilan entre un 0,3 y 2,7% aplicando los criterios STOPP y un 1,8% según Beers<sup>12, 16, 21</sup>. El resultado obtenido podría explicarse por una elevada utilización del antihistamínico hidroxizina como antipruriginoso, con marcado efecto sedante, que se situó entre los 10 fármacos con más PPI asociadas según ambos tipos de criterios.

Los antidepresivos tricíclicos han dejado de ser fármacos de primera línea en personas mayores por sus efectos adversos. Sin embargo siguen siendo prescritos con frecuencia. En nuestro estudio, representaron el 7,7 y el 2,9 % de las PPI detectadas por los criterios Beers y STOPP, respectivamente, coincidiendo con los resultados que encuentran otros autores, cuyas PPI para este grupo oscilan entre 7,1 y 7,7%, según Beers y entre 1,5 y 4,1% según STOPP<sup>12, 16, 20</sup>. La diferencia en la prevalencia se debe a que los criterios de Beers contraindican la utilización de antidepresivos tricíclicos *per se* (doxepina, amitriptilina e imipramina) independientemente del diagnóstico y de situación clínica, sin embargo, los criterios STOPP indican únicamente determinadas situaciones en las que estos fármacos no se han de utilizar (demencia, glaucoma, alteración de conducción cardíaca y estreñimiento), por lo que resultan más flexibles y permiten mayor elección en la prescripción.<sup>5</sup>

En lo que respecta a las benzodiazepinas, frecuentemente incluidas en los estudios de prevalencia de PPI<sup>27</sup>, las tasas de detección fueron diferentes entre los criterios de Beers y los STOPP, siendo del 11 y el 5,3%, respectivamente. En nuestro estudio, la diferencia en las tasas de detección de ambos criterios se debe a que los STOPP únicamente detectan como inapropiado el uso prolongado de benzodiazepinas de vida media larga, a diferencia de los criterios de Beers que consideran además las benzodiazepinas de acción corta. Los valores en otros estudios se sitúan entre el 2,7 y 23,9% según los criterios de Beers y el 5,1 y 20,4% utilizando los criterios STOPP, en consonancia con nuestros resultados<sup>12, 14, 16, 25, 28-30</sup>.

En relación a los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, destaca que el 10,3% de las PPI detectadas por los criterios de Beers fue por su prescripción en pacientes con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa, dato que duplica el 5,8% detectado por el criterio STOPP B12 ya que éstos no consideran PPI la prescripción de fluoxetina *per se* sino únicamente en pacientes con hiponatremia clínicamente significativa. Nuestro grupo encontró este problema en un 3,3% de los casos, usando los criterios STOPP, si bien eran pacientes atendidos en el Servicio de Geriátrica, donde existe

una atención farmacéutica integrada en el equipo multidisciplinario<sup>24</sup>.

La detección de determinados criterios se pudo ver limitada como consecuencia del diseño del estudio. La lista de medicamentos del informe de Urgencias no siempre es precisa debido a la información verbal en numerosas ocasiones y al momento del registro de la medicación. Además, el desconocimiento en ocasiones de la situación previa y de la situación real del paciente en circunstancias transitorias no siempre está bien recogida en la historia, y esta información clínica es importante para la valoración de las condiciones asociadas que requieren los criterios STOPP, así como el momento de inicio de los fármacos y la valoración de los tratamientos de primera línea.

No obstante, la presente investigación nos ha permitido realizar un análisis exhaustivo de las PPI y de su magnitud ya que, por un lado, se revisaron con detalle un gran número de prescripciones y, por otro lado, los pacientes no estuvieron sometidos a la influencia del investigador, lo que aporta validez externa a los resultados obtenidos.

En cuanto a la aplicación práctica del estudio, podemos afirmar, y así se ha publicado, que actualmente se analiza la medicación de los pacientes ingresados en la Unidad de Agudos de Geriátrica del Hospital utilizando criterios de detección de PPI, en concreto los criterios STOPP/START, de los que se han incluido alertas de prescripción en el programa de prescripción electrónica asistida, y los criterios de Beers. Debido a la reciente actualización de los criterios de Beers<sup>8</sup> y los STOPP/START<sup>10-11</sup> en 2012 y 2014, respectivamente, sería interesante realizar una nueva comparación entre ambos con el fin de detectar si las diferencias encontradas en el presente estudio se mantienen o varían.

Como conclusión en el presente estudio podemos indicar que la prevalencia de PPI en mayores antes del ingreso, aplicando diferentes criterios explícitos, es elevada. Los criterios STOPP presentaron una mayor capacidad de detección cuantitativa de PPI al ingreso hospitalario que los de Beers, sin embargo, éstos detectaron un mayor porcentaje de PPI en relación con el uso de psicofármacos y antihistamínicos. La concordancia entre ambos criterios es baja.

## Bibliografía

- Hill Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(5):360-72.
- Spinewine A, Schmader K, Barber N, Hughes C, Swine C, Hanlon JT. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *The Lancet* 2007;370(9582):173-84.
- Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez A, Gallagher P, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Geront* 2009;44(5):273-9.

4. Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools and possible solutions. *Clin Interv Aging* 2010;5:75-87.
5. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Internal Med* 1991;151(9):1825-32.
6. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahoney D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment): Consensus Validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2):72-83.
7. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, MacLean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Internal Med* 2003;163 (22):2716-24.
8. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. J American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Am Geriatr Soc* 2012;60(4):616-31.
9. Gallagher P, Barry P, O'Mahoney D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Phar Ther* 2007;32(2):113-21.
10. 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(2):213-8.
11. Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez M, Lozano I, Sánchez C, Cruz-Jentoft AJ. Improving drug prescribing in the elderly: A new edition of STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50(2):89-96.
12. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acute ill population of elderly patients as determined by Beers Criteria. *Age Ageing* 2008;37(1):96-101.
13. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging* 2012;29(10):829-37.
14. Pasina L, Djade CD, Tettamandi M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, et al. Prevalence of potentially inappropriate medication and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *J Clin Pharm Ther* 2014;39(5): 511-5.
15. Gallagher P, O'Mahoney D. STOPP: application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers criteria. *Age Ageing* 2008;37(6):673-9.
16. Corsonello A, Prano L, Garasto S, Fabietti P, Bustacchini S, Lattanzio F. Potentially inappropriate medication in elderly hospitalized patients. *Drug Aging* 2009;26(Suppl 1):31-9.
17. Carey IM, De Wilde S, Harris T, Victor C, Richards N, Hilton SR, Cook DG. What factors predict potentially inappropriate primary care prescribing in older people? Analysis of UK primary care patient record data-base. *Drugs Aging* 2008; 25(8):693-706.
18. Ryan C, O'Mahoney D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2008;68(6):936-47.
19. Buck MD, Atreya A, Bruncker CP, Jain A, Suh TT, Palmer RM, Dorr DA, Harris CM, Wilcox AB. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices; prevalence and patient characteristics based on electronic health records. *Am J Geriatric Pharmacother* 2009;7(2):84-92.
20. Lai HY, Hwang SJ, Chen YC, Chen TJ, Lin MH, Chen LK. Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin Ther* 2009;31(8):1859-70.
21. Cahir C, Moriarty F, Teljeur C, Fahey T, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and vulnerability and hospitalization in older community-dwelling patients. *Ann Pharmacother* 2014; 48(12):1546-54.
22. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria: enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(7):1217-23.
23. Conejos MD, Sánchez M, Delgado E, Sevilla I, González-Blázquez S, Montero B, Cruz-Jentoft AJ. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health care settings. *Eur Geriatr Med* 2010;1(1):9-14.
24. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero B, Mádllová P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'Mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(11):1175-88.
25. Delgado E, Álvarez A, Pérez C, Muñoz M, Cruz-Jentoft A, Bermejo T. Resultados de la integración de la atención farmacéutica en una Unidad de Agudos de Geriátria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012;47(2):49-54.
26. Iniesta C, Urbieta E, Gascón JJ, Rentero L, García-Molina S, Cabello A. Causas y factores asociados a la prescripción inapropiada en paciente anciano detectadas al ingreso hospitalario. Aplicación de los criterios STOPP/START. *Aten Farm* 2012;14(2):100-7.
27. Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivelä SL, Lyles A, Leikola SN. Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: A systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(8):1521-30.
28. Wahab MSA, Nyfort-Hansen K, Kowalski SR. Inappropriate prescribing in hospitalized Australian elderly as determined by the STOPP criteria. *Int J Clin Pharm* 2012;34(6):855-62.
29. Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Potentially inappropriate prescribing in patients over 65 years-old in a primary care health centre. *Aten Primaria* 2014; 46(6):290-7.
30. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* 2011;171(11):1013-9.

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- Apolo Carvajal F, González Martínez M, Capilla Santamaría E, Cáliz Hernández B, Cañamares Orbis I, Martínez Casanova N, et al. Adaptation of oral medication in people institutionalized in nursing homes for whom medication is crushed: The ADECUA Study. Farm Hosp. 2016;40(6):514-528.
- Apolo Carvajal F, González Martínez M, Capilla Santamaría E, Cáliz Hernández B, Cañamares Orbis I, Martínez Casanova N, et al. Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA. Farm Hosp. 2016;40(6):514-528.



**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

## Adaptation of oral medication in people institutionalized in nursing homes for whom medication is crushed: The ADECUA Study

### Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA

Francisco Apolo Carvajal, María González Martínez, Elena Capilla Santamaría, Betsabé Cáliz Hernández, Iciar Cañamares Orbis, Nuria Martínez Casanova, Eugenia Martínez Sánchez, Ainhoa Aranguren Oyarzábal, María José Calvo Alcántara and Encarnación Cruz Martos

General Subdirectorate of Pharmacy and Healthcare Products. SERMAS.

**Abstract**

*Purpose:* To evaluate the effect of pharmacist interventions in the adaptation of pharmaceutical forms in elders institutionalized in nursing homes whose medicines are crushed, which may have a clinical relevance.

*Methods:* Quasi-experimental, multicenter, transversal and prospective study carried out in 10 nursing homes. Subjects for whom drugs were being crushed were identified. Their treatments were reviewed in order to identify drugs that should not be crushed. In these cases, we proposed an alternative to the physician and we evaluated the degree of acceptance, its association to other variables and the pre-post adaptation index (tablets that can be crushed and capsules that can be opened/total number of tablets and capsules before and after the intervention). Moreover, health professionals received a training course.

*Results:* Medication was being crushed for 33% (618/1875) of residents (mean: 5 drugs susceptible of crushing). 220 pharmaceutical interventions were performed, mostly in extended release or gastro-resistant drugs (48% were accepted). Switch was the type of intervention more frequent (79%), mainly to

**Resumen**

*Objetivo:* Evaluar el efecto de la intervención del farmacéutico en la adecuación de formas farmacéuticas en ancianos institucionalizados en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación y cuya alteración pueda tener relevancia clínica.

*Método:* Estudio cuasiexperimental, multicéntrico, transversal y prospectivo de diseño antes-después en 10 residencias de mayores. Se identificaron los residentes a los que se les trituraba la medicación y se revisó su tratamiento para identificar los medicamentos que no se pueden triturar. Se comunicó al médico responsable la alternativa disponible y se evaluó el grado de aceptación, su asociación con otras variables medidas y el índice de adecuación pre-post, (comprimidos/cápsulas triturables respecto al total de comprimidos/cápsulas antes y después de la intervención). Se impartió además un curso formativo dirigido a los profesionales sanitarios.

*Resultados:* Se trituraba la medicación al 33% (618/1.875) de los pacientes institucionalizados (media: 5 fármacos susceptibles de trituración). Se realizaron 220 intervenciones, mayoritariamente por tratarse de fármacos de liberación prolongada o gastrorresistentes, de las que se aceptaron el 48%. El tipo de intervención más frecuente fue el cambio (79%), mayoritariamente a formas de liberación inmediata o a otro principio acti-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francisco.apolo@salud.madrid.org (Francisco Apolo Carvajal).

Recibido el 19 de febrero de 2016; aceptado el 14 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10467



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.

immediate release forms or to a different drug. The adaptation index increased from 93% to 95% ( $p < 0.001$ ). Satisfaction amongst health professionals was high.

**Conclusions:** The pharmacist intervention improved the correct administration of drugs, thereby increasing safety and efficacy.

#### KEYWORDS

Deglutition; Crush; Oral drug administration; Dosage form.

Farm Hosp. 2016;40(6):514-528

## Contribution to literature

Dysphagia in elderly people may be caused by a diversity of alterations, both structural and functional. The physiopathology is determined by different factors, including ageing itself. The prevalence of dysphagia varies depending on the setting where the study is conducted. Ekberg *et al.* found a prevalence ranging from 3 to 50% in the European population<sup>1</sup>. It affects between 56% and 78% of institutionalized elderly people, depending on the level of severity considered<sup>2</sup>. In this setting, other studies have verified a prevalence of dysphagia between 50 and 60%<sup>3,4</sup>. In studies conducted in other countries, it has been confirmed that many medicinal products are incorrectly manipulated, and can cause toxicity problems and lack of effectiveness<sup>5,6</sup>. In Spain, some deaths were reported consequence of manipulating extended release tablets that changed its bioavailability by crushing. Therefore, it is necessary to detect these medication errors and suggest alternatives for these patients. To our knowledge, there have been no studies so far in nursing homes to assess the role of the pharmacist in this area.

There is evidence of a high prevalence of crushing medicines in nursing homes in Spain, and there is a frequent inadequate crushing<sup>7</sup>. Many healthcare professionals are not aware of the consequences of crushing. Our study demonstrates that there are pharmacological alternatives for most of medicines that can be administered without any previous alteration, and that the pharmacist plays an essential role in the training of these professionals and adapting the correct pharmaceutical forms.

## Introduction

Dysphagia or difficulty swallowing, is a term that indicates the existence of a subjective sensation of difficulty when the alimentary bolus passes during swallowing<sup>8</sup>. It can include a wide range of sensations, from the existence of problems in order to initiate swallowing, to the sensation that food has become stuck in the oesophagus. Dysphagia is a frequent health issue in the institutionalized elderly population, as a consequence of physiological and pathological changes (particularly neurological and degenerative conditions) associated with the ageing process. It is estimated that the prevalence

vo. El índice de adecuación pasó del 93% al 95% ( $p < 0,001$ ). La satisfacción de los profesionales con el curso fue elevada.

**Conclusiones:** La intervención del farmacéutico ha mejorado la correcta administración de los medicamentos, aumentando con ello su seguridad y eficacia.

#### PALABRAS CLAVE

Deglución; Triturar; Administración oral de medicamentos; Forma farmacéutica.

Farm Hosp. 2016;40(6):514-528

of dysphagia in this population group varies between 56 and 78%<sup>4,9-12</sup>. Moreover, in some cases these swallowing problems will require the use of feeding tube for the administration of nutrients.

Elderly people institutionalized in nursing homes with swallowing problems refer difficulties for taking whole capsules and tablets<sup>13</sup>, which can lead to medication errors due to lack of adherence or wrong manipulation of pharmaceutical forms<sup>14</sup>.

In this situation, healthcare professionals are forced to use techniques to manipulate pharmaceutical forms, such as crushing tablets or opening capsules in order to facilitate their administration. The lack of knowledge by healthcare professionals of the consequences caused by the alteration of the pharmaceutical form on the effectiveness and safety of the medication<sup>6,15</sup>, as well as the lack of instructions indicating how to carry out this technique, will lead to an increased risk of iatrogenia and medication errors. A study published in 2012 showed that these practices were carried out for 32% of residents institutionalized in geriatric units, with swallowing and behavioural alterations as the most frequent causes for crushing; and that this practice was not allowed in 42% of medications analyzed<sup>5</sup>.

Tablet crushing practice shown in the hospital setting can also be reproduced in the Primary Care setting, and particularly in the case of nursing homes.

The primary aim is to evaluate the intervention carried out by the pharmacist in the adaptation of pharmaceutical forms in institutionalized people in nursing homes whose medicines are usually crushed and this form alteration could have potential clinical relevance. The secondary aims are to estimate the prevalence of crushing solid pharmaceutical forms for institutionalized persons, to evaluate the influence of age and shift of administration in the prevalence of crushing and to identify the medicines most frequently crushed with potentially negative consequences.

## Methods

A quasi-experimental, multicentre, transversal and prospective study, before-and-after design, conducted in ten nursing homes with a pharmacist in their multidisciplinary team. At the same time, an observational trans-

versal study was conducted to estimate the prevalence of the crushing practice in these centres.

The study included all institutionalized residents whose treatment was prepared in dosette boxes and had at least one medicine crushed in any of the shifts. Residents who self-administered their medicines were excluded and those who died or were transferred to other centres during the course of the study were considered as follow-up losses.

The duration of the study was five months, from May to September, 2015. The study protocol was reviewed and approved by the Regional Clinical Research Ethics Committee.

This study was developed in three phases:

### Phase 1. Before the intervention

Those residents whose medicines were usually crushed were identified with a personal interview by the healthcare professionals responsible for administration, both in the morning and in the afternoon shift.

Afterwards, the pharmacist reviewed the treatment of these residents, checking if crushing was adequate for each medicine according to the summary of product characteristics and two guidelines on correct administration of medicines<sup>16,17</sup>. In case of lack of information and/or discrepancy in bibliography, information was asked to the manufacturing pharmaceutical company. If there were no stability studies, it was considered adequate, at the judgment of the researcher, to crush those tablets coated with the aim to mask an unpleasant taste or smell, or to protect from light or humidity, or chewable tablets. The formulation of orodispersible and effervescent tablets allows their administration in people with swallowing problems. In case of someone crushed them, it was considered clinically irrelevant. Regarding capsules, it was considered adequate to open capsules with powder or pellets inside, with bibliography supporting that these could be opened, emptied and dispersed in water, though the drug had an unpleasant taste or smell. During data collection, it was considered inadequate to crush acetylsalicylic acid, although its summary of product characteristic state that it can be crushed, due to its gastric damaging effects, with the risk of ulcer for acetylsalicylic acid enteric coated of 6% vs. 23% in other formulations without it<sup>18</sup>. Demographical data were collected (age and gender), as well as the reason for crushing medicines. Regarding treatment, the following data were collected:

- Total number of lines of prescription, including medicines (there can be different lines with the same drug), oxygen, dietary supplements, thickening agents, and healthcare products. Both, chronic and acute treatments were recorded.
- Number of capsules and tablets that can be modified.
- Number of tablets that can be crushed and capsules that can be opened according to their summary of product characteristics.

- Number of tablets that can be crushed and capsules that can be opened according to bibliography.
- Number of tablets that can be crushed and capsules that can be opened according to the clinical judgment of the researcher.
- Number of tablets defined as not adequate to be crushed and capsules that cannot be opened.
- Reason for not crushing (extended release, gastro-resistant, soft gelatine capsule, clinical trial medicines, teratogenic or cytotoxic drugs).

The prevalence of crushing practice was calculated, defined as the ratio between the number of residents whose medication was crushed and the total number of residents included in the study. The adaptation index was calculated and defined as the ratio of medicines adequately crushed and the number of medicines that may be crushed.

### Phase 2. Intervention

Two types of interventions were conducted in this phase.

Firstly, a 4-hour educational programme was designed and certified about the rational use of medicines in nursing homes. This programme included recommendations to strengthen safe strategies in the different stages of medication process in the centres. The administration section represented half of the programme's content, and it consisted in an explanation of how pharmaceutical forms should be administered, including a specific subsection for medication crushing, highlighting specially those types of tablets that should not be crushed, and instructions for drug administration. Secondly, all incidences detected in administration, as well as the pharmacological alternative or pharmacist recommendation, were communicated to the physician through written and oral report. No alternatives were considered for those medications that could be crushed, because the switch to other pharmaceutical forms can cause more medication errors in nursing homes<sup>19</sup>.

The number of meetings conducted, number of attendees, knowledge acquired, and level of satisfaction regarding educational program as well as the number and type of interventions suggested (switching to another drug, addition of another medicine, interruption, or instructions for drug administration) were all recorded. The addition of another medication was considered for those cases where there was no alternative and the consequences of crushing could be alleviated by adding on another medication. Switching to a different pharmaceutical form, to another drug, or from fixed-dose combination to single drugs was specified as intervention subtype.

### Phase 3. After the intervention.

In this phase, the pharmacist assessed the effect of the actions.

**Table 1.** Patient Demographics

Demographics	Total patients	Crushing	No crushing	
N	1875	618	1257	
Age (years)	85.69±7,8	86.35±7,75	85.33±7,81	
Gender (%)				
Female	71.90%	38.30%	61.70%	p<0.001
Male	28.10%	28.80%	71.20%	

To this aim, the pharmacist evaluated the intervention on prescription within the 30 days after it was reported. The number of interventions accepted was recorded, and the reason for not accepting (treatment about to be completed, medicines by special authorization, a patient without clinical criteria for crushing, prescription by specialist, discrepancy with the medical criteria, lack of time, and unknown).

Besides, it was evaluated if the level of acceptance was associated with any of the variables collected (centre, physician, medication and type of intervention), and the monthly economic impact derived was calculated. This impact was obtained based on the prices of medications at recommended retail price including value add taxes (RRP including VAT) that appear in the nomenclator of February, 2015. Finally, the post-intervention adequacy index was determined, and it was compared with the value before the intervention, in order to assess the primary objective.

### Statistical analysis

The sample size calculated to find statistically significant differences with 80% potency was of 202 nursing home residents, assuming an increase in the adequacy index of 80% to 90%.

A statistical analysis was conducted of the data collected, evaluating the association between variables through the  $\chi^2$  test for qualitative variables, using the Bonferroni Correction for comparing multiple proportions, and the Student t-test (parametric) or Mann-Whitney U Test (non-parametric) for quantitative variables. McNemar test was used for the calculation of the difference in proportions for paired samples. The IBM® SPSS® Statistics 22.0 program for statistic analysis was used.

### Results

There were 1875 residents identified, within a range of 56-to-107-years of age, whose medicines were prepared in dosette boxes. From these, 618 (33.0%) residents had their oral medication usually crushed, and this was more frequent in the women subgroup (see table 1), and in the older residents ( $p=0.012$ ). It was also observed that there was more medicine crushing in the

morning shift than in the afternoon ( $p<0.05$ ). The main reason for crushing was lack of cooperation by the patient due to cognitive impairment, followed by difficulty swallowing (see table 2).

The educational programme was held in 41 instances at different times that included all working shifts. The number of attendees was 436 healthcare professionals. A significant increase was observed in knowledge about safety in crushing medicines, going from 9.8% in the previous questionnaire to 85.2% in the questionnaire after the course (OR=53.2; CI95%: 32.5-87.5). Healthcare professionals rated their satisfaction as sufficient or complete, in 97.9% of cases.

From the 618 residents included in Phase 2, only the treatment of 579 was reviewed, due to follow-up losses for death or transfer. In total, 4682 lines of prescription were reviewed (mean: 8.1 lines of treatment/patient). From these, 3031 (64.7%) were for medicines that can be crushed or altered (mean: 5.2 medications/residents); 1752 (57.8%) could be manipulated according to the summary of product characteristics, and this number increased to 2643 (87.2%) after the review by the pharmacist of the bibliography available (see table 3). After consulting with the manufacturer regarding discrepancies and lack of information, and the subsequent clinical evaluation by the pharmacist, 7.3% ( $n=220$ ) could not be crushed, and therefore the adequacy index before the intervention was 92.7%. The main reasons the tablet could not be crushed or the pharmaceutical form could not be altered were: extended-released medication (62.8%) and having a gastro-resistant coating (31.4%), where manipulation affected its safety or effectiveness.

**Table 2.** Reasons for crushing

Reason for crushing	N	%
Difficulty swallowing	187	32.4
No cooperation (not associated with cognitive impairment)	43	7.4
Unknown	17	2.9
Feeding tube	22	3.8
Behaviour disorder (associated with cognitive impairment)	310	53.5

**Table 3.** *Drugs and pharmaceutical forms that can be crushed*

Acenocoumarol tablets	Lisinopril tablets
Acetaminophen tablets	Lorazepam tablets
Agomelatine tablets	Lormetazepam tablets
Aliskiren tablets*	Losartan tablets
Allopurinol tablets	Losartan/hydrochlorothiazide tablets
Amiloride/ hydrochlorothiazide tablets	Lovastatin tablets
Amiodarone tablets	Manidipine tablets
Amlodipine tablets	Memantine tablets
Aripiprazole tablets	Metamizole capsules
Atenolol tablets	Metformin tablets
Atorvastatin tablets	Methyldigoxin tablets
Baclofen tablets	Midazolam tablets
Bisoprolol tablets	Mirtazapine tablets
Bromazepam capsules	Modafinil tablets
Calcium/vitamin D chewable tablets	Olanzapine tablets
Carbamazepine tablets	Olmesartan tablets
Carvedilol tablets	Olmesartan/hydrochlorothiazide tablets
Cefditoren tablets	Omeprazole capsules
Celecoxib capsules	Otilonium pills
Cetirizine tablets	Paroxetine tablets
Citalopram tablets	Perindopril tablets
Clonazepam tablets	Phenytoin tablets
Clopidogrel tablets	Phenobarbital tablets
Clorazepate Dipotassium capsules	Phenofibrate capsules
Cyproterone tablets	Pitavastatin tablets*
Digoxin tablets	Pravastatin tablets
Diltiazem tablets	Prednisone tablets
Diltiazem capsules	Pregabalin capsules
Domperidone tablets	Quetiapine tablets
Donepezil tablets	Ramipril tablets
Duloxetine capsules	Ranitidine tablets
Enalapril tablets	Repaglinide tablets
Etoricoxib tablets*	Risedronate tablets
Escitalopram tablets	Risperidone tablets
Ezetimibe/simvastatin tablets*	Rivastigmine capsules
Ferroglycine Sulphate capsules	Scopolamine tablets
Fluoxetine capsules	Sertraline tablets
Folic acid tablets	Spirolactone tablets
Folic acid/ferrous glucoheptate tablets*	Simvastatin tablets
Folic acid/vitamin B12 tablets*	Sulpiride hard capsules
Furosemide tablets	Tamsulosin capsules
Fosfomycin capsules	Terazosin tablets
Gabapentin capsules	Tetrabenazine tablets
Galantamine capsules*	Thiamazole tablets
Glimepiride tablets	Tiapride tablets
Hydrochlorothiazide tablets	Torasemide tablets
Hydrocortisone tablets	Tramadol capsules
Indapamide tablets	Trazodone tablets
Irbesartan tablets	Ursodeoxycholic acid capsules
Irbesartan/hydrochlorothiazide tablets	Venlafaxine capsules
Lamotrigine tablets	Vildagliptin tablets*
Levetiracetam tablets	Vildagliptin/metformin tablets*
Levodopa/Carbidopa tablets	Vitamin B tablets
Levodopa/carbidopa/entacapone tablets	Zolpidem tablets
Levofloxacin tablets	Zonisamide capsules
Levothyroxine tablets	

\* Drugs without data in the product specifications or bibliography; considered crushable according to the clinical criteria of the researcher after contacting the manufacturing pharmaceutical company.

**Table 4.** Distribution by type and subtype of intervention and acceptance rate of recommendations

Type and subtype of intervention	N	%	Degree of acceptance (%)
Adding on	18	8.6	55.6
Switch	165	78.6	40.6
Switch from fixed-dose combination to single drugs	5	2.4	0.0
Switch to another drug	69	32.8	36.2
Switch to tablet or immediate-release capsule	63	30	42,8
Switch to powder formula	14	6.7	50.0
Switch to oral liquid solutions	14	6.7	57.1
Instructions for drug administration	5	2.4	100.0
Discontinuation	22	10.4	76.2

After the review, there were ten follow-up losses, and therefore 210 alternative recommendations were suggested by the pharmacist. Table 4 shows the type and subtype of intervention conducted. There were interventions on 78 different medicines, corresponding to 42 drugs. A 70.5% of interventions were conducted upon just ten drugs (see table 5). All recommendations for adding on another drug were conducted for residents at high risk of gastrointestinal bleeding and on treatment with acetylsalicylic acid without any gastric protection with a proton pump inhibitor; in these cases, it was suggested to add on omeprazole.

In Phase 3, the recommendations were accepted in 48.5% of cases at 30 days. The causes for rejection appear in table 6; the first cause is unknown justification, followed by discrepancy with the clinical criterion. The level of acceptance for recommendations was associated with the type of intervention (see Table 4); the most frequently accepted interventions were instructions for administration (OR=0.01; CI95%: 0.00-0.83) and treatment discontinuation (OR=0.20; CI95%: 0.06-0.62) vs. switching to another drug ( $p < 0.05$ ). Statistically significant differences were found between some centres, but

no relationship was established with the reason for lack of acceptance, medications, or physicians in charge. The interventions recommended would have represented monthly economic savings of 898€, if completely accepted. However, the benefit obtained in money terms by the recommendations accepted was of 187€ per month.

The adequacy index after the intervention was 95.5%, and benefit by the pharmaceutical intervention was obtained per each 27 crushed medications (21 to 40;  $p < 0.001$ ).

## Discussion

The prevalence of crushing obtained in our study, as well as the reasons for medication crushing, are similar to the literature for the same population group<sup>5,20</sup>. However, the percentage of drugs that should not be crushed described here is much lower than the one found by Caussin *et al.*<sup>5</sup>; therefore, the degree of adaptation found before the intervention is very high. This is due to the fact that only those preparations that can have an important clinical relevance if altered have been selected. Another reason is that the clinical criteria of the researcher have been included, based on the information provided by the pharmaceutical companies. If we consider drugs that can be crushed according to

**Table 5.** Molecules with the highest number of interventions

Molecules	N	%
Ferrous sulphate	48	22.9
Pantoprazole	29	13.8
Quetiapine	19	9.0
Acetylsalicylic Acid	18	8.6
Tamsulosin	7	3.3
Tamsulosin/dutasteride	7	3.3
Biperiden	5	2.4
Galantamine	5	2.4
Levodopa/carbidopa	5	2.4
Pentoxifylline	5	2.4

**Table 6.** Reasons for lack of acceptance of the recommendation

Reason for lack of acceptance	N	%
Discrepancy with the clinical criterion	26	23.4
Death or transfer	7	6.3
Lack of time	17	15.3
Special authorization drug product	4	3.6
Unknown	53	47.8
Prescribed by a specialist	1	.9
Patient without a clinical criterion for crushing medication	3	2.7



their summary of product characteristics, the percentage would coincide with the one described in the French study by Caussin *et al.*<sup>5</sup>.

On the other hand, female gender and age have been associated with medication crushing, we cannot draw clear conclusions; in the first case, the reason for this association can be the higher percentage of women included in our sample, that can be explained because they have a longer life expectancy vs. men<sup>21</sup> and, in the case of age, the magnitude of the effect has low importance and clinical relevance, and outcomes could be influenced by other confounders, such as the clinical situation of residents. Regarding the administration shifts, it is very likely that the outcomes are due to the fact that the morning shift includes breakfast and lunch, where most of the medication is administered to residents in these centres. The afternoon shift includes the medication administered at tea-time and dinner; the drugs most frequently administered at this time are hypnotics, anxiolytics, statins, and acenocoumarol. These medications are usually smaller, and many of them are orodispersible. However, this result was not expected, because the status of the residents gets worse over the day, and this will generally have a negative impact on their swallowing reflex.

Our outcomes by type of intervention indicate there is an alternative for practically all medicines that cannot be crushed; only 2.4% of the total required instructions for administration. These data refer to an oral anticoagulant that could not be replaced, and three medications that were part of a clinical trial. Moreover, most medications present another pharmaceutical form with the same drug, or an equivalent therapeutic alternative from the same therapeutic group. It is surprising that the intervention switching prescription has been associated with a lower level of acceptance than treatment discontinuation. It is possible that the subsequent time of evaluation has not been adequate or that reminders must be sent to physicians in order to increase the percentage of acceptance in this group, because the reason for not following the recommendations in almost two-thirds of cases was lack of time or unknown.

Though the previous adequacy index was very high, and superior to the one assumed when calculating the sample size, the potency of the study allowed to establish a statistically significant relationship between the pharmacist intervention and an improvement in the adequacy index. One out of five residents reviewed benefited from the pharmacist intervention.

The objective of this study was to increase safety and not to reduce costs; however, there were modest economic savings with the interventions accepted. These savings included only the direct costs of medicines, because we have not found studies that assess the number of visits to emergency department, hospitalizations, or adverse reactions prevented through this type of intervention, and their associated cost. If these indirect costs

were included, it can be assumed that the savings obtained would be much higher, not only in economic terms but also regarding an improvement in the management of resources and patient safety.

On the other hand, healthcare professionals had a positive assessment of the educational programme, which increased their knowledge on administration and drug manipulation. However, there was no assessment of its impact on the number of medication errors associated with the manipulation of pharmaceutical forms, though it has been described in literature that the development by a pharmacist of an educational programme on this matter and in the same setting will lead to a reduction in this type of errors<sup>22</sup>.

The main limitation of this study is that no health outcomes were evaluated. The reason for this is that a long-term follow-up would be required for assessing the safety and efficacy parameters, with definition of all the subrogated variables of all treatments that are incorrectly crushed previously to initiating the study, and with the likely existence of many factors of confusion. We believe that it would be necessary to conduct other studies to evaluate the health outcomes associated with an incorrect manipulation of medicines by clinical condition.

Another limitation in our study is its quasi-experimental design without a control group. However, it was not considered ethical to deprive a group of residents of an optimization in their pharmacological treatment, particularly when this could have negative consequences on their health.

The outcomes obtained in this study lead to the conclusion that the incorporation of a pharmacist to nursing homes provides added value, increasing the safety and effectiveness of pharmacological treatments.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Bibliography

- Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia*. 2002;17(2):139–46.
- Clavé P, Arreola V, Velasco M, Quer M, Castellví JM, Almirall J, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea funcional. Aspectos de interés para el cirujano digestivo. *Cir Esp*. 2007 Aug;82(2):62–76.
- Lin L-C, Wu S-C, Chen HS, Wang T-G, Chen M-Y. Prevalence of impaired swallowing in institutionalized older people in taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jun;50(6):1118–23.
- Ferrero López M, García Gollarte J, Botella Trelis J, Juan Vidal O. Detección de disfagia en mayores institucionalizados. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2012;47(4):143–7.
- Caussin M, Mourier W, Philippe S, Capet C, Adam M, Reynero N, *et al.* L'écrasement des médicaments en gériatrie: une pratique<<artisanale>>avec de fréquentes erreurs qui nécessitait des recommandations. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2012 Oct;33(10):546–51.

6. Ecraser un comprimé ou ouvrir une gélule: beaucoup d'incertitudes, quelques dangers avérés. *Rev Prescrire*. 2014;34(366):267-73.
7. Estudio EARCAS: Eventos Adversos en Residencias y Centros Asistenciales Sociosanitarios [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. Available from: <http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EARCAS.pdf>
8. Madrid (Comunidad Autónoma), Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Guía farmacogeriátrica. Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios; 2004.
9. Hernández Martín J, Correa Ballester M, Vial Escolano R, Forcano García M, Gómez Navarro R, González García P. Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital sociosanitario a pacientes con disfagia. *Farm Hosp*. 2013;37(3):198-208.
10. Damián J, Valderrama-Gama E, Rodríguez-Artalejo F, Martín-Moreno JM. Estado de salud y capacidad funcional de la población que vive en residencias de mayores en Madrid. *Gac Sanit*. 2004;18(4):268-274.
11. García Aparicio J, Herrero Herrero JI, Moreno Gómez AM, Martínez Sotelo J, González del Valle E, Fernández de la Fuente MA. Pilotaje de un protocolo para la adecuación de la forma farmacéutica de la medicación oral al grado de disfagia, de los pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. *Nutr Hosp*. 2011 Oct;26(5):933-9.
12. Khan A, Carmona R, Traube M. Dysphagia in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2014 Feb;30(1):43-53.
13. Aguilar Salmeron R. Administración de medicamentos a personas con dificultades para tragar [Internet]. Cedimcat; [cited 2014 Dec 12]. Available from: <http://www.cedimcat.info/index.php?lang=ca>
14. Barber ND, Alldred DP, Raynor DK, Dickinson R, Garfield S, Jesson B, et al. Care Homes' Use of Medicines Study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care*. 2009 Oct;18(5):341-6.
15. Royal Pharmaceutical Society. Pharmaceutical Issues when Crushing, Opening or Splitting Oral Dosage Forms. [Internet]. 2011 [cited 2014 May 3]. Available from: [http://www.medicinesmanagementstoke.nhs.uk/documents/RPS\\_Pharmaceutical\\_Issues\\_when\\_Crushing\\_Opening\\_Splitting\\_sdosageforms\\_june\\_2011.pdf](http://www.medicinesmanagementstoke.nhs.uk/documents/RPS_Pharmaceutical_Issues_when_Crushing_Opening_Splitting_sdosageforms_june_2011.pdf)
16. Arenaza Peña A, Arias Fernández L, Benítez Giménez M, Bilbao Gómez-Martino C, Borrego Hernando MI, Fernández Ruiz-Morón A. Guía de administración de medicamentos por sondas de alimentación enteral [Internet]. Madrid: Hospital Clínico San Carlos; 2012 [cited 2014 Dec 12]. Available from: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DGuia+de+administraci%C3%B3n+de+medicamentos+por+sondas+de+alimentaci%C3%B3n+enteral.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalClinicoSanCarlos&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352812967550&ssbinary=true>
17. Stockport Clinical Commissioning Group. Medication administration in patients with swallowing difficulties or dysphagia [Internet]. [cited 2014 Dec 12]. Available from: [http://stockportccg.org/wp-content/uploads/2012/01/34838\\_Med\\_Admin\\_Dysphagia.pdf](http://stockportccg.org/wp-content/uploads/2012/01/34838_Med_Admin_Dysphagia.pdf)
18. Silvano GR, Ivey KJ, Butt JH, Lockard OO, Holt SD, Sisk C, et al. Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. *Ann Intern Med*. 1979 Oct;91(4):517-20.
19. Alldred DP, Standage C, Fletcher O, Savage I, Carpenter J, Barber N, et al. The influence of formulation and medicine delivery system on medication administration errors in care homes for older people. *BMJ Qual Saf*. 2011 May;20(5):397-401.
20. Paradiso L, Roughead E, Gilbert A, Cosh D, Nation R, Barnes L, et al. Crushing or altering medications: what's happening in residential aged-care facilities? *Australas J Ageing*. 2002;21:123-7.
21. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 30]. Available from: [file:///C:/Users/Mar%20C3%ADa/Downloads/4\\_1\\_Esperanza\\_de\\_vid.pdf](file:///C:/Users/Mar%20C3%ADa/Downloads/4_1_Esperanza_de_vid.pdf)
22. Verrue CL, Mehuys E, Somers A, Van Maele G, Remon JP, Petrovic M. Medication administration in nursing homes: pharmacists' contribution to error prevention. *J Am Med Dir Assoc*. 2010 May;11(4):275-83.

## Aportación a la literatura

La disfagia en el anciano puede deberse a variedad de alteraciones, tanto estructurales como funcionales. Su fisiopatología está determinada por varios factores, entre ellos el propio envejecimiento. La prevalencia de disfagia varía mucho según el ámbito donde se realiza el estudio. Ekberg et al. encontró una prevalencia que oscilaba entre 3 y 50% en la población europea<sup>1</sup>. En personas mayores institucionalizadas afecta entre el 56% y el 78% en función de la severidad considerada<sup>2</sup>. En este mismo entorno otros estudios demuestran una prevalencia de disfagia entre el 50 y el 60%<sup>3,4</sup>. En estudios realizados en otros países se ha constatado que muchos medicamentos se manipulan de forma errónea pudiendo dar lugar a problemas de toxicidad y de falta de efectividad<sup>5,6</sup>. En España se han notificado casos de muerte consecuencia de la alteración en la biodisponibilidad al triturar formas farmacéuticas de liberación prolongada. Por ello, es necesario detectar estos errores de medicación y proponer alternativas que puedan ser administradas en estos pacientes de forma segura. Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios en residencias de mayores que evalúen el papel del farmacéutico en este campo.

Se ha evidenciado que la prevalencia de trituración de medicamentos en residencias de mayores en España es elevada y que la trituración incorrecta es frecuente<sup>7</sup>. Muchos profesionales sanitarios no conocen las consecuencias de la trituración. Nuestro estudio demuestra que para la mayoría de los medicamentos existen alternativas farmacológicas que pueden ser administradas sin manipulación previa en este tipo de pacientes y que el farmacéutico tiene una labor fundamental en la formación de los profesionales y en la adaptación de las formas farmacéuticas.

## Introducción

La disfagia o dificultad de la deglución es un término que indica la existencia de una sensación subjetiva de dificultad al paso del bolo alimenticio durante la deglución<sup>8</sup>. Este término puede comprender un amplio espectro de sensaciones que oscilan desde la existencia de problemas para iniciar la deglución hasta la sensación de que el alimento ha quedado detenido en el esófago. Es un problema de salud frecuente en la población anciana institucionalizada como consecuencia de los cambios

fisiológicos y patológicos (especialmente enfermedades neurológicas y degenerativas) asociados al proceso de envejecimiento. La prevalencia de disfagia en este grupo de población se estima que varía entre el 56 y 78%<sup>4,9-12</sup>. Además, en algunos casos estos problemas en la deglución provocan la colocación de sondas para la administración de la alimentación.

Los ancianos institucionalizados en centros sociosanitarios con trastornos de deglución refieren dificultades en la ingesta de cápsulas y comprimidos<sup>13</sup>, lo que puede dar lugar a errores de medicación por falta de adherencia o manipulación errónea de las formas farmacéuticas<sup>14</sup>.

En esta situación, los profesionales sanitarios se ven obligados a emplear técnicas de manipulación de formas farmacéuticas como triturado de comprimidos o vaciado de cápsulas para facilitar la administración. El desconocimiento del profesional sanitario de las consecuencias que supone la alteración de la integridad de la forma farmacéutica en la efectividad y seguridad del medicamento<sup>6,15</sup>, así como la inexistencia de protocolos específicos que indiquen cómo llevar a cabo esta técnica, hace que se incremente el riesgo de iatrogenia y de errores de medicación. Un estudio publicado en 2012, puso de manifiesto que en el 32% de los residentes institucionalizados en unidades de geriatría, se llevaban a cabo estas prácticas, siendo las causas más frecuentes para la trituración las alteraciones en la deglución y de la conducta, y que en el 42% de los medicamentos analizados no estaba permitido llevarlas a cabo<sup>5</sup>.

La práctica de la trituración de comprimidos puesta de manifiesto en el ámbito hospitalario también puede reproducirse en el ámbito de atención primaria, y especialmente en el caso de las residencias de mayores.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la intervención del farmacéutico en la adecuación de formas farmacéuticas en ancianos institucionalizados en residencias de mayores a los que se les tritura medicación y cuya alteración pueda tener relevancia clínica. Los objetivos secundarios son estimar la prevalencia de la práctica de trituración de formas farmacéuticas sólidas en personas institucionalizadas, evaluar la influencia de la edad y del turno de administración en la prevalencia de trituración e identificar los medicamentos que más frecuentemente se trituran con consecuencias potencialmente negativas.

## Métodos

Estudio cuasiexperimental, multicéntrico, transversal y prospectivo de diseño antes-después en diez residencias de mayores que cuentan con un farmacéutico en el equipo multidisciplinar. De forma paralela se realizó un estudio observacional transversal de prevalencia de la práctica de trituración en estos centros.

Se incluyeron todos los pacientes institucionalizados a los que se les preparaba la medicación en sistemas personalizados de dosificación y se les trituraba al menos un medicamento en alguno de los turnos, quedando excluidos aquellos residentes que se autoadministraban la medicación. Se consideraron pérdidas de seguimiento aquellos residentes que fallecieron o fueron trasladados a otros centros en el transcurso del estudio.

La duración del estudio fue de cinco meses, de mayo a septiembre de 2015. El protocolo de este estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica regional.

El desarrollo de este trabajo se realizó en tres fases:

### Fase 1. Pre-intervención

Se identificó a los residentes a los que habitualmente se trituraba la medicación mediante entrevista personal con los profesionales sanitarios que se encargaban de la administración de medicamentos, tanto en el turno de mañana como en el de tarde.

A continuación el farmacéutico realizó una revisión del tratamiento de estos residentes comprobando para cada medicamento si era adecuada su trituración consultando la ficha técnica y dos guías de administración de medicamentos<sup>16,17</sup>. Ante la falta de información y/o discrepancia entre fuentes bibliográficas se solicitó información al laboratorio farmacéutico fabricante. Ante la falta de estudios de estabilidad, se consideró correcto, a criterio del investigador, el triturado de comprimidos recubiertos cuyo fin sea enmascarar sabor u olor desagradables, proteger de la luz o de la humedad o comprimidos masticables. La formulación de los comprimidos bucodispersables y efervescentes permite su administración en personas con problemas de deglución. En el caso de que alguien triturase estas formas farmacéuticas por desconocimiento se consideró sin relevancia clínica. Respecto a las cápsulas, se consideró correcta la apertura de cápsulas con contenido en polvo o pellets con bibliografía que avalase que se pueden abrir, vaciar y dispersar en agua, aunque su principio activo tenga sabor u olor desagradable. Durante la recogida de los datos se consideró incorrecta la trituración de ácido acetilsalicílico, a pesar de que en la ficha técnica figura como triturable ya que es gastrolesivo, siendo el riesgo de úlcera de AAS con cubierta entérica del 6% frente al 23% en otras formulaciones que carecen de ella<sup>18</sup>. Se recogieron datos demográficos (edad y sexo) y el motivo por el cual se trituraba la medicación. En cuanto al tratamiento se registraron los siguientes datos:

- Número total de líneas de prescripción, incluyendo medicamentos (pudiendo haber varias líneas con el mismo principio activo), oxígeno, dietoterápicos, espesantes y productos sanitarios. Se contabilizaron tratamientos crónicos y agudos.

- Número de cápsulas y comprimidos susceptibles de ser modificadas.
- Número de comprimidos triturables y cápsulas que se podían abrir según la ficha técnica.
- Número de comprimidos triturables y cápsulas que se podían abrir según la bibliografía.
- Número de comprimidos triturables y cápsulas que se podían abrir según criterio clínico del investigador.
- Número de comprimidos definidos como no triturables y cápsulas que no se podían abrir.
- Razón por la que no se podían triturar (liberación prolongada, gastrorresistente, cápsula blanda, medicamento de ensayo clínico, teratogéno o citotóxico).

A continuación se calculó la prevalencia de la práctica de trituración, definida como la razón entre el número de residentes a los que se le trituraba la medicación y el número total de residentes incluidos en el estudio. También se calculó el índice de adecuación definido como el porcentaje de medicamentos triturados de forma correcta entre el número de medicamentos susceptibles de ser triturados.

## Fase 2. Intervención

En esta fase se realizaron dos tipos de intervención.

En primer lugar, se diseñó y acreditó un curso sobre uso racional de los medicamentos en las residencias de mayores de cuatro horas de duración. En éste, se dieron recomendaciones para fortalecer estrategias de seguridad en las diferentes etapas del medicamento en los centros. El apartado de administración correspondía a la mitad del contenido del curso y en él se explicaba cómo se tienen que administrar las formas farmacéuticas incluyendo un subapartado dedicado específicamente a la trituración de medicamentos, con especial énfasis en los tipos de comprimidos que no se pueden triturar y en las normas de manipulación. En segundo lugar, todas las incidencias detectadas en la administración, así como la alternativa farmacológica o recomendación fueron comunicadas al facultativo prescriptor mediante notificación escrita y oral. No se contemplaron alternativas de aquellos medicamentos que se podían triturar puesto que el cambio a otras formas farmacéuticas puede dar lugar a más errores de medicación en las residencias<sup>19</sup>.

En esta fase se registró el número de sesiones impartidas, número de asistentes, conocimientos adquiridos y grado de satisfacción respecto a la formación y el número y el tipo de intervenciones propuestas (cambio de fármaco, adición de otro medicamento, suspensión o normas de manipulación). La adición de otro medicamento se contempló para los casos en los que no existía alternativa y se podían paliar las consecuencias de la trituración añadiendo otro medicamento. En el subtipo se especificó cuál era el cambio: a qué forma farmacéutica, cambio de principio activo o cambio a los principios activos por separado.

## Fase 3. Post-intervención

En esta fase se valoró el efecto de las acciones llevadas a cabo por el farmacéutico.

Para ello se evaluó la aceptación de la intervención del farmacéutico sobre la prescripción en los 30 días siguientes a comunicar la intervención. Se registró el número de intervenciones aceptadas y de aquéllas no aceptadas se registró el motivo por el que no lo fueron (tratamiento próximo a finalizar, medicamento con visado de inspección, residente sin criterio médico para triturar medicamentos, prescripción por especialista, discrepancia con criterio médico, falta de tiempo y no conocido).

Además, se evaluó si el grado de aceptación estaba relacionado con alguna de las variables recogidas (centro, médico, medicamento y tipo de intervención) y se calculó el impacto económico mensual derivado de las mismas. Este impacto se obtuvo en base a los precios de los medicamentos a PVP IVA que figuran en el nomenclátor de febrero de 2015. Se determinó finalmente el índice de adecuación post-intervención y se comparó con el valor antes de la intervención para evaluar el objetivo principal.

## Análisis estadístico

El tamaño muestral calculado para encontrar diferencias estadísticamente significativas con una potencia del 80% fue de 202 residentes, suponiendo un aumento del índice de adecuación del 80% al 90%.

Se llevó a cabo un análisis estadístico de los datos recogidos, evaluando la asociación entre variables mediante el test de  $\chi^2$  para variables cualitativas, utilizando la corrección de Bonferroni en la comparación de múltiples proporciones y las pruebas t de Student (paramétrica) o U de Mann-Whitney (no paramétrica) para variables cuantitativas. Para el cálculo de la diferencia de proporciones para muestras apareadas se utilizó la prueba de McNemar. Se empleó el programa de análisis estadístico IBM® SPSS® Statistics 22.0.

## Resultados

Se identificaron 1875 residentes (rango de edad: 56 a 107 años) a los que se les preparaba la medicación en sistemas personalizados de dosificación, de los cuales a 618 (33,0%) se les trituraba habitualmente la medicación oral, siendo más frecuente en el subgrupo de mayores (ver tabla 1) y en los de mayor edad ( $p=0,012$ ). También se observó que se trituraba más en el turno de mañana que en el de tarde ( $p<0,05$ ). La razón principal para triturar la medicación fue la falta de colaboración del residente debido a deterioro cognitivo, seguido de dificultad en la deglución (ver tabla 2).

El curso de formación se impartió en 41 ocasiones en diferentes horarios que abarcaban todos los turnos de trabajo. El número de asistentes fue de 436 profes-

**Tabla 1.** Datos demográficos de los residentes

Datos demográficos	Total residentes	Trituración	No trituración	
N	1875	618	1257	
Edad (años)	85,69±7,8	86,35±7,75	85,33±7,81	
Sexo (%)				
Mujer	71,90%	38,30%	61,70%	p<0,001
Varón	28,10%	28,80%	71,20%	

sionales sanitarios. Se observó un aumento significativo de los conocimientos relacionados con la seguridad en la trituración de medicamentos, pasando del 9,8% en el cuestionario previo al 85,2% en el cuestionario post (OR=53,17; IC95%: 32,46-87,55). La satisfacción de los profesionales sanitarios fue suficientemente o totalmente satisfactoria en el 97,94% de los casos.

De los 618 residentes incluidos en la fase 2, sólo se revisó el tratamiento de 579 debido a pérdidas de seguimiento por éxitus o traslado. En total se revisaron 4682 líneas de prescripción (media: 8,1 líneas de prescripción/residente). Un total de 3031 (64,7%) correspondían a medicamentos susceptibles de ser triturados o alterables (media: 5,2 medicamentos/residente). De éstos, 1752 (57,8%) podían manipularse según la ficha técnica, aumentando a 2643 (87,2%) tras la revisión por parte del farmacéutico de la bibliografía disponible (ver tabla 3). Tras consultar con el laboratorio en relación a discrepancias y falta de información y posterior valoración clínica por parte del farmacéutico, el 7,3% (n=220) no podían ser triturados, siendo por tanto el índice de adecuación pre-intervención del 92,7%. Los motivos principales por los cuales no podía triturarse el comprimido o manipular la forma farmacéutica fueron: tratarse de un medicamento de liberación prolongada (62,8%) y tener una cubierta gastrorresistente (31,4%) cuya manipulación afectaba a la seguridad o a la efectividad.

Tras la revisión hubo diez pérdidas de seguimiento por lo que se llevaron a cabo 210 propuestas alternativas por parte del farmacéutico. El tipo y subtipo de intervención realizada se recoge en la tabla 4. Se realizaron intervenciones sobre 78 medicamentos diferentes que

correspondían a 42 principios activos. El 70,5% de las intervenciones se llevaron a cabo sobre únicamente diez principios activos (ver tabla 5). Todas las propuestas de adición de otro medicamento se realizaron en residentes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal y en tratamiento con ácido acetilsalicílico sin gastroprotección con un inhibidor de la bomba de protones, a los que se les propuso añadir omeprazol.

En la fase 3, a los 30 días habían aceptado las propuestas en un 48,5% de los casos. Las causas de rechazo se muestran en la tabla 6, siendo la primera causa sin justificación conocida seguida de la discrepancia con el criterio médico. El grado de aceptación de la propuesta se vio asociado al tipo de intervención (ver tabla 4), siendo más frecuentemente aceptadas las intervenciones relativas a normas de manipulación (OR=0,01; IC95%: 0,00-0,83) y a suspensión del tratamiento (OR=0,20; IC95%: 0,06-0,62) frente a las de cambio (p<0,05). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre algunos centros, pero no se estableció relación con el motivo de no aceptación, los medicamentos o los facultativos responsables. Las intervenciones propuestas hubiesen supuesto un ahorro económico de 898€ mensuales si hubiesen sido aceptadas en su totalidad. Sin embargo, el beneficio obtenido en términos monetarios con las propuestas aceptadas fue de 187€ mensuales.

El índice de adecuación tras la intervención fue del 95,5%, obteniéndose un beneficio de la intervención farmacéutica por cada 27 medicamentos susceptibles de trituración revisados (21 a 40; p<0,001).

## Discusión

La prevalencia de trituración obtenida en nuestro estudio, así como los motivos por los que se tritura la medicación concuerda con la descrita en la literatura en el mismo grupo de población<sup>5,20</sup>. Sin embargo, el porcentaje de fármacos que no podían triturarse descrito aquí es muy inferior al encontrado por Caussin et al.<sup>5</sup>; por ello el grado de adecuación antes de la intervención encontrado es muy alto. Esto es debido a que únicamente se han seleccionado aquellos medicamentos cuya alteración pueda tener una relevancia clínica importante. Otra de las razones es que se ha incluido

**Tabla 2.** Motivos de trituración

Motivo de trituración	N	%
Dificultad para la deglución	187	32,4
No colabora (no asociado a deterioro cognitivo)	43	7,4
No conocido	17	2,9
Sonda	22	3,8
Trastorno de conducta (asociado a deterioro cognitivo)	310	53,5

**Tabla 3.** Principios activos y formas farmacéuticas consideradas como triturables

Acenocumarol comprimidos	Levetiracetam comprimidos
Ácido fólico comprimidos	Levodopa/Carbidopa comprimidos
Ácido fólico/glucoheptonato hierro*	Levodopa/carbidopa/entacapona comprimidos
Ácido fólico/vitamina B12 comprimidos*	Levofloxacino comprimidos
Ácido ursodesoxicólico cápsulas	Levotiroxina comprimidos
Agomelatina comprimidos	Lisinopril comprimidos
Aliskireno comprimidos*	Lorazepam comprimidos
Alopurinol comprimidos	Lormetazepam comprimidos
Amilorida/hidroclorotiazida comprimidos	Losartan comprimidos
Amiodarona comprimidos	Losartan/hidroclorotiazida comprimidos
Amlodipino comprimidos	Lovastatina comprimidos
Aripiprazol comprimidos	Manidipino comprimidos
Atenolol comprimidos	Memantina comprimidos
Atorvastatina comprimidos	Metamizol cápsulas
Baclofeno comprimidos	Metformina comprimidos
Bisoprolol comprimidos	Metildigoxina comprimidos
Bromazepam cápsulas	Midazolam comprimidos
Calcio / vitamina D comprimidos masticables	Mirtazapina comprimidos
Carbamazepina comprimidos	Modafinilo comprimidos
Carvedilol comprimidos	Olanzapina comprimidos
Cefditoreno comprimidos	Olmesartan comprimidos
Celecoxib cápsulas	Olmesartan/hidroclorotiazida comprimidos
Cetirizina comprimidos	Omeprazol cápsulas
Ciproterona comprimidos	Otilonio grageas
Citalopram comprimidos	Paracetamol comprimidos
Clonazepam comprimidos	Paroxetina comprimidos
Clopidogrel comprimidos	Perindopril comprimidos
Clorazepato dipotásico cápsulas	Pitavastatina comprimidos*
Digoxina comprimidos	Pravastatina comprimidos
Diltiazem comprimidos	Prednisona comprimidos
Diltiazem cápsulas	Pregabalina cápsulas
Domperidona comprimidos	Quetiapina comprimidos
Donepezilo comprimidos	Ramipril comprimidos
Duloxetina cápsulas	Ranitidina comprimidos
Enalapril comprimidos	Repaglinida comprimidos
Etoricoxib comprimidos*	Risedronato comprimidos
Escitalopram comprimidos	Risperidona comprimidos
Escopolamina comprimidos	Rivastigmina cápsulas
Espironolactona comprimidos	Sertralina comprimidos
Ezetimiba/simvastatina comprimidos*	Simvastatina comprimidos
Fenitoína comprimidos	Sulpirida cápsulas
Fenobarbital comprimidos	Tamsulosina cápsulas
Fenofibrato cápsulas	Terazosina comprimidos
Ferroglicina sulfato cápsulas	Tetrabenazina comprimidos
Fluoxetina cápsulas	Tiamazol comprimidos
Fosfomicina cápsulas	Tiaprida comprimidos
Furosemida comprimidos	Torasemida comprimidos
Gabapentina cápsulas	Tramadol cápsulas
Galantamina cápsulas*	Trazodona comprimidos
Glimepirida comprimidos	Venlafaxina cápsulas
Hidroclorotiazida comprimidos	Vildagliptina comprimidos*
Hidrocortisona comprimidos	Vildagliptina/metformina comprimidos*
Indapamida comprimidos	Vitamina B comprimidos
Irbesartan comprimidos	Zolpidem comprimidos
Irbesartan/hidroclorotiazida comprimidos	Zonisamida cápsulas
Lamotrigina comprimidos	

\* Principios activos sin datos en la ficha técnica ni en la bibliografía considerados triturables según criterio clínico del investigador tras contactar con el laboratorio fabricante.

**Tabla 4.** Distribución por tipo y subtipo de intervención y porcentaje de aceptación de las propuestas

Tipo y subtipo de intervención	N	%	Grado de aceptación (%)
Adición	18	8,6	55,6
Cambio	165	78,6	40,6
Cambio asociación por principios activos por separado	5	2,4	0,0
Cambio de principio activo	69	32,9	36,2
Cambio a comprimido/cápsula liberación inmediata	63	30,0	42,8
Cambio a sobre	14	6,7	50,0
Cambio a solución/suspensión/ampolla bebibles	14	6,7	57,1
Normas de manipulación	5	2,4	100,0
Suspensión	22	10,4	76,2

el criterio clínico del investigador basado en la información proporcionada por los laboratorios. Si tuviésemos en cuenta solamente los que se pueden triturar según la ficha técnica, el porcentaje concuerda con el descrito en el estudio francés<sup>5</sup>.

Por otra parte, aunque se han visto asociados el sexo femenino y la edad con la trituración de los medicamentos, no se pueden sacar conclusiones claras; en el primer caso esta asociación puede ser debida al mayor porcentaje de mujeres presentes en nuestra muestra que puede ser explicado porque éstas tienen mayor esperanza de vida que los hombres<sup>21</sup> y, en el caso de la edad, la magnitud del efecto es baja y la relevancia clínica escasa, pudiendo estar influenciados los resultados por otros factores de confusión como la situación clínica de los residentes. En cuanto al turno de administración, es muy probable que el resultado se deba a que el horario de mañana incluye el desayuno y la comida que es cuando se concentra la administración de la mayor parte de la medicación de los residentes en los centros. En el turno de tarde se administra la medicación de la merienda y la cena siendo los medicamentos más frecuentemente prescritos en estos horarios los

hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, estatinas y acenocumarol. Estos medicamentos suelen tener menor tamaño y muchos son bucodispersables. Sin embargo, este resultado llama la atención ya que el estado de los residentes suele empeorar a medida que avanza el día y el reflejo de la deglución, por norma general, se ve más mermado.

A la vista de los resultados por tipo de intervención, se deduce que prácticamente todos los medicamentos que no se pueden triturar tienen una alternativa, encontrándose únicamente un 2,4% respecto al total en los que se tuvieron que dar normas de manipulación. Estos datos corresponden a un anticoagulante oral que no podía sustituirse y a tres medicamentos que formaban parte de un ensayo clínico. Además, la mayoría de los medicamentos tienen otra forma farmacéutica con el mismo principio activo o una alternativa terapéutica equivalente del mismo grupo terapéutico. Resulta llamativo que la intervención que supone un cambio se haya visto asociada a un menor grado de aceptación que la suspensión del tratamiento. Es posible que el tiempo de evaluación posterior no sea el adecuado o que haya que establecer recordatorios a los facultativos para aumentar el porcentaje de aceptación en este grupo, ya que en casi dos tercios el motivo por el cual

**Tabla 5.** Principios activos sobre los que más intervenciones se realizaron

Principios activos	N	%
Ferroso sulfato	48	22,9
Pantoprazol	29	13,8
Quetiapina	19	9,0
Ácido Acetilsalicílico	18	8,6
Tamsulosina	7	3,3
Tamsulosina/dutasterida	7	3,3
Biperideno	5	2,4
Galantamina	5	2,4
Levodopa/carbidopa	5	2,4
Pentoxifilina	5	2,4

**Tabla 6.** Motivos de la no aceptación de la propuesta

Causa de no aceptación	N	%
Discrepancia con el criterio médico	26	23,4
Éxitus o traslado	7	6,3
Falta de tiempo	17	15,3
Medicamento con visado de inspección	4	3,6
No conocido	53	47,8
Prescrito por especialista	1	0,9
Residente sin criterio médico para triturar medicación	3	2,7

no se siguieron las recomendaciones fue por falta de tiempo o no conocido.

A pesar de que el índice de adecuación previo fue muy alto, y superior al supuesto al calcular el tamaño muestral, la potencia del estudio permitió establecer una relación estadísticamente significativa entre la intervención del farmacéutico y la mejora en el índice de adecuación. Uno de cada cinco residentes revisados se vio beneficiado por la acción del farmacéutico.

La finalidad de este estudio era aumentar la seguridad y no reducir costes; sin embargo, se obtuvo un ahorro económico discreto con las intervenciones aceptadas. Este ahorro solo incluye los costes directos de los medicamentos ya que no hemos encontrado estudios que evalúen el número de visitas a urgencias, las hospitalizaciones o las reacciones adversas evitadas con este tipo de intervención y el coste derivado de las mismas. Si se incluyesen estos costes indirectos, se puede suponer que el ahorro obtenido sería mucho mayor, no solo en términos económicos sino también de mejora de la gestión de los recursos y de seguridad de los residentes.

Por otra parte, los profesionales sanitarios valoraron positivamente el curso de formación impartido que aumentó los conocimientos sobre administración y manipulación de medicamentos. Sin embargo, no se evaluó su impacto en el número de errores de medicación relacionados con la manipulación de las formas farmacéuticas aunque en la literatura se ha descrito que el desarrollo por parte de un farmacéutico de un curso en esta materia y en el mismo ámbito consigue disminuir este tipo de errores<sup>22</sup>.

La principal limitación de este estudio es que no se evaluaron resultados en salud. La razón es que para la evaluación de los parámetros de seguridad y eficacia se requeriría un seguimiento a largo plazo, con definición de todas las variables subrogadas de todos los tratamientos que se trituran de forma incorrecta previo al inicio del estudio y con la posibilidad de existencia de muchos factores de confusión. Creemos que sería necesario realizar otros estudios que evalúen los resultados en salud asociados a la manipulación incorrecta de medicamentos por patología.

Otra de las limitaciones del estudio es el diseño cuasiexperimental sin grupo control. Sin embargo, no se consideró ético privar a un grupo de residentes de la optimización de su tratamiento farmacológico, más aún cuando puede tener consecuencias negativas para su salud.

Los resultados obtenidos en este estudio permiten concluir que la incorporación de un farmacéutico a las residencias de mayores aporta un valor añadido aumentando la seguridad y la eficiencia de los tratamientos farmacológicos.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

## Bibliografía

- Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia*. 2002;17(2):139-46.
- Clavé P, Arreola V, Velasco M, Quer M, Castellví JM, Almirall J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea funcional. Aspectos de interés para el cirujano digestivo. *Cir Esp*. 2007 Aug;82(2):62-76.
- Lin L-C, Wu S-C, Chen HS, Wang T-G, Chen M-Y. Prevalence of impaired swallowing in institutionalized older people in taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jun;50(6):1118-23.
- Ferrero López M, García Gollarte J, Botella Trelis J, Juan Vidal O. Detección de disfagia en mayores institucionalizados. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2012;47(4):143-7.
- Caussin M, Mourier W, Philippe S, Capet C, Adam M, Reynero N, et al. L'écrasement des médicaments en gériatrie: une pratique<<artisanale>>avec de fréquents erreurs qui nécessitait des recommandations. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2012 Oct;33(10):546-51.
- Ecraser un comprimé ou ouvrir une gélule: beaucoup d'incertitudes, quelques dangers avérés. *Rev Prescrire*. 2014;34(366):267-73.
- Estudio EARCAS: Eventos Adversos en Residencias y Centros Asistenciales Sociosanitarios [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. Available from: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EARCAS.pdf>
- Madrid (Comunidad Autónoma), Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Guía farmacogeriátrica. Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios; 2004.
- Hernández Martín J, Correa Ballester M, Vial Escolano R, Forcano García M, Gómez Navarro R, González García P. Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital sociosanitario a pacientes con disfagia. *Farm Hosp*. 2013;37(3):198-208.
- Damián J, Valderrama-Gama E, Rodríguez-Artalejo F, Martín-Moreno JM. Estado de salud y capacidad funcional de la población que vive en residencias de mayores en Madrid. *Gac Sanit*. 2004;18(4):268-274.
- García Aparicio J, Herrero Herrero JI, Moreno Gómez AM, Martínez Sotelo J, González del Valle E, Fernández de la Fuente MA. Pilotaje de un protocolo para la adecuación de la forma farmacéutica de la medicación oral al grado de disfagia, de los pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. *Nutr Hosp*. 2011 Oct;26(5):933-9.
- Khan A, Carmona R, Traube M. Dysphagia in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2014 Feb;30(1):43-53.
- Aguilar Salmeron R. Administración de medicamentos a personas con dificultades para tragar [Internet]. Cedimcat; [cited 2014 Dec 12]. Available from: <http://www.cedimcat.info/index.php?lang=ca>
- Barber ND, Alldred DP, Raynor DK, Dickinson R, Garfield S, Jesson B, et al. Care Homes' Use of Medicines Study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care*. 2009 Oct;18(5):341-6.
- Royal Pharmaceutical Society. Pharmaceutical Issues when Crushing, Opening or Splitting Oral Dosage Forms. [Internet]. 2011 [cited 2014 May 3]. Available from: [http://www.medicinesmanagementstoke.nhs.uk/documents/RPS\\_Pharmaceutical\\_Issues\\_when\\_Crushing\\_Opening\\_Splitting\\_sdosageforms\\_june\\_2011.pdf](http://www.medicinesmanagementstoke.nhs.uk/documents/RPS_Pharmaceutical_Issues_when_Crushing_Opening_Splitting_sdosageforms_june_2011.pdf)
- Arenaza Peña A, Arias Fernández L, Benítez Giménez M, Bilbao Gómez-Martino C, Borrego Hernando MI, Fernández Ruiz-Morón A. Guía de administración de medicamentos por sondas de alimentación enteral [Internet]. Madrid: Hospital Clínico San Carlos; 2012 [cited 2014 Dec 12]. Available from: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadertype=Content-disposition&blobheadertype=cadena&blobheadertype=filename%3DGuia+de+administraci%C3%B3n+de+medicamentos+por+sondas+de+alimentaci>



- C3%B3n+enteral.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalClinicoSanCarlos&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352812967550&ssbinary=true
17. Stockport Clinical Commissioning Group. Medication administration in patients with swallowing difficulties or dysphagia [Internet]. [cited 2014 Dec 12]. Available from: [http://stockportccg.org/wp-content/uploads/2012/01/34838\\_Med\\_Admin\\_Dysphagia.pdf](http://stockportccg.org/wp-content/uploads/2012/01/34838_Med_Admin_Dysphagia.pdf)
  18. Silviso GR, Ivey KJ, Butt JH, Lockard OO, Holt SD, Sisk C, *et al.* Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. *Ann Intern Med.* 1979 Oct;91(4):517–20.
  19. Alldred DP, Standage C, Fletcher O, Savage I, Carpenter J, Barber N, *et al.* The influence of formulation and medicine delivery system on medication administration errors in care homes for older people. *BMJ Qual Saf.* 2011 May;20(5):397–401.
  20. Paradiso L, Roughead E, Gilbert A, Cosh D, Nation R, Barnes L, *et al.* Crushing or altering medications: what's happening in residential aged-care facilities? *Australas J Ageing.* 2002;21:123–7.
  21. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 30]. Available from: [file:///C:/Users/Mar%C3%ADa/Downloads/4\\_1\\_Esperanza\\_de\\_vida.pdf](file:///C:/Users/Mar%C3%ADa/Downloads/4_1_Esperanza_de_vida.pdf)
  22. Verrue CL, Mehuys E, Somers A, Van Maele G, Remon JP, Petrovic M. Medication administration in nursing homes: pharmacists' contribution to error prevention. *J Am Med Dir Assoc.* 2010 May;11(4):275–83.

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- : Romero-Ventosa EY, Samartín-Ucha M, Marín-Vila A, Martínez-Sánchez ML,
  - : Rey Gómez-Serranillos I, Piñero-Corrales G. Multidisciplinary teams involved: detection
  - : of drug-related problems through continuity of care. Farm Hosp. 2016;40(6):529-543.
- 
- : Romero-Ventosa EY, Samartín-Ucha M, Marín-Vila A, Martínez-Sánchez ML,
  - : Rey Gómez-Serranillos I, Piñero-Corrales G. Equipos multidisciplinares comprometidos:
  - : detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad
  - : asistencial. Farm Hosp. 2016;40(6):529-543.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

## Multidisciplinary teams involved: detection of drug-related problems through continuity of care

### Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial

Elena Yaiza Romero-Ventosa<sup>1</sup>, Marisol Samartín-Ucha<sup>2</sup>, Alicia Martín-Vila<sup>3</sup>, María Lucía Martínez-Sánchez<sup>4</sup>, Isabel Rey Gómez-Serranillos<sup>5</sup> and Guadalupe Piñero-Corrales<sup>6</sup>

<sup>1,2,3,6</sup>Pharmacy Unit, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo. Pontevedra. <sup>4</sup>Primary Care in the Vigo Healthcare Area. Redondela Health Centre, Vigo. Pontevedra. <sup>5</sup>Primary Care in the Vigo Healthcare Area. Department of Cases without Hospitalization and Emergencies, Vigo. Pontevedra. Spain.

**Abstract**

**Objective:** To quantify Drug-Related problems (DRPs) by establishing a Strategic Continuity of Care Program (e-Conecta-Concilia Program; e-CC) focused on the drug therapy of patients within an Integrated Management Structure, in order to guarantee the therapeutic efficiency, safety and traceability of patients.

**Method:** A prospective study at 8 months. The project included 22 Hospital Pharmacists and 12 Primary Care Pharmacists. Electronic clinical records were used, which can be accessed by all healthcare levels.

Those interventions required in order to create a Standard Operating Procedure (SOP) were carried out (creation of working groups, computing, meeting points), for coordination among pharmacists in different care levels through a common communication system. The working groups formed by pharmacists of both care levels established the following inclusion criteria: patients with chronic diseases and polymedicated, patients for whom drug-related problems (DRP) had been detected, detection of any off-label use in Primary Care, or discrepancies in the standardization of medical prescriptions.

**Results:** In the setting of the e-CC program, interventions were unified and discrepancies were identified. During this project, 245 drug-related problems were detected; the majority re-

**Resumen**

**Objetivo:** Cuantificar los problemas relacionados con los medicamentos (PRMs) mediante el establecimiento de un Programa Estratégico de Continuidad Asistencial (Programa e-Conecta-Concilia; e-CC) enfocado a la farmacoterapia de los pacientes pertenecientes a una Estructura Organizativa de Gestión Integrada, para garantizar la eficiencia, seguridad y trazabilidad terapéutica del paciente. **Método:** Estudio prospectivo de 8 meses de duración. Participaron en el proyecto 22 farmacéuticos de hospital y 12 de Atención Primaria. Se utilizó la historia clínica electrónica accesible a todos los niveles.

Se llevaron a cabo las actuaciones necesarias para la creación de un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) (creación de los grupos de trabajo, informática, puntos de encuentro) de coordinación entre farmacéuticos de diferentes niveles asistenciales con un sistema de comunicación común. Los grupos de trabajo constituidos por farmacéuticos de ambos niveles asistenciales establecieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes con enfermedades crónicas y polimedica-dos, pacientes en los que se detectaba algún PRM, detección en Atención Primaria de un uso fuera de ficha técnica o discrepancias en la homologación de recetas sanitarias.

**Resultados:** En el seno del Programa e-CC se unificaron las intervenciones y se identificaron discrepancias. Durante este proyecto se detectaron 245 problemas relacionados con los

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.yaiza.romero.ventosa2@sergas.es (Elena Yaiza Romero-Ventosa).

Recibido el 3 de marzo de 2016; aceptado el 15 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10506



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.

garding inadequate dosing, regimen, or duration (24%), and involving Group B medications (33%), according to the ATC classification.

**Conclusions:** The implementation of a Continuity of Care SOP between pharmacists allowed to detect and solve DRPs and discrepancies in patient pharmacotherapy, with a high rate of acceptance (84.1%) of interventions.

#### KEYWORDS

Continuity of Patient Care; Primary Care; Hospital Care; Pharmacists; Transitions of Care; Drug Related Problems; Polymedicated patients; Strategic Programs.

Farm Hosp. 2016;40(6):529-543

## Contribution to Scientific Literature

Transition of Care is a critical aspect in the healthcare system. Setting up multidisciplinary models that will guarantee an adequate Transition of Care is a key factor for our current healthcare model based on chronicity.

Our outcomes demonstrate the importance of including Pharmacists in multidisciplinary Continuity of Care Programs, in order to ensure treatment safety and efficacy.

## Introduction

Over the year, cultural, technological and socioeconomic changes have occurred in society, which represent new challenges for the healthcare system structure. In our National Health System, healthcare is structured within the different autonomous communities, and the autonomous healthcare systems include all the centres and health institutions that will guarantee public healthcare, which should work together regardless of their healthcare level. One of the strategies by healthcare systems is to promote Continuity of Care through a patient-focused structured, which would overcome the traditional separation between Primary Care (PC) and Specialized Care (SC). Primary Care is the basic and initial level of patient care, which ensures the universality and continuity of care throughout the life of the patient, acting as manager, case coordinator, and flow regulator (Law 16/2003, of 1<sup>7th</sup> May). Specialized Care includes patient care in outpatient units, Day Hospital, hospitalization, support to PC at hospital discharge and, if needed, home hospitalization, mental health, and psychiatric care (Royal Decree 1030/2006, of 1<sup>5th</sup> September.). An adequate healthcare service demands coordination between levels, and this becomes more important when the population is ageing and presents multiple health conditions.

Continuity of Care is a current priority for the different healthcare systems; this is confirmed by the Cohesion Program by the Ministry of Health and Consumer Affairs (e-Health) and the European Program epSOS<sup>1</sup>,

medicamentos, siendo los mayoritarios los de dosis, pauta o duración no adecuada (24%) y los que afectaban a los medicamentos del grupo B (33%), según la clasificación ATC.

**Conclusiones:** La implantación de un PNT de Continuidad Asistencial entre farmacéuticos permitió detectar y resolver PRMs y discrepancias en la farmacoterapia de los pacientes, con un alto porcentaje de aceptación (84,1%) de las intervenciones.

#### PALABRAS CLAVE

Continuidad de la Atención al Paciente; Atención Primaria de Salud; Atención Hospitalaria; Farmacéuticos; Transición Asistencial; Problemas Relacionados con los Medicamentos; Pacientes Polimedicados; Programas Estratégicos.

Farm Hosp. 2016;40(6):529-543

intended to improve the interoperability of healthcare systems in the national and European zone. These new initiatives are targeted to a change in a healthcare model still clinging to healthcare fragmentation, with communication gaps between hospital specialists, PCPs and patients. Innovation and technological development are acting as leverage for change in this sense; this is shown in the INNOVASAUDE and Hospital 2050 Projects by the Galician Health System<sup>2</sup>.

One of the more widely accepted definitions of the Continuity of Care concept is the joint and shared view of healthcare work where multiple professionals are involved, in different centres, acting at different time points, with a common objective as their final outcome: the citizen<sup>3</sup>. Reid *et al.*<sup>4</sup> have also defined Continuity of Care as the level of consistency and union of experiences in healthcare, perceived by patients over time.

According to the Healthcare Barometer by the Ministry of Health and Social Policy (collected in the SERGAS 2014 Strategy)<sup>5</sup>, there has been an increase in chronic conditions and patients with multiple health conditions, and therefore, the healthcare system reorientation towards chronic patients is one of the hottest topics in the healthcare system area<sup>6,7</sup>.

Different risk stratification models for the population are currently being developed in the PC setting of various autonomous communities, such as Galicia<sup>5</sup>, Madrid<sup>8</sup> or the Basque Country<sup>9</sup>, based on disease self-management, health condition management, and case management. Strategic Plans for Chronic Patient Care<sup>10</sup> by Pharmacy have even been developed with the support of scientific societies, such as the Spanish Society of Hospital Pharmacy. Another similar initiative is the Galician Program for Chronic Polymedicated Patient Care, called "Personal History of Use (current) of Other Medications Over a Long Time". This program consists in the preparation of a report by a PC Pharmacist for the PCP, included in the section of Determinants and Problems of the Electronic Clinical Record<sup>11</sup>.

However, even though there are tools available for managing this type of patients, and there is interest in improving the coordination between levels, this collaboration is insufficient in daily practice.

The essential elements necessary in order to develop a Strategic Plan for Continuity of Care of this scope within a healthcare system structure are: organization, leadership, cooperation, access to the adequate software, inclusion in protocols, and establishing common communication systems. With the creation of integrated management organization structures (EOXIs) in Galicia, there are management areas available with executive teams and joint budgets. These aspects ensure the availability of an integrated electronic clinical record, which will be accessible to any professional within the healthcare system. The electronic clinical record of this community includes the electronic prescription, the hospital electronic prescription, diagnostic test results, clinical courses of outpatient visits, hospitalization episodes, PC episodes, and tele-consultations.

Our project consisted in the creation of a telematic Strategic Program for Continuity of Care, called *e-Connecta-Concilia* Program (e-CC), with its respective procedures for multidisciplinary action coordinated between SC and PC professionals. The primary objective of this project was to quantify the discrepancies or DRPs detected in patient pharmacotherapy within this setting.

## Methods

A prospective study at 8 months (April-November, 2015), conducted in an EOXI managing a population of over 500,000 inhabitants, and formed by three hospitals (1,272 hospital beds) and 53 PC centres.

The coordination or cooperation between PC and SC Pharmacists was initiated with the creation of the healthcare area. The e-CC is a program of coordination with PC; it included 22 Hospital Pharmacists and 12 PC Pharmacists from healthcare centres. The common activities of Pharmacists from both levels were: healthcare standardization of prescriptions, medication information, and review of patient drug therapy.

The project was conducted in different phases:

- Phase I: Program Design. The whole team was led by the top authorities in each level of care (the Head of the Hospital Pharmacy and the PC Pharmacy Coordinator), who contacted those SC or PC physicians needed to participate in the e-CC Program. The Project leaders also conducted meetings and managed the creation of two work groups formed by 4 pharmacists (2 from each level of care). In this phase, the needs for detecting, communicating, solving and recording DRPs were also identified: circuit standardization, software management, network unification, and computer recording program.

- Phase II: Setting the pilot. The management of all software required was processed, and a computer platform was created, which was telematic and part of a network, for communication and record of discrepancies (with a classification agreed upon by consensus and validated, based on the Classification of DRPs and Negative Outcomes Associated with Medication (NOMs) by the Third Consensus of Granada<sup>12</sup> (Table 1).

- Phase III: Project development, where DRPs were quantified. Once the circuits of activity among Pharmacists were standardized, whenever a discrepancy was detected in those patients who underwent a Transition of Care, the Pharmacist of reference contacted the PC or SC physician (according to each case), through a corporate warning e-mail, in order to solve the DRP. In Figure 1 we can see the circuit of action / communication between levels through a corporate warning e-mail. Besides, the discrepancies detected were classified in the e-CC Program, and DRPs were associated with these discrepancies (Table 2).

The following criteria for patient inclusion were established for DRP detection:

(1) Patients with chronic conditions and polymedicated that are discharged from hospital (Emergencies Unit or Short Stay Unit). As there is no consensus about the number of medications which defines the concept of polymedication, we adopted qualitative criteria (taking more medications than clinically adequate, whether prescribed by a professional or OTC).

(2) Patients for whom any DRP is detected, both in SC and in PC.

(3) Detection in PC of the off-label use of a medication.

(4) Discrepancies detected in prescription standardization.

The ATC Classification (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) was used to classify the medications object of the interventions.

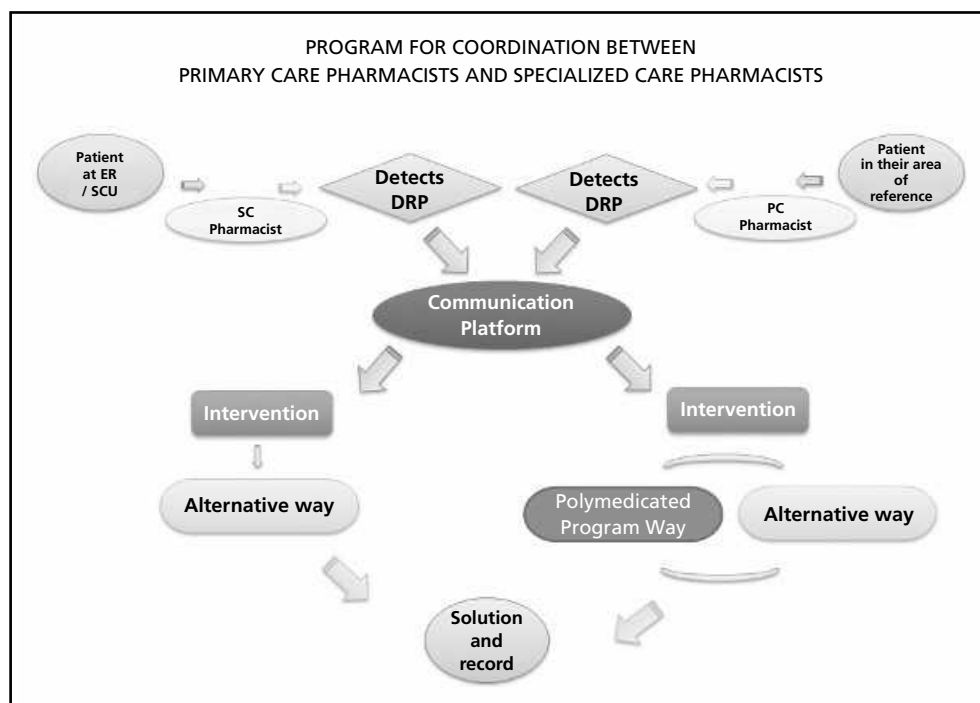
DRP detection was targeted towards health education and the identification of warning signs in patients at risk (adverse reactions, interactions, dose adjustments, etc.).

Two quantitative process indicators were determined in order to quantify the information: the proportion of hospitalization units with a SOP for medication reconciliation at admission (MRA), and the proportion of hospitalization units with a SOP for medication reconciliation at hospital discharge (MRD). These indicators will allow to quantify the expansion of this program to other clinical units within the next years. This program was developed in the Emergency Unit and the Short Stay Unit, but in the future it will be extended to other clinical units, such as Cardiology, for example, and with these indicators we will be able to quantify the increase in patient care activity.

**Table 1.** Classification of DRPs according to the Third Consensus of Granada<sup>9</sup> on NOMs and DRPs, with a detailed explanation adapted to the project

Classification of Drug-Related Problems	Description adapted to the project
Inadequate administration of the medication	DRPs <sup>a</sup> associated with an inadequate method or way of administration.
Personal characteristics	DRPs <sup>a</sup> associated with personal situations of the patients other than conditions or disabilities: age, gender, ethnicity, pregnancy, ideology, religion, culture, language.
Inadequate storage	Errors associated with an inadequate custody or storage of medications.
Contraindication	An absolute or relative contraindication already known. Though this could be classified as a DRP <sup>a</sup> 2 or DRP <sup>a</sup> 11 or DRP <sup>a</sup> 10, if it is a clear contraindication it must be classified as DRP <sup>a</sup> 4.
Inadequate dosing, regimen and/or duration	The medication is indicated, but its dosing, regimen or duration are not adequate (medication-inherent).
Duplication	Two or more medications within the same group with no additional benefit by their combination. Medication used on-demand is excluded.
Dispensing errors	Associated with dispensing in any setting.
Prescription errors	The medication is not indicated, or its dosing / regimen / duration is clearly wrong, but there is a mistake rather than intent. These are unintentional errors.
Lack of compliance	The patient does not collect their medication (HPh <sup>b</sup> , PCPh <sup>c</sup> or retail pharmacy), or collects it but does not take it or takes it incorrectly. On-demand medications are excluded.
Interactions	Drug-drug or drug-food (relevant interactions, which are clearly causing or leading to a high likelihood of suffering a drug-related adverse reaction).
Other health issues that affect treatment	DRPs <sup>a</sup> derived of pathological characteristics / disabilities of patients (hypersensitivities or allergies, unable to move, blind, deaf, renal impairment, liver impairment, heart failure, etc).
Likelihood of adverse effects	Safety DRPs <sup>a</sup> that cannot be classified in other sections.
Health problem insufficiently treated	START Criteria and others.
Others	Unnecessary (no current indication), inadequate (there is indication, but other drugs are safer or more effective), lack of efficacy (controversial efficacy).

<sup>a</sup>DRPs: drug-related problems; <sup>b</sup>Hospital Pharmacy; <sup>c</sup>Primary Care Pharmacy.



**Figure 1.** Procedure for action and/or communication between PC and SC Pharmacists

**Table 2.** Classification of systematic discrepancies detected in the Continuity of Care process, and DRPs associated with these discrepancies

Discrepancy detected	Description	DRP associated
Inactivation of prescriptions because these are not active or incorrect.	The lack of continuity between both levels is sorted by annulling those obsolete prescriptions and medications which are no longer part of the current drug therapy of the patient.	DRP 6 (therapy duplication), DRP 8 (prescription errors), DRP 12 (likelihood of adverse effects), and other DRPs (unnecessary medication or lack of therapeutical efficacy).
Lack of protocols and awareness about hospital dispensing of non-hospital medications.	Lack of in-depth knowledge of programs for medication at discharge or for oncohematologic support that are dispensed at hospital. A document of reference was prepared, and when there are doubts about how to act with this type of medication, the strategic plan is activated.	DRP 6 (therapy duplication), DRP 5 (inadequate dosing, regimen or duration) and DRP 12 (likelihood of adverse effects).
Medications for Hospital Use	Initially, Medications for Hospital Use did not appear as active prescriptions in the electronic clinical record. Currently, all prescriptions are entered. When it is detected in another level of care that a treatment does not appear, that the program is incorrect, that dosing regimens have been completed, or even duplications, the communication process is activated.	DRP 6 (therapy duplication), DRP 5 (inadequate dosing, regimen or duration) and DRP 12 (likelihood of adverse effects).
Prescriptions and dosing changes in chronic patients referred to public-private centres.	The existence of disparities and discrepancies between the real drug therapy of the patient and the one that appears in the electronic record, when some test, intervention or procedure is conducted in a public-private centre that does not manage the electronic records of the relevant Public Health System.	DRP 5 (inadequate dosing, regimen or duration), DRP 8 (prescription errors), DRP 13 (health problem insufficiently treated: START Criteria and similar), and others (unnecessary medication).
How to improve the pressure on Primary Care prescription from Specialized Care.	Specialists will prescribe non-hospital medications (therapeutic innovations) with a high economic impact for the budget of PC pharmaceutical expenses.	Other (lack of efficacy).
How to address the review and update of prescription of medications with high impact on chronic elderly patients: coordination between specialist-PCP.	Lack of follow-up and deprescription in polymedicated patients with a significant deterioration which questions the continuation of treatment with certain medications previously prescribed by specialists.	DRP 12 (likelihood of adverse effects) and others (lack of efficacy).
Lack of management of those data relative to incidences detected that are not reconciliation problems.	To expand the record and use of data regarding the PC-SC coordination activity.	Other (lack of efficacy).

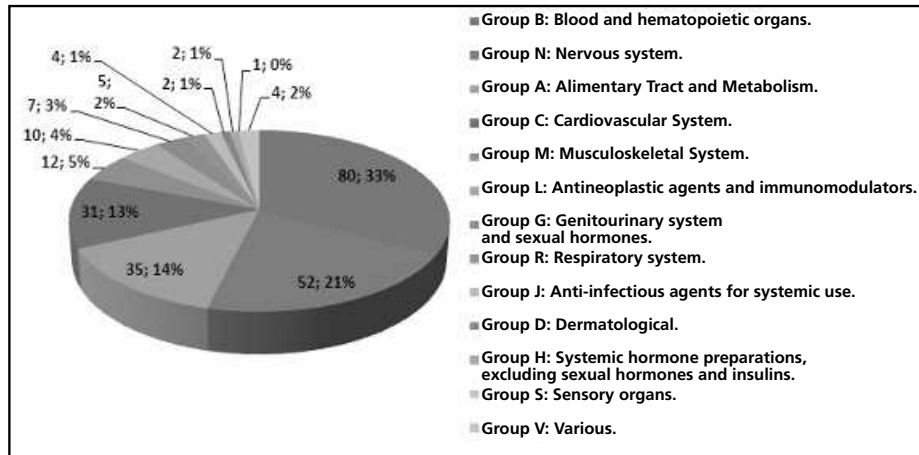
Regarding the statistical analysis, the qualitative variables analyzed in this article were expressed through frequency and percentage statistics.

**Results**

Two hundred and forty-five (245) interventions in 196 patients were recorded during the period studied.

The distribution of interventions by health centre and hospital was collected for statistical purposes (data not shown), and there was a balanced collaboration (53%

of interventions were conducted at hospital, and 47% were conducted in health centres). The medications with more interventions conducted belonged to the group with action upon blood and hematopoietic organs (Group B, 33%), and on the nervous system (Group N, 21%). Within the largest group (Group B), direct-acting anticoagulants were the cause of the highest number of interventions (35%). The percentages in other groups were: Group A (alimentary tract and metabolism: 14%), Group C (cardiovascular system: 13%) and Group M (musculoskeletal system: 5%). Figure 2 shows the distri-



**Figure 2.** Medications upon which some intervention has been conducted, according to the ATC Classification.

bution of all interventions according to the ATC Classification. Ninety-one per cent (91%) of interventions were conducted on capsules, tablets, pills or powders, 3% on patches, 3% on inhalers, 2% on injectables, and 1% on eye drops. The DRPs which triggered the e-CC Program circuit are collected in Figure 3; the most frequent are: inadequate dosing, regimen, and/or duration (24%) and prescription errors (21%).

The process indicators for MRA and MRD were estimated. MRA has been standardized with a SOP in 9.5% of hospital units. Regarding discharge, MRD has been standardized in the Pulmonology Unit, Special Care Unit, and Cardiology (14.3% of the hospital units).

There was an 81.4% rate of intervention acceptance, and 6.1% of these were pending solution at the time of data analysis.

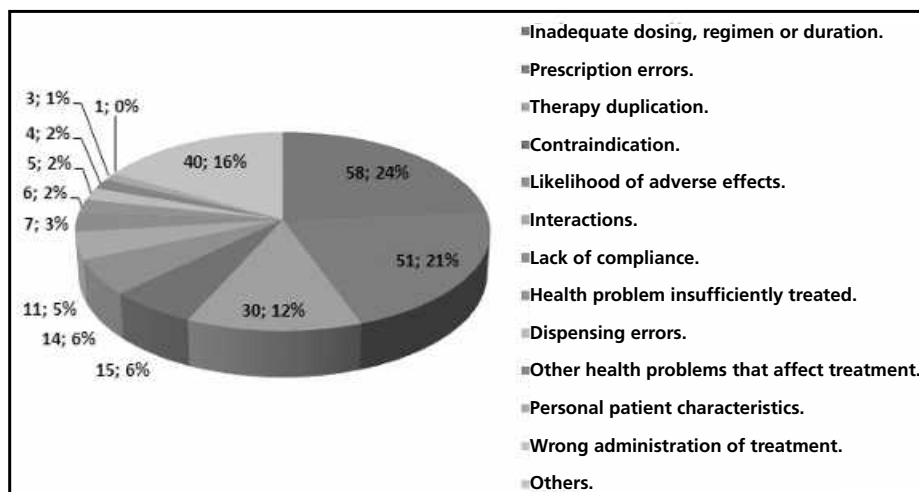
## Discussion

The need for a more efficient coordination between hospital care and primary care<sup>13,14</sup> has become evident over the years; this has been demonstrated by the first publications on this topic<sup>15</sup>.

Continuity of Care is conducted beyond our country limits<sup>16</sup> and besides, all healthcare professionals are involved. In many occasions, nursing staff<sup>17</sup> is selected as the adequate staff for case management, but there are also publications which involve, as an additional value, SC and PC Pharmacists, as well as Community Pharmacists, in this on-going process<sup>18</sup> within multidisciplinary teams.

In a study conducted in 2003 through discussion groups and open interviews, it was found that one of the concerns of patients were the barriers for access to specialized healthcare<sup>19</sup>. An aspect that has facilitated the integration of the different levels of care in our healthcare area has been the single electronic record, because it allows all healthcare professionals to access information. Another tool that has been useful for conducting this task was the Polymedicated Patient Program, coordinated from the Unit for Prescription Support of the Subdirectorate of Pharmacy<sup>11</sup>.

There are experiences similar to ours in other autonomous communities; some of these strategies are: the "Service for Continuity of Care for Home Care" initiated in the Canary Islands, with a Liaison Nurse between Primary and Specialized Care<sup>20</sup>; the Andalusian Health



**Figure 3.** Type of Drug-Related Problem (DRP) detected.

System also features this role<sup>21</sup>. The so-called Integrated Healthcare Organizations have been created in Catalonia<sup>22</sup> and in the Basque Country<sup>23</sup>. Our project is based on the role of the Pharmacist as the integrator of Continuity of Care in a multidisciplinary setting, who will communicate any DRP detected.

In a DRP study conducted by German Pharmacists, 271 DRPs were detected in 105 patients within a period of 6 months<sup>24</sup>. Our study includes more patients and a lower number of interventions, but data are similar.

The drugs upon which more frequent interventions have been conducted are those included in Groups B, N, A and C. These data coincide with the medications upon which more interventions have been conducted in other studies described in bibliography<sup>25,26</sup>. This result can be due to the fact that Group N medications are some of the most widely used<sup>27</sup>; regarding Group B, this can be caused by the incorporation of new oral anticoagulants to the market. These medications are prescribed by specialists and are subject to standardization (in Galicia, this standardization is conducted by PC and SC Pharmacists).

The most frequent DRPs are similar to those described in bibliography. Thus, in the reconciliation study by Ucha-Samartin<sup>28</sup>, the most common DRP was dosing/inadequate interval.

The actions in this project were to detect and solve DRPs, and any DRP prevented translates into adverse reaction prevention, reduction of visits to Emergency, and even prevention of re-hospitalizations<sup>29</sup>. Our project intends to add, improve, and provide new ideas to the concept of Continuity of Care, by involving the Pharmacist in patient care, and making them participate in the responsibility required by a safe and efficient drug therapy. The inclusion of the Pharmacist has a very important value in Continuity of Care, because this study was focused on healthcare education and identification of warning signs. A Pharmacist integrated in a multidisciplinary team will also be able to participate in the preparation of protocols for medication follow-up and reports, as well as acting upon adherence and other areas. The connection between the Primary Care Physician and the Primary Care Pharmacist and/or the SC Physician and the SC Pharmacist already existed within the same level of care. The additional value of this project was to join SC and PC through Pharmacist groups, as they are the professionals who will detect the DRP and communicate it to the rest of the multidisciplinary team.

One of the limitations of this study is that an integrated clinical record is required for its extrapolation, and not all autonomous communities have access to this system. However, any country or autonomous community with Pharmacists in both levels (even from the Community Pharmacy setting), will be able to set up similar multidisciplinary models of action. On the other hand, our outcomes don't allow us to obtain data about the reduction in number of re-hospitalizations or preventable deaths, as these are not the object of our practice of care. In

the future, it will be necessary to validate this program, to quantify the severity of the DRPs detected, and to measure the economic impact of their prevention. It will also be necessary to measure the benefit achieved by optimization the drug therapy of patients, increasing the safety of the Continuity of Care process.

Despite these limitations, we consider that the number of interventions is adequate in order to create awareness in professionals regarding the fact that Transition of Care is a real problem in our health system, regardless of the existence of integrated clinical records. The strengths of an on-going, safe and integrated Program for Transition of Care are: to ensure the best outcome in drug therapy for patients, and to guarantee access to the medication with an efficient and effective use. An adequate Transition of Care represents a challenge for the health system. If there is no adequate continuity, and the impenetrability of levels of care is not eliminated, DRPs will appear that can generate additional costs for the patient and the system; therefore, projects like this represent an improvement in patient care, as has been demonstrated by other studies<sup>30</sup>.

Summing up, discrepancies / DRPs in patient records regarding drug therapy were detected and solved through the implementation of the e-CC Program among Pharmacists in both levels of care, with a high acceptance of interventions (84%).

## Conflict of Interests

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

## Bibliography

1. EuropeanPatients Smart Open Service (epSOSproject) [página web]. [Consultando el 07/05/2015]. Disponible en: <http://www.epsos.eu/home/epsos-results-outlook.html>
2. InnovaSaude y Hospital2050 [página web]. [Consultando el 08/05/2015]. Disponible en: [http://www.sergas.es/MostrarContidos\\_N2\\_T01.aspx?IdPaxina=60433](http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60433)
3. Gálvez Ibáñez. Continuidad asistencial. Análisis conceptual, de los actores y amenazas. Propuestas y alternativas. Medicina de Familia (And) [revista en Internet]. 2003 [citado 30/04/2014]; 4(1):58-66. Disponible en: <http://www.samfyc.es/Revista/PDF/v^n1/09.pdf>
4. Reid R, Haggerty J, McKendry R. Defusing the confusion: Concepts and measures of continuity of healthcare [Canada]. Ottawa; 2002. [consultando 30/01/2015]. Disponible en: [http://www.cfhi-fcass.ca/Migrated/PDF/ResearchReports/CommissionedResearch/cr\\_contcare\\_e.pdf](http://www.cfhi-fcass.ca/Migrated/PDF/ResearchReports/CommissionedResearch/cr_contcare_e.pdf)
5. Estrategia SERGAS 2014. La Sanidad Pública al servicio del Paciente [Monografía en Internet]. Galicia: Servicio Gallego de Salud y Xunta de Galicia; 2014 [citado 8/11/2015]. Disponible en: [http://www.sergas.es/Docs/Conselleria/Estrategia\\_Sergas\\_2014.pdf](http://www.sergas.es/Docs/Conselleria/Estrategia_Sergas_2014.pdf)
6. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana Pérez MS, CasajúsLagranja MP, Peris Martí JF. [The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients]. FarmHosp. 2015;39(4):192-202.
7. Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Rincón Gómez M, Rivas Covas PC, Vega Coca MD, Nieto Martín MD. Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in poly pathological patients. FarmHosp. 2014;38(5):405-10.



8. Estratificación del riesgo de cronificación en AP-Madrid [Monografía en Internet]. Madrid: Fisioterapia en Fisioterapia y Salud Pública; 2015 [citado 14/09/2016]. Disponible en: <http://www.fisioenap.com/estratificacion-del-riesgo-de-cronificacion-en-ap-madrid/#sthash.YG1FORdl.dpbs>
9. Estrategia para afrontar el reto de la cronicidad en Euskadi [Monografía en Internet]. Euskadi; 2010 [citado 14/09/2016]. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-skorga01/es/contenidos/informacion/estrategia\\_cronicidad/es\\_cronicos/estrategia\\_cronicidad.html](http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-skorga01/es/contenidos/informacion/estrategia_cronicidad/es_cronicos/estrategia_cronicidad.html)
10. Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico [Monografía en Internet]. SEFH; 2012 [citado 14/09/2016]. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/plan\\_estrategico\\_sefh\\_af\\_paciente\\_cronico2012.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/plan_estrategico_sefh_af_paciente_cronico2012.pdf)
11. Reborado-García S, González-Criado Mateo C, Casal-Llorente. Implantación de un programa de polimedicados en el marco de la Estrategia Gallega de Atención Integral a la Cronicidad. *Aten Primaria*. 2014;46 (Supl 3):33-40.
12. Comité de consenso: grupo de investigación en atención farmacéutica. Universidad de Granada (Spain). Grupo de investigación en farmacología. Universidad de Granada (Spain). *FundacionPharmaceuticalCare España. Sociedad española de farmacia comunitaria (SEFaC). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). ArsPharm [revista en Internet]. 2007 [citado 10/11/2014];48(1):5-17. Disponible en: [http://adm.online.unip.br/img\\_ead\\_dp/35344.PDF](http://adm.online.unip.br/img_ead_dp/35344.PDF)*
13. Terraza Núñez R, Vargas Lorenzo I, Vázquez Navarrete ML. La coordinación entre niveles asistenciales: una sistematización de sus instrumentos y medidas. *GacSanit [revista en Internet]. 2006 [citado 05/11/2014]; 20(6):485-95. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv20n6/revision.pdf>*
14. Van der Stuyft P, De Vos P. La relación entre los niveles de atención constituye un determinante clave de la salud. *Rev. cub. salud pública [revista en Internet]. 2008 [citado 05/11/2014]; 34(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662008000400014&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662008000400014&script=sci_arttext)*
15. Aranaz JM, Buil JA. Gestión Sanitaria: acerca de la coordinación entre niveles asistenciales. *Med Clin (Barc)*. 1995;106:182-4.
16. Ministry of Health. Government of British Columbia: Expanded Chronic Care Model [página web]. [Consultando el 10/11/2014]. Disponible en: [http://www.primaryhealthcarebc.ca/resource\\_eccm.html](http://www.primaryhealthcarebc.ca/resource_eccm.html)
17. Pérez RM, López SR, Lacida M, Rodríguez Gómez S. La enfermera comunitaria de enlace en el Servicio Andaluz de Salud. *EnfComun [revista en Internet]. 2005 [citado 01/08/2015]; 1 (1):43-48. Disponible en: [http://www.index-f.com/comunitaria/revista/1\\_articulo\\_43-48.php](http://www.index-f.com/comunitaria/revista/1_articulo_43-48.php)*
18. Gorgas Torner MQ, PáezVives F, CamósRamió J, de Puig Cabre-ra E, JolonchSantassusagna P, Homs Peipoch E, et al.; [Integrated pharmaceutical care programme in patients with chronic diseases]. [Article in Spanish]. *Farm Hosp*. 2012;36(4):229-39.
19. Redondo Martín S, Bolaños Gallardo E, Almaraz Gómez A, Made-ruelo Fernández JA. Percepciones y expectativas sobre la atención primaria de salud: una nueva forma de identificar mejoras en el sistema de atención. *Aten Primaria*. 2005;36(7):358-66.
20. Protocolo del Servicio de Continuidad de Cuidados para la Atención Domiciliaria [Monografía en Internet]. Canarias: Servicio Canario de Salud; [consultando el 10/11/2015]. Disponible en: [http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/92138516-ed42-11dd-95f-c5070d677ea/Portocolo\\_SCCAD.pdf](http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/92138516-ed42-11dd-95f-c5070d677ea/Portocolo_SCCAD.pdf)
21. Servicio Andaluz de Salud. Manual de Gestión de Casos en Andalucía: enfermeras gestoras de casos en el hospital [consultando el 27/07/2016]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../contenidos/gestioncalidad/Manual%20Gesti%F3n%20de%20Casos%20en%20Andaluc%EDa.pdf>
22. Vázquez Navarrete ML, Vargas Lorenzo I. Organizaciones sanitarias integradas. Un estudio de casos. [Monografía en Internet]. Barcelona: ConsorciHospitalari de Catalunya; 2007 [citado 11/11/2015]. Disponible en: [http://www.consorci.org/media/upload/pdf/osi\\_un\\_estudio\\_de\\_casos\\_1432545988.pdf](http://www.consorci.org/media/upload/pdf/osi_un_estudio_de_casos_1432545988.pdf)
23. Jauregui ML. Experiencia en el País Vasco: Organización Sanitaria Integrada (OSI) [Monografía en Internet]. País Vasco: Osakidetza; [citado 11/11/2014]. Disponible en: <http://www.fundaq.org/imagenes/cargaweb/files/ExperienciaenelPaísVasco.pdf>
24. Hohmann C, Neumann-Haefelin T, Klotz JM, Freidank A, Radziwill R. Drug-related problems in patients with ischemic stroke in hospital. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(6):828-31.
25. Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA, Diedrichsen EK, et al. Classifying and Predicting Errors of Inpatient Medication Reconciliation. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1414-22.
26. Ucha-Samartín M, Pichel-Loureiro A, Vázquez-López C, ÁlvarezPayero M, Pérez Parente D, Martínez-López de Castro N. [Economic impact of the resolution of drug related problems in an Emergency Department]. [Article in Spanish]. *Farm Hosp* 2013;37(1):59-64.
27. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe de utilización de medicamentos U/HAY/V/1/17012014. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012. [Monografía en Internet]. 2014 [citada 27/07/2015]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos\\_hipnoticos-2000-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf)
28. Ucha-Sanmartín M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias* 2012;24:96-100.
29. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, Greenwald JL, Sanchez GM, Johnson AE, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(3):178-87.
30. Morera-Llorca M, Romeu-Climent JE, Lera-Calatayud G, Folch-Marín B, Palop-Larrea V, Vidal-Rubio S. Experiencia de colaboración entre atención primaria y salud mental en el Departamento de Salud La Ribera, 7 años después. *GacSanit*. 2014;28(5):405-7.

## Aportación a la literatura científica

La transición asistencial es un punto crítico en el sistema sanitario. Establecer modelos multidisciplinares que garanticen una correcta Continuidad Asistencial es clave para el actual modelo sanitario basado en la cronicidad.

Nuestros resultados demuestran la importancia de incluir a los farmacéuticos en los Programas multidisciplinares de Continuidad Asistencial, para garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos.

## Introducción

A lo largo de los años, se han producido cambios culturales, tecnológicos y socioeconómicos en la sociedad, que plantean nuevos retos en la organización del sistema sanitario. La sanidad en nuestro Sistema Nacional de Salud está estructurada en comunidades autónomas y los servicios autonómicos de salud, están compuestos por todos los centros y establecimientos sanitarios que garantizan la asistencia sanitaria pública, debiendo todos ellos trabajar conjuntamente, independientemente

del nivel asistencial. Una de las estrategias de los servicios de salud es promover la Continuidad Asistencial mediante una organización centrada en el paciente, que supere la tradicional separación entre Atención Primaria (AP) y Atención Especializada (AE). La AP es el nivel básico e inicial de atención, que garantiza la globalidad y continuidad de la atención a lo largo de toda la vida del paciente, actuando como gestor, coordinador de casos y regulador de flujos (Ley 16/2003, de 17 de mayo). La AE comprende la asistencia en consultas, hospital de día, hospitalización, apoyo a la AP en el alta hospitalaria y, en su caso, hospitalización a domicilio, salud mental y asistencia psiquiátrica (Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre). Una correcta prestación de asistencia sanitaria exige una coordinación entre niveles, y eso cobra más importancia, cuando la población envejece y tiene pluripatología.

Prueba de que la Continuidad Asistencial es una prioridad actual para los diferentes sistemas sanitarios, es el programa de cohesión del Ministerio de Sanidad y Consumo (e-Sanidad) y el programa europeo eSOS<sup>1</sup> con los que se pretende mejorar la interoperabilidad de los sistemas de salud en el territorio nacional y europeo. Estas nuevas iniciativas buscan producir el cambio de un modelo sanitario anclado en la fragmentación de la atención sanitaria, con carencias de comunicación entre los especialistas de los hospitales, los de AP y los pacientes. Para ello, la innovación y el desarrollo tecnológico están actuando como palancas de cambio en este sentido, tal y como se refleja en los proyectos INNOVASAUDE y Hospital 2050 del Servicio Gallego de Salud<sup>2</sup>.

Una de las definiciones más aceptadas del concepto de Continuidad Asistencial es la visión conjunta y compartida del trabajo asistencial en el que intervienen múltiples profesionales, en centros de trabajo diferentes, que actúan en tiempos distintos, con un objetivo de resultado final común: el ciudadano<sup>3</sup>. Reid *et al.*<sup>4</sup> también definen la Continuidad Asistencial como el grado de coherencia y unión de las experiencias en la atención que percibe el paciente a lo largo del tiempo.

Según el Barómetro Sanitario del Ministerio de Sanidad y Política Social (recogido en la Estrategia SERGAS 2014)<sup>5</sup>, se ha producido un incremento de las patologías crónicas y de pacientes pluripatológicos, y por tanto, la reorientación del sistema sanitario hacia el paciente crónico es uno de los temas más candentes a nivel del sistema sanitario<sup>6,7</sup>.

En el ámbito de AP de varias comunidades autónomas, se están desarrollando diversos modelos de estratificación de riesgo de la población, como en Galicia<sup>5</sup>, en Madrid<sup>8</sup> o en Euskadi<sup>9</sup>, basados en la autogestión de la enfermedad, gestión de patologías y gestión de casos. Incluso, al amparo de sociedades científicas, como la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, se han desarrollado Planes Estratégicos sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico<sup>10</sup>. Otra iniciativa similar es

la programa gallego de Atención a Pacientes Crónicos Polimedicados llamado "Historia personal de uso (presente) de otros medicamentos por largo tiempo". Este programa consiste en la elaboración, por parte de un farmacéutico de AP, de un informe dirigido al médico de AP e incluido en el apartado de condicionantes y problemas de la historia clínica electrónica<sup>11</sup>.

Sin embargo, a pesar de disponer de herramientas para atender a este perfil de pacientes y del interés existente para mejorar la coordinación entre niveles, en la práctica la colaboración es insuficiente.

Los elementos esenciales necesarios para el desarrollo de un Programa Estratégico de Continuidad Asistencial de esta magnitud dentro de la estructura de un sistema sanitario son: la organización, el liderazgo, la cooperación, disponer de software adecuado, la protocolización y establecer sistemas de comunicación comunes. Con la creación de las estructuras organizativas de gestión integradas (EOXIs) en Galicia, se dispone de áreas de gestión con equipos directivos y presupuestos conjuntos. Estos aspectos facilitan disponer de una historia clínica electrónica integrada y accesible a cualquier profesional del sistema sanitario. La historia clínica electrónica de esta comunidad incluye la receta electrónica, la prescripción electrónica del hospital, resultados de pruebas diagnósticas, cursos clínicos de consultas externas, episodios de hospitalización, episodios de AP y teleconsultas.

Nuestro proyecto consistió en la creación de un Programa Estratégico de Continuidad Asistencial telemático, que denominamos Programa e-Conecta-Concilia (e-CC) con sus respectivos procedimientos de actuación multidisciplinar coordinada entre profesionales de AE y AP. El objetivo primario del proyecto fue cuantificar las discrepancias o PRMs detectados en la farmacoterapia de los pacientes dentro de este entorno.

## Métodos

Estudio prospectivo de 8 meses de duración (abril-noviembre 2015) llevado a cabo en una EOXI que atiende a una población de más de 500.000 habitantes y está constituida por tres centros hospitalarios (1.272 camas de hospitalización) y 53 centros de AP.

La coordinación o cooperación entre los farmacéuticos de AE y AP se inició con la creación del área sanitaria. El Programa e-CC es un programa de coordinación con AP en el que participaron 22 farmacéuticos especialistas encargados de los hospitales y 12 farmacéuticos de AP, localizados en los centros de salud. Las actividades comunes de los farmacéuticos de ambos niveles fueron: homologación sanitaria de recetas, información de medicamentos y revisión de la farmacoterapia de pacientes.

El proyecto se realizó en varias fases:

- Fase I de diseño del programa: Todo el equipo fue liderado por los máximos responsables de los niveles asistenciales (Jefa de Servicio de Farmacia Hospitalaria).

**Tabla 1.** Clasificación de PRMs según el tercer consenso de Granada<sup>9</sup> sobre RNM y PRMs, con explicación detallada adaptada al proyecto

Clasificación de problemas relacionados con los medicamentos	Descripción adaptada al proyecto
Administración errónea del medicamento	PRMs <sup>a</sup> relacionados con el método o vía de administración inadecuados
Características personales	PRMs <sup>a</sup> relacionados con situaciones personales del paciente que no sean patologías o discapacidades: edad, sexo, raza, embarazo, ideología, religión, cultura, lengua.
Conservación inadecuada	Errores relacionados con una custodia o conservación incorrecta de los medicamentos.
Contraindicación	Contraindicación absoluta o relativa ya conocida. Aunque pudiese encuadrarse como PRM <sup>a</sup> 2 o PRM <sup>a</sup> 11 o PRM <sup>a</sup> 10, si es claramente una contraindicación debe clasificarse PRM <sup>a</sup> 4.
Dosis, pauta y/o duración no adecuada	El medicamento está indicado pero su dosis, pauta o duración no son las adecuadas (inherente al medicamento).
Duplicidad	Dos o más medicamentos del mismo grupo que no aportan nada al asociarse. Se excluye la medicación a demanda.
Errores en la dispensación	Relacionados con la dispensación en cualquier ámbito.
Errores en la prescripción	El medicamento no está indicado o si la dosis-pauta-duración es claramente errónea pero no hay una intención sino un despiste. Son errores no intencionados.
Incumplimiento	El paciente no acude a recoger la medicación (FH <sup>b</sup> , FAP <sup>c</sup> u oficina de farmacia) o la recoge pero no se la toma o se la toma mal. Se excluyen los medicamentos a demanda.
Interacciones	Entre medicamentos o entre medicamento-alimento (interacciones relevantes, que claramente estén produciendo una RAM o exista una alta probabilidad de que se produzca).
Otros problemas de salud que afectan al tratamiento	PRMs <sup>a</sup> derivados de características patológicas/discapacidades del paciente (hipersensibilidades o alergias, inmovilizados, ciegos, sordos, IR <sup>d</sup> , IH <sup>e</sup> , IC <sup>f</sup> , etc).
Probabilidad de efectos adversos	PRMs <sup>a</sup> de inseguridad que no puedan clasificarse en otros apartados.
Problema de salud insuficientemente tratado	Criterios START y similares.
Otros	Innecesario (no hay indicación en la actualidad), inadecuado (sí hay indicación, pero hay otros más seguros o eficaces), ineficaz (eficacia controvertida).

<sup>a</sup>PRMs: problemas relacionados con los medicamentos; <sup>b</sup>Farmacia Hospitalaria; <sup>c</sup>Farmacia Atención primaria; <sup>d</sup>Insuficiencia renal; <sup>e</sup>Insuficiencia hepática; <sup>f</sup>Insuficiencia cardíaca.

ria y Coordinadora de Farmacia de AP), quienes establecieron los contactos con los médicos de AE o de AP necesarios para participar en el Programa e-CC. Los líderes del proyecto también realizaron reuniones y gestionaron la creación de dos grupos de trabajo formados por 4 farmacéuticos cada uno (2 de cada nivel asistencial).

En esta fase también se identificaron las necesidades para detectar, comunicar, solucionar y registrar los PRMs: estandarizar los circuitos, gestión del software, unidad de red y programa informático de registro.

- Fase II de puesta en marcha del piloto: Se tramitó la gestión de todo el software necesario, y se creó un plataforma informática telemática y en red de comunicación y registro de las discrepancias (con una clasificación consensuada y validada basada en la clasificación de PRMs y Resultados Negativos asociados a la

Medicación (RMN) del Tercer Consenso de Granada<sup>12</sup> (Tabla 1).

- Fase III de desarrollo del proyecto en la que se cuantificaron los PRMs: Una vez estandarizados los circuitos de actuación entre los farmacéuticos, cuando se detectó una discrepancia en los pacientes que sufrieron una transición asistencial, el farmacéutico de referencia se comunicó con el médico de AP o AE (según el caso), a través de un mail corporativo de aviso, para resolver el PRM. En la figura 1 podemos ver el circuito de actuación/comunicación interniveles a través de un mail corporativo de aviso. Además, se clasificaron las discrepancias detectadas en el Programa e-CC y se asociaron PRMs a dichas discrepancias (Tabla 2).

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión de pacientes para la detección de PRMs:

(1) Pacientes con enfermedades crónicas y polimedificados que sean dados de alta del hospital (Servicio de Urgencias o Unidad de Corta Estancia). Como no existe un consenso sobre el número de medicamentos a partir del cual se define el concepto de polimedicación, adoptamos criterios cualitativos (tomar más medicamentos de los clínicamente apropiados, ya fueran éstos prescritos por un profesional o fármacos de venta libre).

(2) Pacientes en los que se detecte algún PRM, tanto en AE como en AP.

(3) Detección en AP de un uso fuera de ficha técnica de un medicamento.

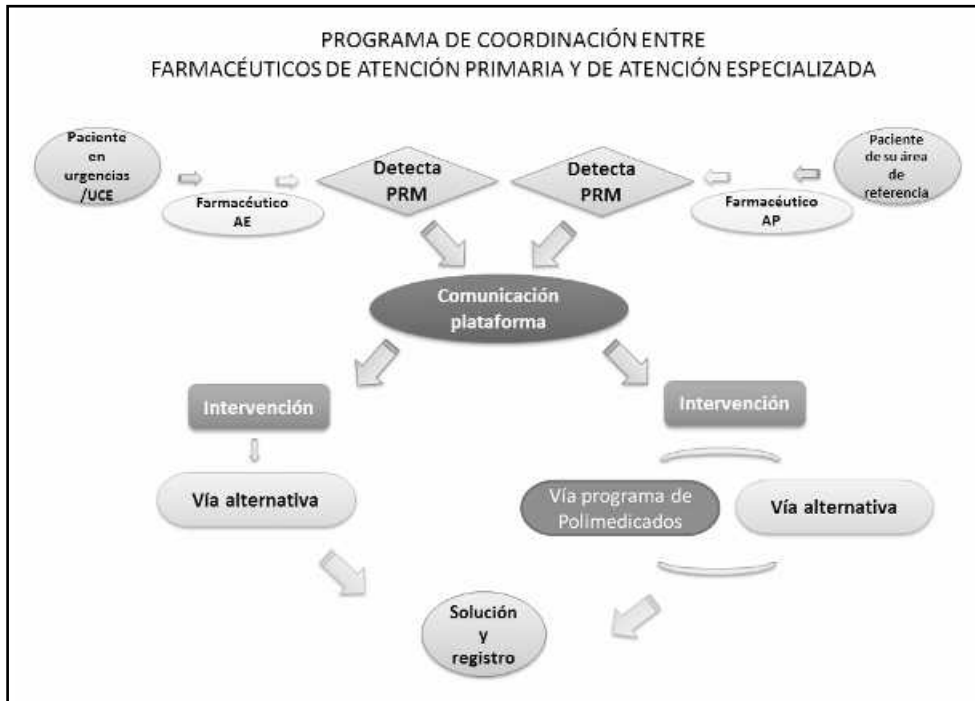
(4) Discrepancias detectadas en la homologación de recetas.

Para la clasificación de los medicamentos en los que se realizaron las intervenciones, se empleó la clasificación ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*).

La detección de PRMs, se dirigió hacia la educación sanitaria y a la identificación de signos de alarma en pacientes en riesgo (reacciones adversas, interacciones, ajustes de dosis, etc).

**Tabla 2.** Clasificación de discrepancias sistemáticas detectadas en el proceso de Continuidad Asistencial y PRMs asociados a dichas discrepancias

Discrepancia detectada	Descripción	Descripción
Inactivación de recetas de prescripciones no activas o incorrectas.	La solución a la falta de continuidad entre ambos niveles se realiza anulando prescripciones y medicamentos obsoletos que no forman parte de la farmacoterapia actual del paciente.	PRM 6 (duplicidad terapéutica), PRM 8 (errores de prescripción), PRM 12 (probabilidad de efectos adversos) y otros PRM (medicamento innecesario o ineficiencia terapéutica).
Falta de protocolos y difusión sobre la dispensación hospitalaria de medicamentos no hospitalarios.	No se conocen en profundidad los programas de medicación al alta o de soporte oncohematológico que son dispensados en el hospital. Se elaboró un documento de consulta, y cuando existen dudas sobre cómo actuar con este tipo de medicamentos, se activa el plan estratégico.	PRM 6 (duplicidad terapéutica), PRM 5 (dosis, pauta o duración no adecuada) y PRM 12 (probabilidad de efectos adversos).
Medicamentos de Uso Hospitalario.	Inicialmente, los medicamentos de Uso Hospitalario no figuraban como prescripciones activas en la historia clínica electrónica. En la actualidad, se vuelcan las prescripciones. Cuando en otro nivel asistencial se detecta que no aparece un tratamiento, que el programa está incorrecto, que las pautas posológicas están finalizadas, o incluso duplicidades, se activa el proceso de comunicación.	PRM 6 (duplicidad terapéutica), PRM 5 (dosis, pauta o duración no adecuada) y PRM 12 (probabilidad de efectos adversos).
Prescripciones y cambios posológicos en pacientes crónicos derivados a centros concertados.	Existencia de disparidades y discrepancias con la farmacoterapia real del paciente y la que consta en su historia electrónica cuando realizan alguna prueba, intervención o proceso en una centro privado-concertado que no maneja la historia electrónica del servicio público de salud correspondiente.	PRM 5 (dosis, pauta o duración no adecuada), PRM 8 (errores de prescripción), PRM 13 (problema de salud insuficientemente tratado: criterios START y similares) y otros (medicamento innecesario).
Como mejorar la presión sobre la prescripción de primaria desde especializada.	Los especialistas prescriben medicamentos no hospitalarios (novedades terapéuticas) de alto impacto económico para el presupuesto del gasto farmacéutico de AP.	Otros (ineficiencia).
Como abordar la revisión y actualización de la prescripción de medicamentos de alto impacto en pacientes crónicos de edad avanzada: coordinación entre médico especialista –primaria.	Falta de seguimiento y deprescripción en pacientes polimedificados con un deterioro significativos que haga cuestionable la continuación de ciertos medicamentos que previamente fueron indicados por especialistas.	PRM 12 (probabilidad de efectos adversos) y otros (ineficiencia).
No se gestionan los datos relativos a las incidencias detectadas que no son problemas de conciliación.	Ampliar el registro y explotación de datos de actividad de coordinación AP-AE.	Otros (ineficiencia).



**Figura 1.** Procedimiento actuación y/o comunicación entre farmacéuticos de AP y de AE.

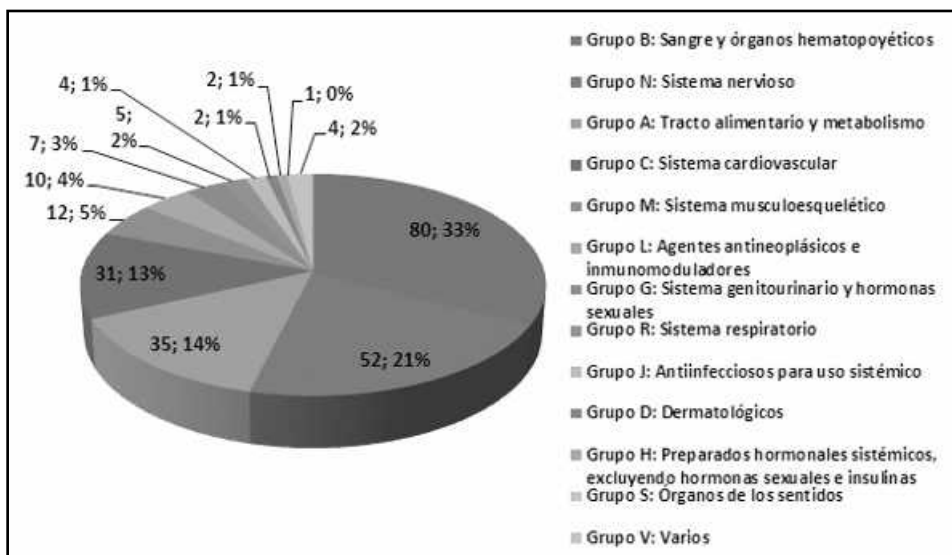
Se establecieron dos indicadores cuantitativos de proceso para cuantificar la información: el porcentaje de unidades de hospitalización con PNT de conciliación de la medicación al ingreso (CMI) y el porcentaje de unidades de hospitalización con PNT de conciliación de la medicación al alta hospitalaria (CMA). Estos indicadores permitirán cuantificar la ampliación del programa en los próximos años a otras unidades clínicas. Este programa se desarrolló en el área de Urgencias y en la Unidad de Corta Estancia, pero en el futuro se ampliará a otras unidades clínicas, como por ejemplo Cardiología, y con estos indicadores podremos cuantificar el aumento de actividad asistencial.

En cuanto al análisis estadístico, las variables cualitativas analizadas en este trabajo se expresaron mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes.

### Resultados

Durante el periodo a estudio se registraron 245 intervenciones en 196 pacientes.

La distribución de las intervenciones por centro de salud y hospital se recogieron con fines estadísticos (datos no mostrados), registrándose una colaboración balanceada (el 53% de las intervenciones se realizaron en el hospital y el 47% en los centros de salud). Los medicamentos sobre



**Figura 2.** Medicamentos sobre los que se ha realizado alguna intervención según la Clasificación ATC.



**Figura 3.** Tipo de problema relacionado con el medicamento (PRM) detectado.

los que se realizaron más intervenciones pertenecieron al grupo de medicamentos que actúan sobre la sangre y órganos hematopoyéticos (grupo B, 33%) y sobre el sistema nervioso (grupo N, 21%). Dentro del grupo mayoritario (grupo B), los anticoagulantes de acción directa fueron la causa de intervención mayoritaria (35%). Los porcentajes de otros grupos fueron: Grupo A (tracto alimentario y metabolismo: 14%), grupo C (sistema cardiovascular: 13%) y grupo M (sistema musculoesquelético: 5%). En la Figura 2 se recogió la distribución de todas las intervenciones según la clasificación ATC. El 91% de las intervenciones se realizaron sobre cápsulas, comprimidos, grageas o polvos, el 3% sobre parches, el 3% sobre inhaladores, el 2% sobre inyectables y el 1% sobre colirios. Los PRMs que motivaron la puesta en marcha del circuito del Programa e-CC, se recogieron en la Figura 3, siendo los más frecuentes: la dosis, pauta y/o duración no adecuada (24%) y los errores de prescripción (21%).

Se calcularon los indicadores de proceso de la CMI y de la CMA. Se encuentra estandarizada con PNT la CMI en el 9,5% de los servicios del hospital. Con respecto al alta, se encuentra estandarizada la CMA en los servicios de Neumología, UCE y Cardiología (14,3% de los servicios del hospital).

El porcentaje de aceptación de las intervenciones fue del 84,1%, y un 6,1% de las mismas estaban pendientes de resolver cuando se analizaron los datos.

## Discusión

A lo largo de los años se ha puesto de manifiesto la necesidad de coordinar con más eficacia la asistencia hospitalaria y primaria<sup>13,14</sup>, como así lo demuestran las primeras publicaciones sobre el tema<sup>15</sup>.

La Continuidad Asistencial se realiza más allá de nuestras fronteras<sup>16</sup> y además, intervienen en ella, todos los profesionales sanitarios. En muchas ocasiones se toma al

personal de enfermería<sup>17</sup> como el personal idóneo para la gestión de casos, pero también hay trabajos que como valor añadido implican a farmacéuticos de AE, de AP y a farmacéuticos comunitarios en este proceso continuo<sup>18</sup> dentro de equipos multidisciplinares.

En un estudio llevado a cabo en el año 2003 a través de grupos de discusión y entrevistas abiertas, se encontró que una de las preocupaciones de los pacientes son las barreras para acceder a los servicios especializados<sup>19</sup>. Un aspecto que ha facilitado la integración de los diferentes niveles asistenciales en nuestra área sanitaria es la historia clínica electrónica única, ya que permite que todos los profesionales sanitarios accedan a la información. Otra de las herramientas que ha servido para la realización de este trabajo es el Programa de Polimedicados, que se coordina desde la Unidad de Apoyo a la Prescripción de la Subdirección General de Farmacia<sup>11</sup>.

Existen experiencias similares a la nuestra en otras comunidades autónomas. Entre las distintas estrategias de estas otras comunidades autónomas figuran las siguientes: en Canarias se inició el "Servicio de Continuidad de Cuidados para la Atención Domiciliaria", donde existe una enfermera de enlace entre Primaria y Especializada<sup>20</sup> y en el Servicio de Salud Andaluz también existe dicha figura<sup>21</sup>. En Cataluña<sup>22</sup> y en el País Vasco<sup>23</sup>, se han creado las llamadas Organizaciones Sanitarias Integradas. Nuestro proyecto se basa en la figura del farmacéutico como integrador de la Continuidad Asistencial en un entorno multidisciplinar, el cual, si detecta algún PRM, lo va a comunicar.

En un estudio de PRMs llevado a cabo por farmacéuticos alemanes, se detectaron 271 PRMs en 105 pacientes en un periodo de estudio de 6 meses<sup>24</sup>. Nuestro estudio incluye más pacientes y un número menor de intervenciones, pero los datos se asemejan.

El grupo más frecuente de fármacos sobre los que se han realizado intervenciones son los fármacos pertene-

cientes a los grupos B, N, A y C. Estos datos coinciden con los medicamentos sobre los que se hacen más intervenciones en estudios descritos en la bibliografía<sup>25,26</sup>. Este resultado puede deberse a que los medicamentos del grupo N son uno de los grupos de medicamentos de mayor consumo<sup>27</sup> y los del grupo B por la incorporación al mercado de los nuevos anticoagulantes orales. Estos medicamentos se prescriben por especialistas y están sometidos a homologación sanitaria (en Galicia la homologación sanitaria se realiza por farmacéuticos de AP y AE).

Los PRMs mayoritarios se asemejan a los descritos en la bibliografía. Así, en el estudio de conciliación de Ucha-Samartin<sup>28</sup>, el PRM más común fue la dosis/intervalo inadecuado.

Las actuaciones en este proyecto fueron detectar y solucionar PRMs, y cualquier PRM evitado se traduce en prevención de reacciones adversas, disminución de visitas a urgencias e incluso en reingresos evitados<sup>29</sup>. Nuestro proyecto quiere añadir, mejorar y proporcionar nuevas ideas al concepto de Continuidad Asistencial involucrando al farmacéutico en los cuidados de los pacientes y haciéndoles partícipes de la responsabilidad que requiere una farmacoterapia segura y eficiente. La inclusión del farmacéutico tiene un valor muy importante en la Continuidad Asistencial, ya que en este estudio se centró en la educación sanitaria y en la identificación de signos de alarma. Un farmacéutico integrado en un equipo multidisciplinar de continuidad también podría participar en la realización de protocolos de seguimiento de medicamentos e informes, además de actuar sobre la adherencia y otros campos. La conexión entre el médico de AP y el farmacéutico de AP y/o el médico de AE y el farmacéutico de AE ya existía dentro del mismo nivel asistencial. El valor añadido del proyecto fue unir la AE y la AP a través de los grupos de farmacéuticos, que son los que detectan y comunican el PRM al resto del equipo multidisciplinar.

Una de las limitaciones del estudio es que para su extrapolación se requiere una historia clínica integrada, y no todas las comunidades autónomas la tienen disponible. Sin embargo, cualquier país o comunidad autónoma que disponga de farmacéuticos en ambos niveles (incluso desde el ámbito de la farmacia comunitaria) podría impulsar modelos multidisciplinarios de actuación similares. Por otra parte, los resultados obtenidos no nos permiten obtener datos acerca de la disminución del número de reingresos o de muertes evitables, por no ser objeto de nuestra práctica asistencial. En un futuro, será necesario validar este programa, cuantificar la gravedad de los PRMs detectados y medir el impacto económico de su prevención. También habrá que medir el beneficio que tiene la optimización de la farmacoterapia del paciente, aumentando la seguridad del proceso de continuidad asistencial.

A pesar de las limitaciones, consideramos que el número de intervenciones es adecuado para concienciar a

los profesionales de que la transición asistencial es un problema real en el sistema sanitario a pesar de la existencia de historias clínicas integradas. Los puntos fuertes del Programa de transición asistencial continua, segura e integrada son garantizar el mejor resultado en la farmacoterapia del paciente y garantizar el acceso al medicamento con un uso eficiente y efectivo. Una correcta transición asistencial es un reto para el sistema sanitario. Si no existe una adecuada continuidad y no se eliminan los niveles asistenciales estancos, pueden surgir PRMs que pueden generar costes adicionales al propio paciente y al sistema, y por ello, proyectos de esta índole, como así se ha demostrado en otros estudios<sup>30</sup>, suponen una mejora en la asistencia sanitaria. En resumen, se detectaron y solucionaron las discrepancias/PRMs en la historias farmacoterapéuticas de los pacientes a través de la implantación del Programa e-CC entre farmacéuticos de ambos niveles asistenciales con una alta aceptación de las intervenciones (84%).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún tipo de conflicto de interés.

## Bibliografía

1. European Patients Smart Open Service (epSOS project) [página web]. [Consultando el 07/05/2015]. Disponible en: <http://www.epsos.eu/home/epsos-results-outlook.html>
2. InnovaSaude y Hospital2050 [página web]. [Consultando el 08/05/2015]. Disponible en: [http://www.sergas.es/MostrarContidos\\_N2\\_T01.aspx?IdPaxina=60433](http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60433)
3. Gálvez Ibáñez. Continuidad asistencial. Análisis conceptual, de los actores y amenazas. Propuestas y alternativas. Medicina de Familia (And) [revista en Internet]. 2003 [citado 30/04/2014]; 4(1):58-66. Disponible en: <http://www.samfyc.es/Revista/PDF/v4n1/09.pdf>
4. Reid R, Haggerty J, McKendry R. Defusing the confusion: Concepts and measures of continuity of healthcare [Canada]. Ottawa; 2002. [consultando 30/01/2015]. Disponible en: [http://www.cfhi-fcass.ca/Migrated/PDF/ResearchReports/CommissionedResearch/cr\\_contcare\\_e.pdf](http://www.cfhi-fcass.ca/Migrated/PDF/ResearchReports/CommissionedResearch/cr_contcare_e.pdf)
5. Estrategia SERGAS 2014. La Sanidad Pública al servicio del Paciente [Monografía en Internet]. Galicia: Servicio Gallego de Salud y Xunta de Galicia; 2014 [citado 8/11/2015]. Disponible en: [http://www.sergas.es/Docs/Conselleria/Estrategia\\_Sergas\\_2014.pdf](http://www.sergas.es/Docs/Conselleria/Estrategia_Sergas_2014.pdf)
6. Delgado-Silveira E, Fernández-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(4):192-202.
7. Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Rincón Gómez M, Rivas Covas PC, Vega Coca MD, Nieto Martín MD. Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in polypathological patients. Farm Hosp. 2014;38(5):405-10.
8. Estratificación del riesgo de cronificación en AP-Madrid [Monografía en Internet]. Madrid: Fisioterapia en Fisioterapia y Salud Pública; 2015 [citado 14/09/2016]. Disponible en: <http://www.fisioenap.com/estratificacion-del-riesgo-de-cronificacion-en-ap-madrid/#sthash.YG1FORdl.dpbs>
9. Estrategia para afrontar el reto de la cronicidad en Euskadi [Monografía en Internet]. Euskadi; 2010 [citado 14/09/2016]. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-skorga01/es/conteni>

- dos/informacion/estrategia\_cronicidad/es\_cronicos/estrategia\_cronicidad.html
- Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico [Monografía en Internet]. SEFH; 2012 [citado 14/09/2016]. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/plan\\_estrategico\\_sefh\\_af\\_paciente\\_cronico2012.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/plan_estrategico_sefh_af_paciente_cronico2012.pdf)
  - Reboredo-García S, González-Criado Mateo C, Casal-Llorente. Implantación de un programa de polimedicados en el marco de la Estrategia Gallega de Atención Integral a la Cronicidad. *Aten Primaria*. 2014;46 (Supl 3):33-40.
  - Comité de consenso: grupo de investigación en atención farmacéutica. Universidad de Granada (Spain). Grupo de investigación en farmacología. Universidad de Granada (Spain). Fundación Pharmaceutical Care España. Sociedad española de farmacia comunitaria (SEFaC). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* [revista en Internet]. 2007 [citado 10/11/2014];48(1):5-17. Disponible en: [http://adm.online.unip.br/img\\_ead\\_dp/35344.PDF](http://adm.online.unip.br/img_ead_dp/35344.PDF)
  - Terraza Núñez R, Vargas Lorenzo I, Vázquez Navarrete ML. La coordinación entre niveles asistenciales: una sistematización de sus instrumentos y medidas. *Gac Sanit* [revista en Internet]. 2006 [citado 05/11/2014]; 20(6):485-95. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv2/n6/revision.pdf>
  - Van der Stuyft P, De Vos P. La relación entre los niveles de atención constituye un determinante clave de la salud. *Rev. cub. salud pública* [revista en Internet]. 2008 [citado 05/11/2014]; 34(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662008000400014&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662008000400014&script=sci_arttext)
  - Aranaz JM, Buil JA. Gestión Sanitaria: acerca de la coordinación entre niveles asistenciales. *Med Clin (Barc)*. 1995;106:182-4.
  - Ministry of Health. Government of British Columbia: Expanded Chronic Care Model [página web]. [Consultado el 10/11/2014]. Disponible en: [http://www.primaryhealthcarebc.ca/resource\\_eccm.html](http://www.primaryhealthcarebc.ca/resource_eccm.html)
  - Pérez RM, López SR, Lacida M, Rodríguez Gómez S. La enfermera comunitaria de enlace en el Servicio Andaluz de Salud. *Enf Comun* [revista en Internet]. 2005 [citado 01/08/2015]; 1 (1):43-48. Disponible en: [http://www.index-f.com/comunitaria/revista/1\\_articulo\\_43-48.php](http://www.index-f.com/comunitaria/revista/1_articulo_43-48.php)
  - Gorgas Torner MQ, Pàez Vives F, Camós Ramió J, de Puig Cabre-ra E, Jolonch Santasusagna P, Homs Peipoch E, *et al.*; [Integrated pharmaceutical care programme in patients with chronic diseases]. [Article in Spanish]. *Farm Hosp*. 2012;36(4):229-39.
  - Redondo Martín S, Bolaños Gallardo E, Almaraz Gómez A, Made-ruelo Fernández JA. Percepciones y expectativas sobre la atención primaria de salud: una nueva forma de identificar mejoras en el sistema de atención. *Aten Primaria*. 2005;36(7):358-66.
  - Protocolo del Servicio de Continuidad de Cuidados para la Atención Domiciliaria [Monografía en Internet]. Canarias: Servicio Canario de Salud; [consultado el 10/11/2015]. Disponible en: [http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/92138516-ed42-11dd-958f-c5070d677ea/Portocolo\\_SCCAD.pdf](http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/92138516-ed42-11dd-958f-c5070d677ea/Portocolo_SCCAD.pdf)
  - Servicio Andaluz de Salud. Manual de Gestión de Casos en Andalucía: enfermeras gestoras de casos en el hospital [consultado el 27/07/2016]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../contenidos/gestioncalidad/Manual%20Gesti%F3n%20de%20Casos%20en%20Andaluc%EDA.pdf>
  - Vázquez Navarrete ML, Vargas Lorenzo I. Organizaciones sanitarias integradas. Un estudio de casos. [Monografía en Internet]. Barcelona: Consorci Hospitalari de Catalunya; 2007 [citado 11/11/2015]. Disponible en: [http://www.consorci.org/media/upload/pdf/osi\\_un\\_estudio\\_de\\_casos\\_1432545988.pdf](http://www.consorci.org/media/upload/pdf/osi_un_estudio_de_casos_1432545988.pdf)
  - Jauregui ML. Experiencia en el País Vasco: Organización Sanitaria Integrada (OSI) [Monografía en Internet]. País Vasco: Osakidetza; [citado 11/11/2014]. Disponible en: <http://www.fundaq.org/imagenes/cargaweb/files/ExperienciaenelPaísVasco.pdf>
  - Hohmann C, Neumann-Haefelin T, Klotz JM, Freidank A, Radziwill R. Drug-related problems in patients with ischemic stroke in hospital. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(6):828-31.
  - Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA, Diedrichsen EK, *et al.* Classifying and Predicting Errors of Inpatient Medication Reconciliation. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1414-22.
  - 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]. [Article in Spanish]. *Farm Hosp* 2013;37(1):59-64.
  - Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe de utilización de medicamentos U/HAY/V/1/17012014. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012. [Monografía en Internet]. 2014 [citada 27/07/2015]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos\\_hipnoticos-2000-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf)
  - Ucha-Sanmartín M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias* 2012;24:96-100.
  - Jack BW, Chetty VK, Anthony D, Greenwald JL, Sanchez GM, Johnson AE, *et al.* A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(3):178-87.
  - Morera-Llorca M, Romeu-Climentb JE, Lera-Calatayudb G, Folch-Marín B, Palop-Larrea V, Vidal-Rubio S. Experiencia de colaboración entre atención primaria y salud mental en el Departamento de Salud La Ribera, 7 años después. *Gac Sanit*. 2014;28(5):405-7.



**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- Morillo Verdugo R, Villarreal Arévalo A, Álvarez de Sotomayor M, Robustillo Cortes MA.
- Development of a taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV+ patients based on the CMO model. Farm Hosp. 2016;40(6):544-568.
- Morillo Verdugo R, Villarreal Arévalo A, Álvarez de Sotomayor M, Robustillo Cortes MA.
- Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO. Farm Hosp. 2016;40(6):544-568.



**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

## Development of a taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV+ patients based on the CMO model

### Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO

Ramón Morillo Verdugo<sup>1</sup>, Andrea Lisbeth Villarreal Arévalo<sup>2</sup>,  
María Álvarez de Sotomayor<sup>2</sup> and María de las Aguas Robustillo Cortes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. AGS Sevilla-Sur. <sup>2</sup>Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Spain.

**Abstract**

**Objective:** To agree on a proposal for pharmaceutical interventions and establish their classification taxonomy according to the CMO-Pharmaceutical Care Model (Capacity-Motivation-Opportunity).

**Method:** A study conducted between March and May, 2016. Two phases of development were defined. A literature review was initially conducted. Then, the DELPHI-Rand-UCLA methodology was used in order to reach a consensus about those interventions selected, and to define the taxonomy. Fifteen (15) experts, specialists in Pharmaceutical Care for HIV+ patients, were selected. This selection was explicitly conducted, following a protocol in order to avoid any bias.

An initial proposal was developed according to the interventions extracted from Phase 1. These were tentatively classified according to the CMO Model, in a category based on their design and utility. Three issues were raised from the initial question: Do you agree with the proposed classification? If not, there was an option to re-categorize. Additionally, they were asked about the importance, priority and impact to achieve pharmacotherapeutic objectives that they would assign to it. Interventions were classified according to the degree of agreement. Once a consensus was reached, the final taxonomy was established.

**Results:** Eighteen (18) articles were finally considered. The initial proposal included 20 pharmaceutical interventions with the following classification: seven in Capacity, eight in Motivation, and five in Opportunity.

**Resumen**

**Objetivo:** Consensuar una propuesta de intervenciones farmacéuticas y llevar a cabo su taxonomía de clasificación según el modelo de Atención Farmacéutica-CMO (Capacidad-Motivación-Oportunidad).

**Método:** Estudio realizado entre marzo-mayo de 2016. Se definieron dos fases de desarrollo. Inicialmente, se realizó una revisión bibliográfica. A continuación, para consensuar las intervenciones seleccionadas y definir la taxonomía se utilizó metodología DELPHI-Rand-UCLA. Se seleccionaron 15 expertos, especialistas en Atención Farmacéutica al paciente VIH+. La selección se realizó explícitamente, siguiendo un protocolo para evitar sesgos.

Se elaboró, inicialmente, una propuesta a partir de las intervenciones extraídas de la fase-1. Se clasificaron tentativamente según el Modelo-CMO en una categoría según su diseño y utilidad. Se plantearon tres preguntas a partir de la cuestión inicial: ¿Está de acuerdo con la clasificación propuesta? En caso negativo, se daba opción de recategorizar. Adicionalmente, se planteó qué importancia, prioridad e impacto en la consecución de objetivos farmacoterapéuticos le daría.

Las intervenciones se clasificaron en función del grado de acuerdo. Una vez consensuadas, se realizó la taxonomía definitiva.

**Resultados:** Se consideraron finalmente 18 artículos. La propuesta inicial incluyó 20 intervenciones farmacéuticas clasificadas siete en Capacidad, ocho en Motivación y cinco en Oportunidad.

\* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 24 de junio de 2016; aceptado el 14 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10567



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.

Those interventions considered to have greater importance and priority were: Review and Validation, Safety, and Adherence. The interventions with the greatest impact were: Review and Validation, Coordination, Adherence, and Motivation. On the other hand, the lowest scores for importance were for: Planning and Social Coordination; and in terms of impact: Social Coordination. *Conclusions:* The taxonomy reached by consensus will allow to classify pharmaceutical interventions with the new model, and therefore to conduct an improved research and patient care.

**KEYWORDS**

Pharmaceutical care; HIV; Stratification; Motivation; M-Health.

Farm Hosp. 2016;40(6):544-568

Las intervenciones consideradas de mayor importancia y prioridad fueron: revisión y validación, seguridad y adherencia. Las de mayor impacto fueron: revisión y validación, coordinación, adherencia y motivación. Por contra, las de menor puntuación en importancia fueron: planificación y coordinación social y, en impacto, coordinación social.

*Conclusiones:* La taxonomía consensuada permitirá clasificar las intervenciones farmacéuticas realizadas con el nuevo modelo y, así, profundizar en la investigación y la mejora asistencial.

**PALABRAS CLAVE**

Atención farmacéutica; VIH, Estratificación; Motivación; M-Salud.

Farm Hosp. 2016;40(6):544-568

## Contribution to scientific literature

There is a need to reorientate the Pharmaceutical Care model for HIV+ patients in our country; for this aim, this article presents a new model of work based on three basic cornerstones: patient stratification based on their needs, motivation, and the opportunity to conduct pharmacotherapeutical follow-up in any setting where the patient is managed. After identifying the best pharmaceutical interventions published over recent years, the panel of experts involved has reached a consensus regarding the taxonomy, which would include the interventions according to the model cornerstones.

During the next years, once this model is widespread, the taxonomy designed and agreed upon will allow, on one hand, to standardize the interventions to be conducted in this type of patients, and on the other hand, also to conduct comparisons based on the different studies designed to this aim in different patient care settings and with different populations.

## Introduction

In recent years, there has been a major transformation in terms of HIV infection: it was a lethal disease, but now it is considered a chronic condition. Due to improvements in therapeutic arsenal and patient care, currently patients have a better survival and quality of life. Regarding this higher life expectancy, and as a consequence of ageing itself as well as of the pro-inflammatory factor caused by HIV in the body, it is increasingly frequent in this older population to present multiple conditions and require more medication, which in some cases can even become polymedication; this is forcing to a reconsideration of patient care models<sup>1</sup>. On the other hand, the profile of the naïve patient who initiates treatment has also been changing in recent years: typically these are young patients, with a higher education level than previous patients, and a higher and better management of new technologies<sup>2,3</sup>.

HIV has been, and still is, a “core” condition for Hospital Pharmacy in Spain, regarding Pharmaceutical Care (PhC) development. Since the first drugs dispensed in Hospital Pharmacy Units arrived, HIV+ patient care has represented a major challenge. The publication at the start of the century of the first “Pharmaceutical Care Model for HIV patients” had a great impact on our profession<sup>4</sup>: on one hand, in order to set the basis of work for the first decade of the century, and on the other hand, because that model of work for HIV has been used as a reference for other conditions, which have mirrored what was done by specialists who conducted the pharmacotherapeutical follow-up for this type of patients.

There have been many national and international original articles published since then, including systematic reviews and meta-analyses, demonstrating the usefulness of the Hospital Pharmacist work for HIV+ patient follow-up within a multidisciplinary team, improving the health outcomes of these patients<sup>5,6</sup>. That model was created by analyzing the challenge represented by the first direct and periodical contact with patients in Pharmacy Units, the desirable integration with the multidisciplinary team, and the control of treatment efficacy; in fact, the essential objective was to achieve an adequate clinical control through the use of medications. This objective had to be achieved on the basis of three essential cornerstones: information for patients, encouragement of treatment adherence, and patient care integration.

Over a decade after that publication, with a completely different health environment, a different regulatory setting for each autonomous community, and a patient profile absolutely different to the one we faced at that time, the PhC team for HIV+ patients of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) decided to analyze what was happening in terms of the structure of processes and outcomes of pharmacotherapeutical follow-up for HIV patients. The outcomes of that “Origen” Project, reached after the involvement of 86 hospitals, were very revealing at showing that the traditional model had

touched its ceiling and a new model should be reconsidered<sup>7</sup>.

The drive and constant search for the best way to care for this type of patients has resulted in a reconsideration of the traditional model, that has been called "CMO" because that was exactly the acronym for the three essential characteristics in the classical model: Costs (the main objective in the primary model), Medication (antiretroviral) as the pivotal axis of our action, and the Organization (episodic in patient care) as the link with patients. In order not to lose this connection with the past which has somehow provided a fantastic professional growth, with a clear impact on patient improvement, it has been considered to use the same acronym, but with a radically different foundation. Thus, we have Capacity (our care orientation towards those patients who most require it, in order to give them higher dedication and priority), Motivation (understood as the ability by patients to link their short-term with their long-term objectives, and including here a reinforcement of treatment adherence, and the identification, prevention and management of drug adverse effects), and Opportunity, defined as being close to patients whenever they need it, and not exclusively during their periodical visits to the specialized care units.

As an innovative and emerging PhC concept, there is no study that classifies the best pharmaceutical interventions that have been historically published and conducted based on this model, as well as their importance, feasibility and prioritization.

The main objective of this study is to reach a consensus about a proposal for pharmaceutical interventions, and to establish their Classification Taxonomy based on the CMO Model.

## Method

A study conducted from March to May, 2016. Two development phases were defined in order to reach its objectives.

Initially, a bibliographic review was conducted on the literature existing in PUBMED. For this aim, a list of words was used, based on two key domains: "pharmaceutical care" and "HIV". The search was built using the conjunction "AND" and the disjunctive "OR" as logical operators, and including [{"pharmaceutical care" AND "HIV" AND "Adherence" OR "patient compliance"}] ("pharmaceutical care" AND "HIV" AND "Chronic diseases") ("pharmaceutical care" AND "HIV" AND "motivation").

As search limitations, the study included exclusively articles from clinical trials or research projects in English or Spanish from 2001 until today, which met the following criteria: studies where pharmaceutical interventions were established for the improvement of any health outcomes in HIV patients, or studies comparing the utility and outcomes of different pharmaceutical interventions in HIV patients.

Additionally, all those manuscripts where interventions had not been conducted partially or totally by a Pharmacist specialized in HIV were also excluded.

After identifying those articles adequate for inclusion, the following information was extracted separately: study design, number of patients included, interventions (type and description), the study objective, its duration, outcomes, and conclusions by the author.

As a complement for this search, the review included any pharmaceutical interventions from the Model for Selection and PhC for HIV and/or HCV Patients by the SEFH<sup>8</sup>.

In the second phase, the DELPHI-Rand UCLA<sup>9</sup> Methodology was used in order to reach a consensus about the interventions selected and establish the taxonomy. This method, based on the synthesis of scientific evidence and the collective judgment by a panel of experts, was used in order to reach a consensus about pharmaceutical interventions in HIV+ patients, with the aim to standardize those actions with higher benefit for patients and their environment. For the objectives of this study, said methodology consisted in the selection of a group of experts who were asked their opinion about matters regarding future events in the HIV area, and the pharmaceutical interventions for the improvement in health outcomes. The general method consisted of several rounds, where the questionnaire was sent to a group of experts who answered the questions anonymously. Then these survey results were tabulated and sent back to the group. Subsequently, experts were asked to answer the questionnaire again, with the objective of reaching a consensus, but with maximum autonomy for participants. This iterative process continued until there was a convergence of opinion about the topic, or until no significant change in answers occurred. Said methodology was strictly followed in order to conduct our study.

A panel of 15 Hospital Pharmacy national experts was selected; they should be involved and specialized in PhC for HIV+ patients. A 20% loss rate was estimated and accepted during the process.

Expert selection was conducted explicitly and following a previously established protocol, in order to prevent any potential bias. The essential selection criteria were, on one hand, objective: gender (at least a 50% split between women and men), geographical diversity (no more than 2 experts per autonomous community), and real time availability after being aware of the work methodology. On the other hand, subjective criteria were also used: an acknowledged leadership, a wide knowledge and interest in the topic, scientific attitude and ability (at least one publication during the last year about the topic of the study or their involvement in a research project), ability to work within a team, lack of rigid visions, and an intense level of motivation.

The research team prepared a draft questionnaire based on the interventions extracted during the bibliographic review process. These interventions were tentatively

classified according to the CMO Model. Each intervention was placed on a relevant category, based on its design and utility; each intervention was described and exemplified in order to be easily understood by experts.

Three questions were asked on the basis of the initial one; these were the same for each intervention, and required a yes / no answer. The initial question was: Do you agree with the proposed classification? If the answer was negative, the respondent was given the option to recategorize the intervention in another setting of action within the model. Additionally, experts were asked which importance and priority they would assign to this intervention in order to conduct an adequate therapeutic follow-up; a 1 to 10 scale was used, with 1 as the lowest and 10 as the highest scores. Finally, based on the previous experience of the reviewer, they were asked about the impact of this intervention on the achievement of pharmacotherapeutic objectives by patients (with 1 as the lowest and 10 as the highest scores).

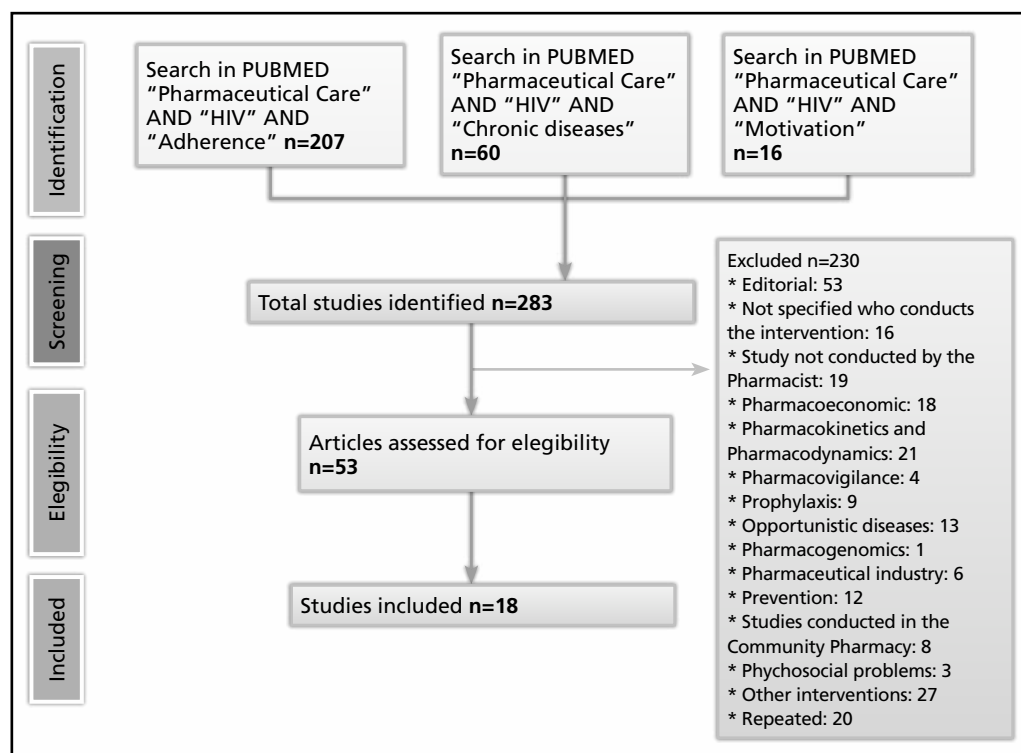
Lastly, a section was also included for respondents to suggest or put forward any other initiative that they considered of interest for this category, and that had not been included in the questionnaire presented. These questionnaires were e-mailed to the panel of experts, after their acceptance to participate. Once the first round of the Delphi Questionnaire had been answered by the panel of experts, their answers were analyzed through descriptive statistics. The interventions were classified in terms of the level of agreement according to the following definitions: adequate (median 7-10), dubious (median 4-6 or any median with disagreement), inadequate (median 1-3). Once consensus was reached, the final taxonomy was established. The number of rounds depended on when the agreement was reached.

The study was approved by the South Seville Research Ethics Committee.

## Results

In total, 283 articles were obtained from the bibliographic review. Out of these, 230 articles were excluded because the inclusion and exclusion criteria had not been met. The reasons for exclusion were: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics studies (21), interventions not conducted by a Hospital Pharmacist (19), pharmacoeconomic analysis studies (18), studies where it was not specified who conducted the intervention (16), studies about opportunistic diseases (13), prevention (12), studies on prophylaxis (9), studies conducted on the community pharmacy (8), Pharmacovigilance (4), psychosocial problems (3), Pharmacogenomics (1) and other non-relevant interventions (47) (Figure 1).

There was a pre-selection of 53 articles which were considered to be within eligibility criteria. From these, once evaluated by the research team, 13 were excluded because the intervention had not been conducted by Pharmacists, or their role was not clear, 10 due to lack of definition and specificity of the intervention, 7 where the intervention outcomes showed no utility, and 5 due to other causes. Finally, 18 articles in total were included, which met eligibility criteria and were adequate for the research. Their characteristics are detailed in table 1.



**Figure 1.** Bibliography review and inclusion of studies.

**Table 1.** Bibliographic Review – Pharmaceutical Interventions in HIV+ Patients

Title	Authors, year	Type of study	No. Of participants	Interventions	Objective	Time	Conclusions
Impact of a pharmaceutical care program on clinical evolution and antiretroviral treatment adherence: a 5-year study.	Hernández Arroyo MJ; et al. 2013 <sup>5</sup>	Retrospective	528 patients	Clinical record assessment at the start of PhC. To examine potential lab test alterations and potential ART interactions. Information on HIV and its treatment. Personalized dosing schedule.	To determine the impact of the implementation of a PhC program in the improvement of ART adherence and immunovirological response of patients.	60 months	Outcomes suggest that the development and maintenance of a PhC program can increase ART adherence, and maintain an undetectable viral load and an adequate CD4+ count.
Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients.	Cantudo Cuenca, MR, et al. 2014 <sup>13</sup>	Observational prospective	594 patients	Keeping records of medication dispensing and adherence. Calculating the therapeutic index of ART complexity. Determining the risk of DRPs based on the Predictive Index.	To determine the influence of comorbidities and concomitant drugs on antiretroviral treatment adherence among HIV-infected patients.	12 months	The increase in polymedicated HIV patients increases the risk of lack of adherence. Besides, the use of intravenous drugs and a high value in the "Predictor" Index were associated with lower adherence.
Improving adherence to antiretroviral treatment in Uganda with a low-resource facility-based intervention.	Obua C, et al. 2014 <sup>17</sup>	Intervention and Cohort Study	1481 patients 720 pre-treated 761 Naive	Developing a fast-appointment system and providing the medication required for longer periods, particularly for patients with controlled disease.	To assess the effects of the interventions implemented upon the improvement of overall patient care and adherence to ART.	17 months	Patient adherence was improved with the simple interventions implemented, without an increase of the resources or costs required.
An interdisciplinary HIV-adherence program combining motivational interviewing and electronic antiretroviral drug monitoring.	Krummenacher I, et al. 2011 <sup>18</sup>	Retrospective	104 patients	MEMS Adherence Monitoring System, semi-structured interviews, and individual motivation based on cognitive, emotional, behavioural and social problems.	To analyze the impact of developing a multidisciplinary program for improving adherence.	44 months	High rates of program retention and persistence, and an increase in patients with undetectable viral load was detected.
Evaluating the Effects of an Interdisciplinary Practice Model with Pharmacist Collaboration on HIV Patient Co-Morbidities.	Cope R, et al. 2015 <sup>19</sup>	Cohorts, retrospective	96 patients	A set of interventions focused on follow-up of clinical parameters: glycosylated haemoglobin, LDL, and hypertension	Control of diabetes, hypertension and hyperlipidemia in HIV patients.	18 months	Pharmacist involvement in HIV patient care seems to lead to a more adequate management of chronic comorbidities which is cost-effective.

**Table 1 (cont.). Bibliographic Review – Pharmaceutical Interventions in HIV+ Patients**

Title	Authors, year	Type of study	No. Of participants	Interventions	Objective	Time	Conclusions
Integration among hospital pharmacists and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection.	Appolloni L, et al. 2014 <sup>20</sup>	Observational prospective	659 patients	Analysis through a survey of self-reported adherence, the use of concomitant drugs or diet supplements, and the development of adverse effects.	To assess the improvement in patient adherence, and to watch and point out immediately any side effects after the implementation of a program based on Pharmacist integration.	3 months	A multidisciplinary approach among pharmacists and physicians can improve adherence and follow-up of side effects, optimizing the management of HIV+ patients.
Randomized controlled trial to evaluate the impact of pharmaceutical care on therapeutic success in HIV-infected patients in Southern Brazil.	Silveira MP, et al. 2014 <sup>21</sup>	Non-blind, randomized and controlled clinical trial.	332 patients	Counselling about prescription and at the time of dispensing. Review of prescription, scheduling the next appointment. Information about the side effects of their medications.	PhC could improve the overall adherence, particularly in those patients with low adherence or detectable viral load.	12 months	PhC is not associated with an increase in self-reported adherence or the number of patients with undetectable viral load. It might be interesting and effective in sub-groups of patients with low adherence.
Predictors of non-adherence to clinical follow-up among patients participating in a randomized trial of pharmaceutical care intervention in HIV-positive adults in Southern Brazil.	Silveira MP, et al. 2014 <sup>22</sup>	Clinical trial	332 patients	Counselling about prescription and at the time of dispensing. Review of prescription, scheduling the next appointment. Information about the side effects of their medications.	To examine the non-adherence rate during clinical follow-up, and the potential predictors for lack of adherence among patients included in the clinical trial.	12 months	Young male patients can benefit more of the implementation of Pharmaceutical Care Programs that encourage self-care.
The clinical utility of HIV outpatient pharmacist prescreening to reduce medication error and assess adherence.	Seden K, et al. 2013 <sup>23</sup>	Observation for the prospective study	200 patients	Consultation with the Pharmacy Unit including a complete review of patient medication, including OTC and healthcare store products and medicinal plants, evaluation of interactions and of treatment adherence. Evaluation of the complexity perceived by patients.	To evaluate if the interventions conducted by a Pharmacist, including complete medication review, interactions and adherence, have a beneficial impact on HIV+ patient care.	22 months	Patients with two or more concomitant drugs will benefit more of the implementation of interventions.

**Table 1 (cont.). Bibliographic Review – Pharmaceutical Interventions in HIV+ Patients**

Title	Authors, year	Type of study	No. Of participants	Interventions	Objective	Time	Conclusions
Feasibility and reliability of interactive voice response assessment of HIV medication adherence: research and clinical implications.	Hettema JE, et al. 2012 <sup>24</sup>	Prospective	63 patients	Participants should communicate their daily adherence during 2 weeks in the voice system. The feasibility of the system was analyzed and, retrospectively, compared with the self-reported adherence data obtained during previous follow-up.	A pilot study intended to assess the feasibility and reliability of an Interactive Voice Response System (IVR) for assessing treatment adherence.	1 month	The feasibility of these new promising systems should be improved. Besides, further studies should be conducted with another comparator for adherence measurement which is more adequate and representative.
Development and validation of a predictive model for the identification of HIV-infected patients with Drug Related Problems: E. PREDICTOR	Morillo Verdugo R, et al. 2012 <sup>25</sup>	Prospective, multicenter, open.	733 patients	Periodic pharmacotherapeutic follow-up in the PhC consultations at the Pharmacy Units in the hospitals included.	To develop and validate a predictive model for detecting drug related problems (DRPs) in HIV patients on antiretroviral treatment.	4 months	The model developed and validated allows the detection of those patients on antiretroviral treatment at higher risk of developing a DRP.
Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy.	Murphy P, et al. 2012 <sup>26</sup>	Retrospective, comparative study of healthcare intervention	7064 patients	Review of medication, evaluation of adherence, ease in drug access and improvement in their availability.	To assess and compare the adherence and persistence with ART by patients who use HIV-specialized pharmacies vs. traditional pharmacies.	12 months	HIV-specialized community pharmacies can be effective means to help patients achieve a better adherence and persistence with ART.
Pharmacists' strategies for promoting medication adherence among patients with HIV.	Kibicho J, et al. 2011 <sup>27</sup>	Qualitative, multicenter, descriptive.	19 Pharmacists	Semi-structured interview to participants.	To document the experience of pharmacists and provide a perspective about adherence barriers for HIV patients and describe the strategies to improve it.	2 months	Further research is required on the efficacy and cost-efficacy of interventions by Pharmacists in clinical practice, with the aim to reach a consensus on reimbursement policies.

**Table 1 (cont.). Bibliographic Review – Pharmaceutical Interventions in HIV+ Patients**

Title	Authors, year	Type of study	No. Of participants	Interventions	Objective	Time	Conclusions
Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients.	Boer IM, et al. 2010 <sup>28</sup>	_____	201 patients	The adherence calculation was analyzed through data provided by the pharmacies where patients collected their medication. Assessing the surplus medication and the interruptions to the treatment prescribed.	To analyze the feasibility of data collection in pharmacies. To analyze the impact of surplus medication and time of treatment prescribed on adherence calculation.	12 months	It is important for those studies using this method of adherence measurement to consider the surplus medication.
Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions.	Ma A, 2010 <sup>29</sup>	Retrospective	75 patients	Optimizing the new antiretroviral regimens in order to improve immunological response and reduce adverse effects to the minimum, as well as improving adherence by reducing the number of pills and/or the dosing frequency.	To research the clinical outcomes of a clinical pharmacist in the Kaiser Permanente Program, based on the experience with drugs, in order to provide recommendations for change in antiretroviral regimen.	24 months	Clinical pharmacists can play a major role in optimizing adherence and improving the clinical outcomes of patients.
Assessment of a Pharmaceutical Care Program to improve adherence to antiretroviral therapy	Codina C, et al. 2004 <sup>28</sup>	Multicenter, observational, prospective.	541 patients	Previous basal visit and 4 visits every three months. Adherence estimation is based on pill count. An adherence ≥ 95% was considered adequate (at two timepoints).	To determine the impact of a Pharmaceutical Care Program on the improvement of adherence to ART treatment and the viro-immunological status of the patient.	12 months	Confirmation of the need to incorporate pharmacotherapeutic follow-up programs for patients on active antiretroviral treatment, in order to optimize benefits.
Pharmaceutical care for HIV patients on directly observed therapy.	Foisy MM, 2014 <sup>30</sup>	Prospective healthcare intervention study	57 patients	DRP identification and management, counselling to physicians in terms of selection of initial therapies and rescue regimens for patients with therapeutic failure, advice on medication for patients, clinical interview with patients, direct observation of treatment follow-up and lab parameters and adherence.	To describe the development and provision of a pharmaceutical care program for patients with directly observed therapy (DOT), as well as detection of drug-related problems (DRPs) and their respective outcomes.	14 months	In PhC for HIV patients with DOT, the Pharmacist offered a significant contribution to the initial selection, follow-up and DRP management during antiretroviral treatment. Besides, they can help in the promotion of patient adherence, and in the improvement in health outcomes.



**Table 1 (cont.). Bibliographic Review – Pharmaceutical Interventions in HIV+ Patients**

Title	Authors, year	Type of study	No. Of participants	Interventions	Objective	Time	Conclusions
Pharmaceutical services in an HIV clinic.	Geletko SM, 2002 <sup>31</sup>	Prospective healthcare intervention study	70 patients	Interventions for pharmacotherapy optimization, adverse effect identification and management, information and advice about treatment, recommendations on clinical parameter monitoring, identification of interactions, and management of referrals to another hospital unit.	Quantitative assessment of the interventions conducted by pharmacists in HIV+ patients.	48 months	The interventions by pharmacists in HIV+ patients improve adherence and guarantee clinical benefits in terms of health.

Therefore, the initial proposal was formed by twenty pharmaceutical interventions extracted from the articles selected and preliminarily classified by the research team, according to the essential cornerstones of the CMO model. Seven interventions were assigned to Capacity, eight to Motivation and five to Opportunity. Besides, each intervention was described and exemplified to facilitate their understanding by experts.

Finally, 13 experts participated in the Delphi round.

Figure 2 shows the level of acceptance by the experts of the interventions proposed. From the total, 15 interventions were accepted by 13 experts (100%), 4 interventions by 12 (92%). 1 intervention by 11 (85%) and 1 intervention by 10 (77%) of the survey participants. Consensus was reached in one single round.

The interventions acknowledged with the higher importance and priority were, with a score of 10, Review and Validation, Safety and Adherence. The interventions with the highest impact, equally assigned a score of 10, were Review and Validation, Coordination, Adherence and Motivation. On the contrary, those with the lowest score in the Importance section were Planning and Social Coordination; and in the Impact section, Social Coordination, with a score of 7 (Figure 3).

Table 2 shows the final taxonomy developed.

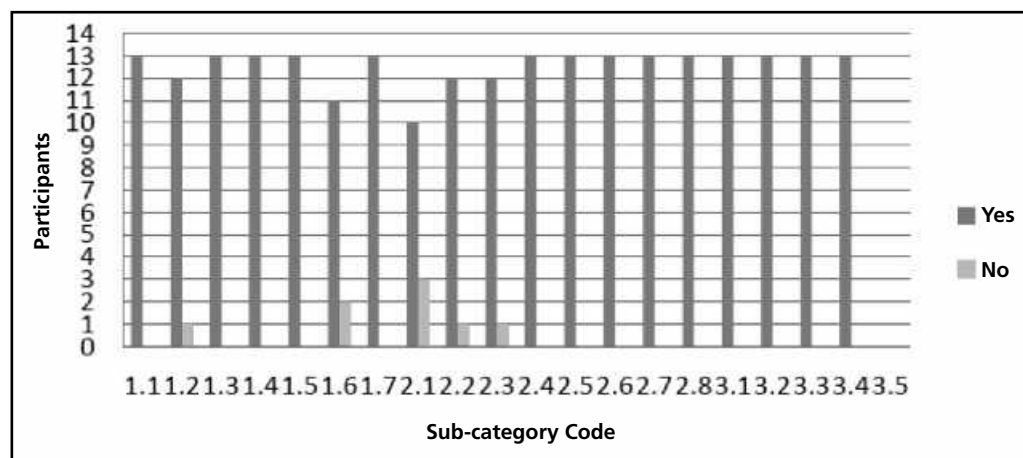
### Discussion

This study presents, for the first time, a taxonomy for pharmaceutical interventions based on an innovative Pharmaceutical Care model.

The definition and development of PhC for HIV+ patients have been adapting to the changes at care and pharmacotherapeutic level; currently it has become a key element in the activity of the majority of hospitals in our country<sup>10</sup>. Though the current level of PhC in Spain is acceptable, according to the different studies published, it is still far from reaching the levels of quality and, most of all, homogeneity, which would be desirable<sup>11</sup>.

For this reason, it will be very helpful in the future to reorientate the work model based on the three cornerstones proposed, as well as being able to reconcile and reach a consensus regarding the main interventions that must be conducted, and prioritize the most relevant ones depending on the type of patient managed. This will also allow to maximize patient health outcomes, and the pharmaceutical contribution for achieving pharmacotherapeutic objectives in this type of patients.

Needless to say, new methods for the development of this new model will be required. The recent “Model for Patient Selection and Stratification”, created by the Work Group on PhC for HIV patients from the SEFH, is particularly important<sup>8</sup>. With a pyramidal approach, this work tool allows us to stratify patients into three levels: basal, medium and primary, in an increasing order of PhC needs due to the risk of not achieving pharmaco-

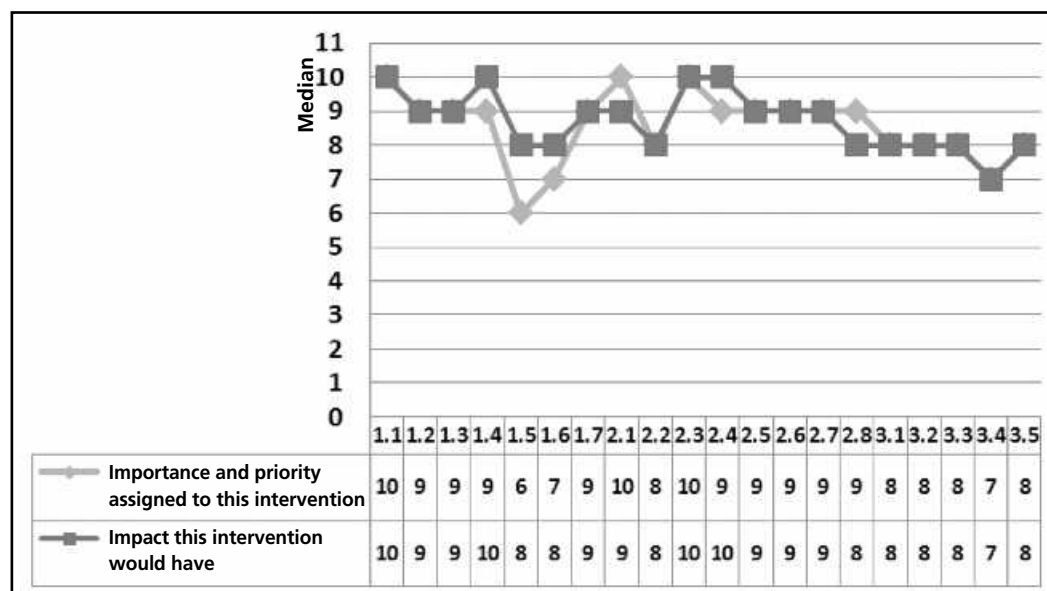


**Figure 2.** Level of intervention acceptance in each category proposed.

therapeutical objectives. This is precisely another of the great changes in the model: talking about pharmacotherapeutical objectives, instead of the traditional term Drug-Related Problems (DRPs), or the prioritization of pharmaco-economic costs. The model includes different variables, not only associated with drug therapy (total, not only antiretroviral), but also demographical, social, and in terms of cognitive and functional status and use of healthcare resources. The interventions identified in the Capacity section are precisely based on the use of this tool and this approach of review, validation and planning of pharmacotherapeutical objectives in patients, which should be collated in order to confirm their compliance or not at each point where PhC is conducted. Given that the traditional interventions have received the highest priority in terms of importance, i.e. review of antiretroviral treatment, safety and adherence, the basis of the traditional model is already well established; but it is necessary to provide a different approach to the follow-up perspective, in order to review and validate the complete

drug therapy permanently, particularly in polymedicated patients, following current recommendations<sup>12</sup>.

Secondly, the Motivation cornerstone forces us to take a qualitative jump in our relationship with patients. To this aim, the essential tool will be communication, and most of all, the interview. However, an advance is necessary, because from the traditional clinical interview, widely used in the search for DRPs, we must move on to a motivational interview approach. This should include two essential aspects in order to coordinate the interventions proposed, regarding safety, commitment, and the traditional assessment of treatment adherence. These aspects are: the ability to generate "internal discrepancies" in our patients, and the ability to "face resistances" regarding the basal situation and the one expected to be achieved with this type of patients through PhC. Particularly in polymedicated HIV+ patients, where there is a low adherence to concomitant medication, and antiretroviral treatment can have some impact<sup>13</sup>, this new approach will be very helpful for polypharmacy mana-



**Figure 3.** Median scores obtained for each intervention proposed.

**Table 2.** Final Taxonomy of Pharmaceutical Interventions in HIV+ patients according to the CMO model.

Category	Code	Name	Sub-category
CAPACITY	1.1	Review and validation.	Review and validation of the antiretroviral treatment.
	1.2	Concomitant review and validation.	Review of concomitant medication (self-medication, alternative medicine, etc.) and monitoring of all potential interactions, offering the clinician a therapeutic alternative for concomitant medication whenever possible.
	1.3	Review of objectives	To establish a circuit for managing and addressing those objectives not achieved with medication. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interactions</li> <li>• Adverse reactions</li> <li>• Medication errors</li> <li>• Adherence</li> <li>• Others</li> </ul>
	1.4	Coordination	Unification of criteria among the different healthcare professionals and levels of care.
	1.5	Referral	Considering the potential referral to other professionals.
	1.6	Planning	Planning the next visit to the Outpatient Unit in coordination with their Infectious Disease Specialist or with the Patient Appointment Unit.
	1.7	Reconciliation	Reconciliation of pharmacological treatment at admissions / discharges.
	MOTIVATION	2.1	Safety
2.2		Special follow-up	Special follow-up for high risk medications.
2.3		Adherence	Adherence follow-up, and establishing the most effective strategy in order to improve it, both for ART and for concomitant medication.
2.4		Motivation	Motivating patients and keeping them informed.
2.5		Co-responsibility	Encouraging co-responsibility for treatment outcomes (preventing virological failure at 48 weeks).
2.6		Commitment	Understanding the level of knowledge by the patient of the treatment prescribed, in order to solve any subsequent doubts about their disease, treatment, infection ways, etc.
2.7		Information	Information about the importance of adherence and current and/or potential interactions with other medications.
2.8		Encouragement	Encouraging a healthy lifestyle. (Advice.)
OPPORTUNITY	3.1	Fast Communication	Developing fast ways of communication with patients and their family and caregivers.
	3.2	Transversal follow-up	Special follow-up of patients in their contact with the health system (Primary Care, ER, hospitalization, and community pharmacy).
	3.3	Transversal training	Developing specific training tools or actions to reinforce critical aspects associated with treatment / disease.
	3.4	Social Coordination	Coordination with social services or with the hospital Psychology and Psychiatry Units.
	3.5	Active Coordination	Coordination with patient associations.

gement. However, the low availability of tools to assess patient motivation is very striking; the "Patient Activation Measure" questionnaire, not specific for the HIV population, is one of the few tools that can be used for this aim<sup>14</sup>. However, specific tools should be developed in this setting for the HIV+ population.

Equally, the traditional concept of adherence assessment should be expanded in order to include the new

primary and secondary adherence approach. Now, primary adherence is the one that occurs since treatment prescription and until the first 14 days after prescription; and secondary adherence, the one which we have traditionally assessed, is the one analyzed since patients have the treatment in their hands. The study by Gómez E *et al* has already pointed out that there could be up to a 33% lack of primary adherence in HIV+ patients<sup>15</sup>.

Finally, the concept of Opportunity forces us to think that we are no longer working for hospitals, but from hospitals. Or to put it differently: that PhC is no longer face-to-face, and that for this we will need Information and Communication Technologies (ICTs) and Information and Knowledge Technologies (IKTs), in order to face patient needs; and this will also appear outside our consultations. There are a high number of experiences demonstrating the contribution of value from these tools for the patients in the overall population, also the elderly, and particularly those with multiple conditions and polymedication. These experiences range from the most simple, with SMS sent to mobile phones or Apps for gamification, to more complex experiences such as the "expert HIV patient 2.0", with initial results in terms of satisfaction by users incorporated to this learning model, based on patients sharing their experiences<sup>16</sup>.

The present study presents some limitations; firstly, the sensitivity of outcomes to the potential ambiguity of questions. For this aim, the terms Importance, Priority and Impact were clearly defined, so that all experts could classify their interventions and standardize their answers as much as possible. Equally, in order to determine the level of experience of the panel members, there was a clear determination of the minimum characteristics required in terms of professional orientation, publications, and participation in national work groups. Finally, the fact of using a qualitative analysis method could lead to an excessive trust evaluation in the judgment by the experts, tending to be less accurate than other quantitative methods.

Once the taxonomy has been obtained, the priority will be to conduct prospective studies demonstrating its utility at the time of conducting an optimal follow-up for this type of patients, and how to incorporate it to the comprehensive and multidisciplinary care for this type of patients. At the same time, future studies will allow to understand which interventions are most frequent, and the health outcomes obtained by a systematic use of these interventions. Also, if necessary, these will allow to adapt the interventions to future changes in patient care. It is also a priority to conduct the validation and adaptation of the taxonomy in other type of conditions.

For all this, a new line of research is suggested: the incorporation in patient care of the taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV patients according to the CMO model, and the assessment of their importance, relevance and feasibility in HIV+ patient follow-up in real clinical practice. At the same time, with the differences required for other conditions, the utility of this work methodology in other Pharmacy areas should be assessed.

Summing up, the taxonomy agreed upon by consensus and presented here will allow to classify the pharmaceutical interventions conducted with the new PhC model in HIV+ patients and, thus, to improve research and patient care for this type of patients.

## Acknowledgements

This study would not have been possible without the generous collaboration of all the Pharmacy Specialists who were part of the expert panel for the development of the Delphi methodology. We would like to thank each one for their effort. Herminia Navarro Aznárez. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital Universitario Miguel Servet*, Zaragoza (Aragon). Aitziber Illaro Uranga. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*, Santander (Cantabria). Purificación Cid Silva. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - CHUAC - *Xerencia Xestión Integrada, A Coruña* (Galicia). Emilio Molina Cuadrado. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital Torrecárdenas*, Almeria (Andalusia). José Manuel Martínez Sesmero. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Complejo Hospitalario de Toledo*, (Castille-La Mancha). Javier Sánchez-Rubio Ferrández. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital Universitario de Getafe* (Madrid). Sergio Fernández Espinola. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital de Antequera*, Málaga (Andalusia). Raúl Ferrando Piqueres. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital General de Castellón* (Valencia). Luis Carlos Fernández Lisón. Hospital Pharmacist. Head of Pharmacy Unit - *Complejo Hospitalario de Cáceres* (Extremadura). M<sup>a</sup> Paz Valverde Merino. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital Universitario de Salamanca* (Castille and León). M<sup>a</sup> José Huertas Fernández. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital Universitario Puerta del Mar*, Cádiz (Andalusia). Alicia Lázaro López. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital Universitario de Guadalajara* (Castille-La Mancha). Gador Callejón Callejón. Hospital Pharmacist. Pharmacy Unit - *Hospital Universitario La Candelaria*, Tenerife (Canary Islands).

## Funding

This document has not received any funding for its design and development.

## Conflict of Interests

None

## Bibliography

- Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Advanced Age. *JAMA*. 2013; 309: 1397-1405.
- Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Madrid Nov 2015.
- Catalani C, Philbrick W, Fraser H, Mechael P, Israelski DM. mHealth for HIV Treatment & Prevention: A Systematic Review of the Literature. *Open AIDS J*. 2013; 7:17-41.

4. Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente\\_VIH.pdf](http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente_VIH.pdf). [Consultado el 23-06-2016]
5. Hernández M, Cabrera S, Sepúlveda R, Valverde ML, Iglesias A, Domínguez-Gil Hurlé A. Tormes Team. Impact of a pharmaceutical care program on clinical evolution and antiretroviral treatment adherence: a 5-year study. *Patient Prefer Adherence*. 2013; 7: 729-39.
6. Rocha BS, Silveira MP, Moraes CG, Kuchenbecker RS, Dal-Pizzol TS. J Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Pharm Ther*. 2015. Jun; 40(3): 251-58.
7. Morillo R, Jiménez R, Ibarra O, Martín M, Margusino L, Illaro A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen. *Farm Hosp*. 2014;38(2):89-99.
8. Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: <http://www.farmaciovale.com/profesionales/vih/?logout=1>. [Consultado: 24/06/2016].
9. Santori G, Fontana I, Valente R, Ghirelli R, Valente U. Application of the RAND/UCLA Appropriateness Method to evaluate an information system for kidney/pancreas transplantation in adult recipients. *Transplant Proc*. 2008;40(6):2021-3.
10. Martín MT, Monte E, Morillo R. Quality healthcare and pharmaceutical care practice indicators to HIV+ patient. *Farm Hosp*. 2013; 37(4): 276-85.
11. Ibarra O., Ortega L, en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España. *Farm Hosp*. 2008;32(3):170-7.
12. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS) y Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el VIH. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>. [Consultado: 22/06/2016].
13. Cantudo MR, Jiménez R, Almeida C, y Morillo R. Concurrent use of comedication reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014; 20(8): 844-50.
14. Marshall R, Beach MC, Saha S, Mori T, Loveless MO, Hibbard JH et al. Patient Activation and improved outcomes in HIV-infected patients. *J Gen Intern Med*. 2013; 28(5): 668-74.
15. Gómez E, Borrego Y, Cantudo MR, Tristáncho A, Robustillo A, Morillo R, et al. Identificación de factores predictores de falta de adherencia primaria al tratamiento crónico en pacientes VIH Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/congresos/antiores/2013/gesida2013-Vcongresocomunicaciones.pdf> (Consultado 22/06/16)
16. Morillo R, Robustillo A. Desarrollo de un programa de paciente experto 2.0 para pacientes VIH. *Revista Seisida*. 2015; 1:40-52
17. Obua, C, Kayiwa, J, Waako, P, Tomson, G, Balidawa, H, Chalker, J, et al. Improving adherence to antiretroviral treatment in Uganda with a low-resource facility-based intervention. *Glob Health Action*. 2014; 4(7): 1-9.
18. Krummenacher I, Cavassini M, Bugnon O, y Schneider M. An interdisciplinary HIV- adherence program combining motivational interviewing and electronic antiretroviral drug monitoring. *AIDS Care*. 2011; 23(5): 550-61.
19. Cope R, Berkowitz L, Arcebedo R, Yeh J, Trustman N, y Cha A. Evaluating the Effects of an Interdisciplinary Practice Model with Pharmacist Collaboration on HIV Patient Co-Morbidities. *AIDS Patient Care STDS*. 2015; 29(8): 445-53.
20. Appolloni L, Locchi F, Girometti N, Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al. Integration among hospital pharmacists and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection. *Infez Med*. 2014; 22(1): 19-25.
21. Silveira MP, Guttier MC, Page K. Randomized controlled trial to evaluate the impact of pharmaceutical care on therapeutic success in HIV-infected patients in Southern Brazil. *AIDS Behav*. 2014; 18(S1): 75-84.
22. Silveira, M, Guttier, M, Moreira, L, Mirzazadeh, A, y Page, K. Predictors of non-adherence to clinical follow-up among patients participating in a randomized trial of pharmaceutical care intervention in HIV-positive adults in Southern Brazil. *AIDS Behav*. 2014; S1: 85-88.
23. Seden, K, Bradley, M, Miller, A, Beadsworth, M, y Khoo, S. The clinical utility of HIV outpatient pharmacist prescreening to reduce medication error and assess adherence. *Int J STD AIDS*. 2013; 24(3): 237-41.
24. Hetteema, J, Hosseinbor, S, y Ingersoll, K. Feasibility and reliability of interactive voice response assessment of HIV medication adherence: research and clinical implications. *HIV Clin Trials*. 2012; 13(5): 271-77.
25. Morillo Verdugo, R, Martín Conde, M, Valverde Merino, M, Illaro Uranga, A, Ventura Cerdá, J, Serrano López de las Hazas, J, et al. Desarrollo y validación de un modelo predictivo para la identificación de pacientes infectados por el VIH con problemas relacionados con los medicamentos. Estudio predictor. *Farm Hosp*. 2012; 36(5): 343-50.
26. Murphy, P, Cocohoba, J, Tang, A, Pietrandoni, G, Hou, J, y Guglielmo, B. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*. 2012; 26(9): 526-531.
27. Kibicho J, Owczarzak J. Pharmacists' strategies for promoting medication adherence among patients with HIV. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2011;51(6):746-55.
28. De Boer, I, Prins, J, Sprangers, M, y Nieuwkerk, P. Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(5): 635-40.
29. Ma, A, Chen, D, Chau, F, y Saberi, P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. *AIDS Care*. 2010; 22(11): 1189-1194.
30. Codina Jané, C, Tuset Creus, M, Ibarra Barrueta, O, Delgado Sánchez, O, Morancho Echevarría, O, García Díaz, B, et al. Grupo VIH de la SEFH. Evaluación de un programa de atención farmacéutica para mejorar la adherencia a la terapia antirretroviral. *Farm Hosp*. 2004; 28(6): 19-21.
31. Foisy MM, Akai PS. Pharmaceutical care for HIV patients on directly observed therapy. *Ann Pharmacother*. 2004;38(4):550-6.
32. Geletko SM, Poulakos MN. Pharmaceutical services in an HIV clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Apr 15;59(8):709-13.

## Contribucion a la literatura científica

Una vez identificado la necesidad de reorientar el modelo de Atención Farmacéutica al paciente VIH+ en nuestro país, el presente artículo presenta un nuevo modelo de trabajo basado en tres pilares básicos como son la estratificación de pacientes en base a sus necesidades, la motivación y la oportunidad de llevar a cabo el seguimiento farmacoterapéutico independientemente del lugar donde se encuentre el paciente. Una vez identificadas las mejores intervenciones farmacéuticas publicadas a lo largo de los últimos años, el panel de expertos que ha participado en el mismo ha consensuado la taxonomía en las que se incluirían las intervenciones según los pilares del modelo.

En los próximos años, una vez que el modelo se extienda, la taxonomía diseñada y consensuada permitirá, por una parte, homogeneizar las intervenciones a llevar a cabo en este tipo de pacientes. Por otra parte, también realizar comparaciones en base a los diferentes estudios que se diseñaran al efecto en diferentes entornos asistenciales y sobre diferentes poblaciones.

## Introducción

En los últimos años la infección por VIH ha sufrido una importante transformación, pasando de ser una enfermedad letal a considerarse una patología crónica. Fruto de las mejoras en el arsenal terapéutico y en la asistencia sanitaria, actualmente los pacientes tienen una supervivencia y calidad de vida mayor. En relación a esa mayor expectativa de vida y consecuencia, tanto del propio envejecimiento como del factor proinflamatorio que ejerce el VIH en el organismo, en la población de edad más avanzada cada vez es más frecuente la aparición de pluripatologías y comedicación, que en algunos casos llega a ser polimedicación, lo que está obligando a replantear los modelos de asistencia sanitaria<sup>1</sup>. Por otra parte, el perfil del paciente naive que se incorpora a tratamiento en los últimos años también ha ido cambiando. Siendo, habitualmente, paciente jóvenes, con un nivel educacional mas alto de lo que tradicionalmente se había tenido y un mayor y mejor manejo de las nuevas tecnologías<sup>2,3</sup>.

Para la Farmacia Hospitalaria en España el VIH ha sido y es, actualmente, una patología "troncal" en cuanto al desarrollo de la Atención Farmacéutica (AF). Ya desde la llegada de los primeros fármacos de dispensación en los Servicios de Farmacia de los hospitales, la atención a estos pacientes supuso un gran reto. La publicación, a principios de siglo, del primer "Modelo de Atención Farmacéutica a pacientes con VIH" tuvo una importante repercusión en nuestra profesión<sup>4</sup>. Por una parte, por poner las bases de trabajo para la primera década del siglo y, por otra, porque ese modelo de trabajo en VIH ha servido de referencia para otras patologías, que han tenido como espejo lo llevado a cabo por los especialis-

tas que realizaban el seguimiento farmacoterapéutico a este tipo pacientes.

Son muchos ya los trabajos originales publicados desde entonces, nacionales e internacionales, incluidos revisiones sistemáticas y metanálisis, que demuestran la utilidad de la labor del farmacéutico de hospital en el seguimiento del paciente VIH+, dentro del equipo multidisciplinar, mejorando los resultados en salud de estos pacientes<sup>5,6</sup>. Aquel modelo nació del análisis del reto que suponía por primera vez el contacto directo y periódico con pacientes en consultas de farmacia, la deseada integración con el equipo multidisciplinar y el control de la eficiencia de los tratamientos, de hecho, el objetivo fundamental era lograr un adecuado control clínico a través del uso de los medicamentos. Ese objetivo debía alcanzarse en base a tres pilares fundamentales: la información a los pacientes, el estímulo de la adherencia y la integración asistencial.

Más de una década después de aquella publicación, con un entorno sanitario totalmente diferente, un marco normativo diverso según las diferentes comunidades autónomas y un perfil de paciente absolutamente diferente al que nos enfrentábamos en aquel momento, el grupo de trabajo de AF al paciente VIH+ de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), decidió analizar qué estaba pasando en relación a la estructura procesos y resultados del seguimiento farmacoterapéutico al paciente VIH. Los resultados de aquel proyecto, llamado "Origen", obtenidos tras la participación de 86 hospitales fueron muy reveladores respecto a que el modelo tradicional había tocado techo y la necesidad de replantear un nuevo modelo<sup>7</sup>.

El empuje y la búsqueda constante de la mejor forma de atender a este tipo de pacientes ha tenido como consecuencia un replanteamiento del modelo clásico, al que se ha bautizado como modelo "CMO", porque precisamente esas fueron las siglas de las tres características fundamentales del modelo clásico: los costes (objetivo principal del modelo primario), el medicamento (antirretroviral) como eje pivotal de nuestra actuación y la organización (episódica en la asistencia) como enlace con el paciente. Para no perder el vínculo con el pasado, que, a pesar de todo, ha proporcionado un fantástico crecimiento profesional, con una repercusión clara en la mejora a los pacientes, se ha considerado el utilizar las mismas siglas pero con unos pilares radicalmente diferentes. Así surge la Capacidad (nuestra orientación asistencial hacia aquellos pacientes que más lo necesitan para darles una mayor dedicación y prioridad), la Motivación (entendida como la capacidad que tienen los pacientes de ligar sus objetivos a corto con sus objetivos a largo plazo. Incluyendo aquí, el refuerzo de la adherencia y la identificación, prevención y manejo de los efectos adversos a los fármacos) y la Oportunidad, definida como estar cerca de los pacientes cuando los pacientes lo necesitan y no exclusivamente el tiempo que pasan por consultas de atención especializada de forma periódica.

Como concepto de AF innovadora e incipiente no existe ningún estudio que clasifique las mejores intervenciones farmacéuticas que históricamente se han publicado y llevado a cabo, en base a este modelo, así como su importancia, factibilidad y priorización.

El objetivo principal de este estudio es consensuar una propuesta de intervenciones farmacéuticas y llevar a cabo su taxonomía de clasificación en base al modelo CMO.

## Método

Estudio realizado entre marzo y mayo de 2016. Para llevar a cabo los objetivos del mismo se definieron dos fases de desarrollo.

En primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica de la literatura existente en PUBMED. Para ello, se utilizó una lista de palabras creadas a partir de dos dominios clave: "pharmaceutical care" y "HIV". La búsqueda se construyó utilizando a la conjugación "AND" y el disyuntivo "OR" como operadores lógicos e incluyendo [("pharmaceutical care" AND "HIV" AND "Adherence" OR "patient compliance") ("pharmaceutical care" AND "HIV" AND "Chronic diseases") ("pharmaceutical care" AND "HIV" AND "motivation")].

Como limitaciones de la búsqueda se incluyeron exclusivamente artículos de ensayos clínicos o proyectos de investigación en inglés o español desde el año 2001 hasta la actualidad que cumplieran los siguientes criterios: estudios donde se establecían intervenciones farmacéuticas para la mejora de cualquier resultado en salud al paciente VIH, estudios donde se definieron intervenciones farmacéuticas para la mejora de los resultados en salud de pacientes VIH, o estudios donde se compararan la utilidad y resultados de diferentes intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH.

Adicionalmente, se excluyeron todos aquellos manuscritos donde las intervenciones no fueron llevadas a cabo por un farmacéutico especialista en VIH de forma parcial o totalmente.

Tras la identificación de los artículos susceptibles de ser incluidos, se extrajo, por separado, la siguiente información: diseño del estudio, número de pacientes participantes, intervenciones (tipo de intervenciones, descripción de la misma), el objetivo del estudio, duración, resultado y conclusiones de autor.

Como complemento a esta búsqueda, se incluyeron en la revisión las intervenciones farmacéuticas recogidas en el Modelo de selección y AF al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria<sup>8</sup>.

En la segunda fase, para consensuar las intervenciones seleccionadas y llevar a cabo la taxonomía se utilizó la metodología DELPHI-Rand UCLA<sup>9</sup>. Este método basado en la síntesis de evidencia científica y en el juicio colectivo de un panel de expertos, se utilizó para establecer un consenso de las intervenciones farmacéuticas

en pacientes VIH+ con el fin de homogenizar las actuaciones que más beneficien al paciente y a su entorno. Dicha metodología consistió, para los fines de este estudio, en la selección de un grupo de expertos a los que se les preguntó su opinión sobre cuestiones referidas a acontecimientos del futuro en el ámbito del VIH y las intervenciones farmacéuticas para la mejora de los resultados en salud. El método general constaba de varias rondas, en las que se enviaba un cuestionario a un grupo de expertos que respondían a las preguntas de forma anónima. Luego se tabulaban los resultados de la encuesta y se devolvían al grupo. A continuación, se pedía al experto que respondiera de nuevo al cuestionario, con el objeto de tratar de conseguir consenso, pero con la máxima autonomía por parte de los participantes. Este proceso iterativo continuaba hasta que hubiera una convergencia de opinión sobre el tema o hasta que no se producía ningún cambio sustancial en las respuestas. Dicha metodología fue seguida estrictamente para llevar a cabo nuestro estudio.

Se seleccionó un panel de 15 expertos farmacéuticos hospitalarios a nivel nacional, implicados y especialistas en AF al paciente VIH+. Se estimó y admitió un porcentaje de pérdidas durante el proceso del 20%.

La selección de expertos se realizó de forma explícita y siguiendo un protocolo previamente establecido con el fin de limitar posibles sesgos. Los criterios fundamentales de selección fueron, por una parte, criterios objetivos: sexo (al menos un 50% de mujeres/hombres), diversidad geográfica (no más de 2 expertos por comunidad autónoma) y disponibilidad real de tiempo tras conocer la metodología de trabajo. Por otra parte, se utilizaron también criterios subjetivos: liderazgo reconocido, amplitud de conocimiento e interés en el tema, actitud y aptitud científica (al menos una publicación en el último año sobre el tema de estudio o la participación en un proyecto de investigación), capacidad de trabajo en equipo, ausencia de visiones rígidas y nivel de motivación intensa.

Se elaboró, por parte del equipo investigador una propuesta de cuestionario a partir de las intervenciones extraídas en el proceso de revisión bibliográfica. Estas intervenciones fueron clasificadas tentativamente según el Modelo CMO. Cada intervención se ubicó en una categoría correspondiente en base a su diseño y utilidad. Cada intervención se describió y ejemplificó para facilitar al entendimiento por parte del experto.

Se plantearon tres preguntas a partir de la cuestión inicial. Estas fueron las mismas para cada intervención y se respondían afirmativa o negativamente. La pregunta inicial fue ¿Está de acuerdo con la clasificación propuesta? En el caso de responder negativamente, se daba la opción de recategorizar la intervención propuesta en otro ámbito de actuación del modelo. Adicionalmente, se planteaba a los expertos para llevar a cabo un correcto seguimiento terapéutico qué importancia y prioridad

le daría a esa intervención (siendo 1 la más baja y 10 la más alta). Por último, en base a la experiencia previa del revisor, qué impacto tendría esta intervención a la hora de que el paciente cumpliera sus objetivos farmacoterapéuticos (siendo 1 la más baja y 10 la más alta).

Finalmente, también se incluyó un apartado para sugerir o proponer cualquier otra iniciativa que el experto considerara de interés para esta categoría y que no hubiera quedado recogida en el cuestionario propuesto. Dicho cuestionario se envió por vía electrónica al panel de expertos seleccionado, previa aceptación de participar en el mismo. Una vez contestada la primera ronda del cuestionario Delphi por el panel de expertos se analizaron las respuestas utilizando estadística descriptiva. Las intervenciones se clasificaron en función del grado de acuerdo de las siguientes definiciones: adecuada (mediana 7-10), dudosa (mediana 4-6 o cualquier mediana con desacuerdo), inadecuada (mediana 1-3). Una vez obtenido el consenso, se procedió a realizar la taxonomía definitiva. El número de rondas propuestas quedó a expensas de alcanzar el acuerdo.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación Sevilla Sur.

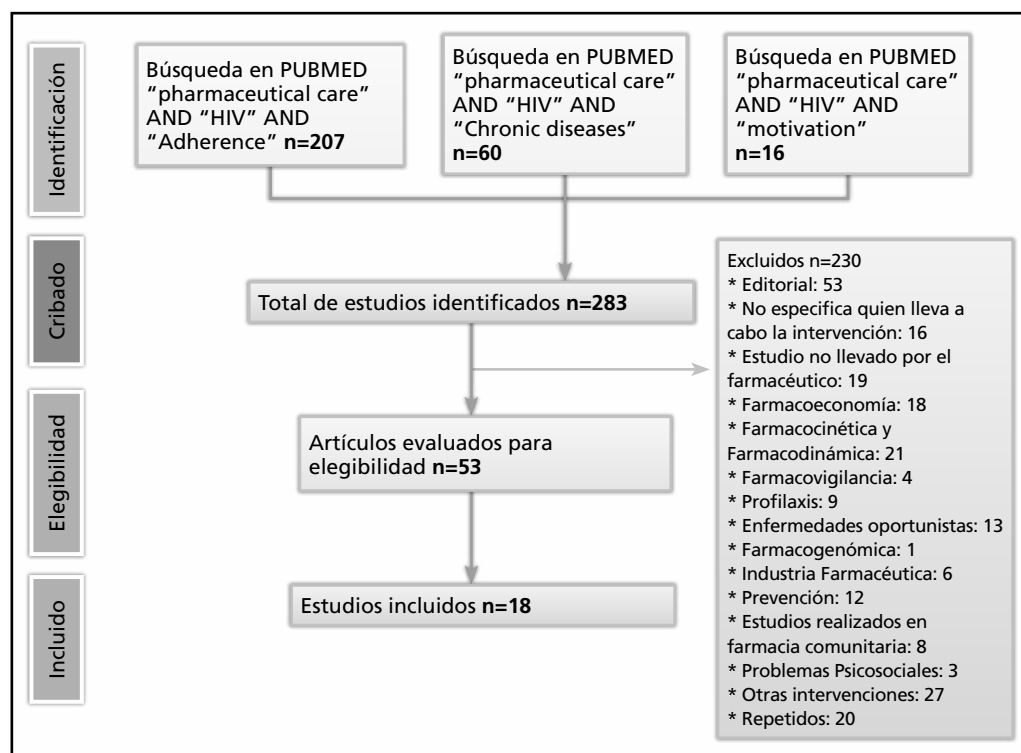
## Resultados

De la revisión bibliográfica se obtuvieron un total de 283 artículos. De ellos, 230 artículos fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión y exclusión. Las razones por las que se excluyeron fueron: estudios de Farmacocinética y Farmacodinámica (21), intervencio-

nes no llevadas a cabo por un Farmacéutico especialista (19), estudios de análisis Farmacoeconómicos (18), estudios donde no se especificaba quien llevaba a cabo la intervención (16), estudios sobre enfermedades oportunistas (13), prevención (12), estudios sobre profilaxis (9), estudios realizados en farmacia comunitaria (8), Farmacovigilancia (4), problemas psicosociales (3), Farmacogenómica (1), otras intervenciones no relevantes (47) (Figura 1).

Se realizó una preselección de 53 artículos que se consideraba dentro de los criterios de elegibilidad. De ellos, una vez evaluados por el grupo investigador, se excluyeron 13 debido a que la intervención no era llevada a cabo por farmacéuticos o no estaba claro el rol que desempeñaban, 10 debido a la falta de definición y especificación de las intervenciones, 7 en las que los resultados de las intervenciones no mostraron utilidad y 5 por otras causas. Finalmente, se incluyeron un total de 18 artículos que cumplieron los criterios de elegibilidad y estuvieron acorde con la investigación. Las características de los mismos se detallan en la tabla 1. De esa manera, la propuesta inicial se compuso por veinte intervenciones farmacéuticas extraídas de los artículos seleccionados y clasificados de manera preliminar por el equipo investigador, según los pilares fundamentales del modelo CMO. Un total de siete intervenciones se ubicaron en Capacidad, ocho en Motivación y cinco en Oportunidad. Además cada intervención se describió y ejemplificó para facilitar al entendimiento del experto.

Finalmente, se recibió la participación de 13 expertos en la ronda Delphi.



**Figura 1.** Revisión de la bibliografía e inclusión de estudios.



Tabla 1. Revisión Bibliográfica- Intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+

Título	Autores, año	Tipo de estudio	Nº de participantes	Intervenciones	Objetivo	Tiempo	Conclusiones
Impact of a pharmaceutical care program on clinical evolution and antiretroviral treatment adherence: a 5-year study.	Hernández Arroyo MJ; et al. 2013 <sup>5</sup>	Retrospectivo	528 pacientes	Evaluación de la historia clínica al inicio AF. Examinar posibles alteraciones analíticas y las posibles interacciones del TAR. Información sobre el VIH y su tratamiento. Programa de dosificación personalizada.	Determinar el impacto de la implementación de un programa de AF en la mejora de la adherencia TAR y de la respuesta inmunoviroológica de los pacientes.	60 meses	Los resultados sugieren que el desarrollo y el mantenimiento de un programa de AF pueden aumentar la adherencia TAR, mantener una carga viral indetectable y un recuento CD4+ adecuado.
Concurrent use of medications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients.	Cantudo Cuenca, MR, et al. 2014 <sup>13</sup>	Observacional prospectivo	594 pacientes	Llevar registros de dispensación de medicación y adherencia. Calcular el índice terapéutico de complejidad de TAR. Determinación de riesgo de PRM en función del Índice Predictor.	Determinar la influencia de las comorbilidades y fármacos concomitantes sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por el VIH.	12 meses	El incremento de pacientes VIH con polifarmacia aumenta el riesgo de falta de adherencia. Además, el uso de drogas intravenosas, y un valor elevado del índice Predictor se asociaron con una menor adherencia.
Improving adherence to antiretroviral treatment in Uganda with a low-resource facility-based intervention.	Obua C, et al. 2014 <sup>17</sup>	Estudio de Intervención y cohortes	1481 pacientes 720 pretratados 761 Naive	Desarrollar un sistema de citas rápidas y facilitar medicación para periodos más prolongados especialmente para pacientes con control de la enfermedad.	Evaluar los efectos de las intervenciones implantadas en la mejora de la asistencia global y la adherencia al TAR.	17 meses	La adherencia de los pacientes mejoró con las sencillas intervenciones implantadas sin suponer un incremento de los recursos necesarios ni de los costes.
An interdisciplinary HIV-adherence program combining motivational interviewing and electronic antiretroviral drug monitoring.	Krummenacher I, et al. 2011 <sup>18</sup>	Retrospectivo	104 pacientes	Sistema de monitorización de la adherencia MEMS, entrevistas semiestructuradas y motivación individual en función de problemas cognitivos, emocionales, conductuales y sociales.	Analizar la repercusión del desarrollo de un programa multidisciplinar de mejora de la adherencia.	44 meses	Las tasas de retención y persistencia al programa fueron elevadas, detectándose un incremento de los pacientes con carga viral indetectable.
Evaluating the Effects of an Interdisciplinary Practice Model with Pharmacist Collaboration on HIV Patient Co-Morbidities.	Cope R, et al. 2015 <sup>19</sup>	Cohortes retrospectivo	96 pacientes	Conjunto de intervenciones centradas en el seguimiento de parámetros clínicos: hemoglobina glicosilada, LDL e hipertensión.	Control de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia en pacientes VIH.	18 meses	La participación del farmacéutico en la atención en pacientes VIH parece conducir a una gestión más adecuada de comorbilidades crónicas de una manera rentable.

**Tabla 1 (cont.).** Revisión Bibliográfica- Intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+

Título	Autores, año	Tipo de estudio	Nº de participantes	Intervenciones	Objetivo	Tiempo	Conclusiones
Integration among hospital pharmacists and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection.	Appolloni L, et al. 2014 <sup>20</sup>	Observacional prospectivo	659 pacientes	Analizar a través de una encuesta la adherencia autoreferida, el uso de fármacos concomitantes o suplementos dietéticos y la aparición de efectos adversos.	Evaluar la mejora en la adherencia de los pacientes y vigilar y señalar con prontitud efectos adversos tras la instauración de un programa basado en la integración del farmacéutico.	3 meses	Un enfoque multidisciplinar entre los farmacéuticos y médicos puede mejorar la adherencia y el seguimiento de los eventos adversos, optimizando el manejo de los pacientes VIH+.
Randomized controlled trial to evaluate the impact of pharmaceutical care on therapeutic success in HIV-infected patients in Southern Brazil.	Silveira MP, et al. 2014 <sup>21</sup>	Ensayo no ciego aleatorizado y controlado	332 pacientes	Asesoramiento sobre la prescripción y en el momento de la dispensación. Revisión de la prescripción, programación de la próxima cita, Información sobre los efectos secundarios de sus medicamentos.	La AF podría mejorar la adherencia en general, especialmente en los pacientes con baja adherencia o con carga viral detectable.	12 meses	La AF no se asocia con un aumento de la adherencia autoreferida ni del número de pacientes con carga viral indetectable. Quizás pueda ser interesante y efectiva en subgrupos de pacientes con baja adherencia.
Predictors of non-adherence to clinical follow-up among patients participating in a randomized trial of pharmaceutical care intervention in HIV-positive adults in Southern Brazil.	Silveira MP, et al. 2014 <sup>22</sup>	Ensayo Clínico	332 pacientes	Asesoramiento sobre la prescripción y en el momento de la dispensación. Revisión de la prescripción, programación de la próxima cita, Información sobre los efectos secundarios de sus medicamentos.	Examinar la tasa de no-adherencia durante el seguimiento clínico y los posibles factores predictivos de la falta de adherencia entre los pacientes en el ensayo.	12 meses	Los pacientes jóvenes varones pueden ser los más beneficiados de la implantación de programas de atención farmacéutica que fomenten el autocuidado.
The clinical utility of HIV outpatient pharmacist prescreening to reduce medication error and assess adherence.	Seden K, et al. 2013 <sup>23</sup>	Observacional Prospectivo	200 pacientes	Consulta con servicio de farmacia que incluye la revisión completa de la medicación del paciente incluyendo OTC, parafarmacia o plantas medicinales, la evaluación de interacciones, de la adherencia a la terapia. Valoración de la complejidad percibida por los pacientes.	Evaluar si las intervenciones realizadas por un farmacéutico en las que se incluye revisión de la medicación completa, interacciones y adherencia, repercute de manera beneficiosa en la atención a los pacientes VIH+.	22 meses	Los pacientes con dos o más fármacos concomitantes son los más beneficiados por la instauración de las intervenciones.

**Tabla 1 (cont.).** Revisión Bibliográfica- Intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+

Título	Autores, año	Tipo de estudio	Nº de participantes	Intervenciones	Objetivo	Tiempo	Conclusiones
Feasibility and reliability of interactive voice response assessment of HIV medication adherence: research and clinical implications.	Hetteema JE, et al. 2012 <sup>24</sup>	Prospectivo	63 pacientes	Los participantes debían comunicar la adherencia diaria durante 2 semanas en el sistema de voz. Se analizó la viabilidad del sistema y de manera retrospectiva, se comparó con los datos obtenidos de adherencia autorreferida durante el seguimiento previo.	Estudio piloto en el que se pretende evaluar la viabilidad y fiabilidad de un sistema de registro de adherencia por voz (IVR).	1 mes	Estos nuevos sistemas prometedores necesitan mejorar la viabilidad. Además se deben realizar estudios con otro comparador de medida de adherencia más adecuado y representativo.
Desarrollo y validación de un modelo predictivo para la identificación de pacientes infectados por el VIH con problemas relacionados con los medicamentos. E. PREDICTOR.	Morillo Verdugo R, et al. 2012 <sup>25</sup>	Prospectivo multicéntrico abierto	733 pacientes	Seguimiento farmacoterapéutico periódico en las consultas de AF de los servicios de farmacia de los hospitales participantes.	Desarrollar y validar un modelo de predicción para la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRIM) en pacientes VIH en tratamiento antirretroviral.	4 meses	El modelo desarrollado y validado permite la detección de los pacientes en tratamiento antirretroviral que están en un mayor riesgo de experimentar un PRIM.
Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy.	Murphy P, et al. 2012 <sup>26</sup>	Estudio retrospectivo, comparativo de intervención sanitaria	7064 pacientes	Revisión de la medicación, la evaluación de la adherencia, facilidad en la adquisición de fármacos y mejora en la disponibilidad de los mismos.	Evaluar y comparar la adherencia y persistencia al TAR de los pacientes que utilizan las farmacias especializadas-VIH frente a las tradicionales.	12 meses	Las farmacias comunitarias especializadas en servicios de VIH pueden ser medios eficaces para ayudar a los pacientes a lograr una mayor adherencia y persistencia al TAR.
Pharmacists' strategies for promoting medication adherence among patients with HIV.	Kibicho J, et al. 2011 <sup>27</sup>	Cualitativo multicéntrico, descriptivo.	19 Farmacéuticos	Entrevista semiestructurada realizada a los participantes.	Documentar la experiencia de los farmacéuticos y proporcionar una perspectiva sobre las barreras de adherencia para los pacientes VIH y describir las estrategias para mejorarla.	2 meses	Se necesita más investigación sobre la eficacia y el coste efectividad de las intervenciones de los farmacéuticos en la práctica clínica, con el fin de consensuar políticas de reembolso.

**Tabla 1 (cont.).** Revisión Bibliográfica- Intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+

Título	Autores, año	Tipo de estudio	Nº de participantes	Intervenciones	Objetivo	Tiempo	Conclusiones
Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients.	Boer IM, et al. 2010 <sup>28</sup>	_____	201 pacientes	Se analizó el cálculo de la adherencia a través de los datos proporcionados por las farmacias donde los pacientes recogían la medicación. Valorar la medicación sobrante y las interrupciones del tratamiento prescrito.	Analizar la viabilidad de la recogida de datos en las farmacias. Analizar la repercusión de la medicación sobrante y el tiempo de tratamiento prescrito en el cálculo la adherencia.	12 meses	Es importante que los estudios que empleen este método de medida de la adherencia consideren la medicación sobrante.
Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions.	Ma A. 2010 <sup>29</sup>	Retrospectivo	75 pacientes	Optimizar los nuevos regímenes antirretrovirales para mejorar la respuesta inmunológica y reducir al mínimo los efectos adversos así como la adherencia disminuyendo la cantidad de pastillas y o frecuencia de dosificación.	Investigar los resultados clínicos de las intervenciones de un farmacéutico clínico en el programa de la Kaiser Permanente, basado en la experiencia con fármacos para proporcionar recomendaciones para cambios de régimen antirretroviral.	24 meses	Los farmacéuticos clínicos pueden desempeñar un papel importante en la optimización de la adherencia y en la mejora de resultados clínicos de los pacientes.
Evaluación de un programa de atención farmacéutica para mejorar la adherencia a la terapia antirretroviral	Codina C, et al. 2004 <sup>28</sup>	Multicéntrico, observacional, prospectivo	541 pacientes	Visita previa basal y 4 visitas trimestrales. La estimación de la adherencia se basa en el recuento de pastillas. Una adherencia $\geq 95\%$ se consideró adecuada (en dos puntos de tiempo).	Establecer el impacto de un programa de atención farmacéutica en la mejora de la adherencia al tratamiento antirretroviral y en el estado viroinmunológico del paciente.	12 meses	Se confirma la necesidad de incorporar programas de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con tratamiento antirretroviral activo para optimizar los beneficios.
Pharmaceutical care for HIV patients on directly observed therapy.	Foisy MM. 2014 <sup>30</sup>	Estudio prospectivo de intervención sanitaria	57 pacientes	Identificación y gestión PRM, asesoramiento a los facultativos en la selección de terapias iniciales y los regímenes de rescate para pacientes con fracaso terapéutico, consejo sobre la medicación al paciente, entrevista clínica con el paciente, seguimiento del tratamiento directamente observado y de parámetros de laboratorio y adherencia.	Describir el desarrollo y prestación un programa de atención farmacéutica a los pacientes con terapia directamente observada (DOT), así como la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM) y sus respectivos resultados.	14 meses	En la AF a pacientes VIH con DOT, el farmacéutico contribuyó significativamente a la selección inicial, al seguimiento y la gestión de los PRM durante el tratamiento antirretroviral. Además puede colaborar en la promoción de la adherencia de los pacientes y en la mejora de los resultados en salud.

Tabla 1 (cont.). Revisión Bibliográfica- Intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+

Título	Autores, año	Tipo de estudio	Nº de participantes	Intervenciones	Objetivo	Tiempo	Conclusiones
Pharmaceutical services in an HIV clinic.	Geletko SM.2002 <sup>31</sup>	Estudio prospectivo de intervención sanitaria	70 pacientes	Intervenciones de optimización de la farmacoterapia, identificación y manejo de efectos adversos, información y consejo sobre el tratamiento, recomendaciones sobre monitorización de parámetros clínicos, identificación de interacciones y gestión de derivaciones a otro servicio.	Evaluación de forma cuantitativa de las intervenciones realizadas por farmacéuticos en pacientes VIH+.	48 meses	Las intervenciones de los farmacéuticos a pacientes VIH+ mejoran la adherencia y garantiza beneficios clínicos en salud.

En la figura 2 se observa el grado de aceptación de las intervenciones propuestas por parte de los expertos. Del total, 15 intervenciones fueron aceptadas por 13 expertos (100%), 4 intervenciones por 12 (92%), 1 intervención por 11 (85%) y 1 intervención por 10 (77%) de los encuestados. En una única ronda se alcanzó el consenso.

Las intervenciones reconocidas como de mayor importancia y prioridad fueron, con una puntuación de 10, la revisión y validación, la seguridad y la adherencia. Mientras que las de mayor impacto, igualmente valoradas con un 10, fueron las de revisión y validación, coordinación, adherencia y motivación. Por el contrario, las de que obtuvieron una menor puntuación en el apartado de importancia fueron las de planificación y coordinación social y en el impacto la de coordinación social, puntuadas con 7 (Figura 3).

La taxonomía finalmente desarrollada se observa en la tabla 2.

## Discusión

Este estudio, presenta, por primera vez, una taxonomía de intervenciones farmacéuticas basadas en un novedoso modelo de AF.

La definición y desarrollo de la AF al paciente VIH+ se ha ido amoldando a los cambios existentes a nivel asistencial y farmacoterapéutico, llegando a ser a día de hoy un elemento clave en la actividad de la mayoría de centros hospitalarios en nuestro país<sup>10</sup>. Aunque el nivel actual de la AF en España, según los diferentes estudios publicados, es aceptable, aun dista de alcanzar los niveles de calidad y, sobre todo de homogeneidad deseables<sup>11</sup>.

Por ello, la reorientación del modelo de trabajo en base a los tres grandes pilares propuestos, así como lograr armonizar y consensuar las principales intervenciones a llevar a cabo y priorizar aquellas más relevantes según la tipología de paciente atendido, resultará de gran ayuda en el futuro y permitirá maximizar los resultados en salud de los pacientes y la aportación farmacéutica en la consecución de los objetivos farmacoterapéuticos en este tipo de pacientes.

Ni que decir tiene que este nuevo modelo debe venir acompañado de nuevas fórmulas para su desarrollo. Particularmente importante es el reciente "Modelo de Selección y Estratificación de pacientes", creado por el Grupo de trabajo de AF al paciente VIH de la SEFH<sup>8</sup>. Con un enfoque piramidal, esta herramienta de trabajo nos permite estratificar a los pacientes en tres niveles, basal, intermedio y principal, en orden creciente de necesidades de AF por su riesgo de no consecución de objetivos farmacoterapéuticos. Precisamente este es otro de los grandes cambios del modelo, hablar de objetivos farmacoterapéuticos y no de la clásica terminología de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)

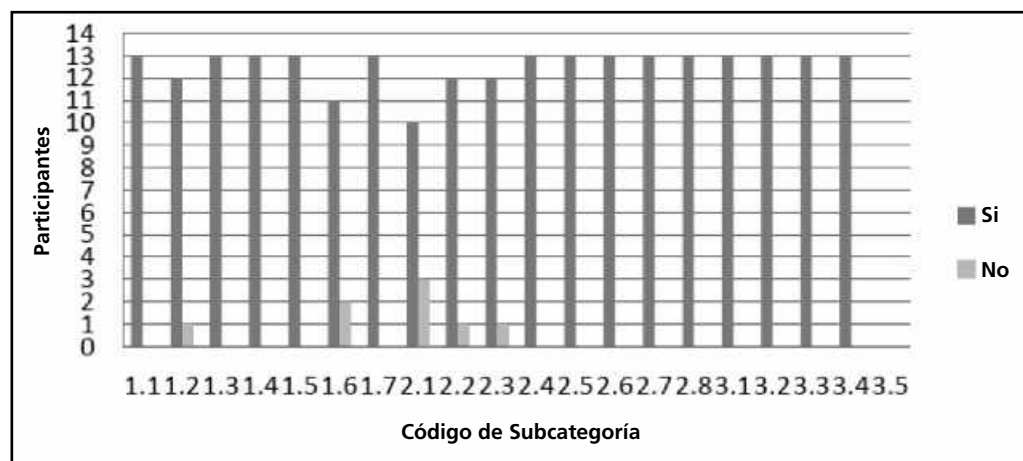


Figura 2. Grado de aceptación de las intervenciones en cada categoría propuesta.

ni de priorización de los costes farmacoeconómicos. El modelo incluye diferentes variables, no solo relacionadas con la farmacoterapia (total, no solo la antirretroviral), sino también demográficas, sociales y del estado cognitivo y funcional y de utilización de recursos sanitarios. Las intervenciones identificadas en el apartado de capacidad están basadas precisamente en el uso de esta herramienta y con este enfoque de revisión, validación y planificación de objetivos farmacoterapéuticos en los pacientes, los cuales deben ser cotejados para comprobar su cumplimiento o no en cada momento en que se realice AF. Dado que las intervenciones que más se han priorizado en este estudio en importancia son las clásicas, de revisión del tratamiento antirretroviral, seguridad y adherencia, la base del modelo tradicional ya esta asentada pero es necesario dar un enfoque diferente en la perspectiva de seguimiento, para revisar y validar la farmacoterapia completa de forma permanente, especialmente en los pacientes polimedcados, tal y como indican las recomendaciones<sup>12</sup>.

En segundo lugar, el pilar de motivación, nos obliga, igualmente a dar un salto cualitativo en nuestra relación con los pacientes. Para ello, la comunicación y fundamentalmente la entrevista es la herramienta fundamental. No obstante, es necesario avanzar ya que de la clásica entrevista clínica, ampliamente utilizadas en la búsqueda de PRM, debemos pasar a enfocar la entrevista motivacional. Esta deberá incluir dos puntos fundamentales para coordinar las intervenciones propuestas tanto de seguridad, compromiso y la clásica valoración de la adherencia. Estos puntos son la capacidad de generar "discrepancias internas" en nuestros pacientes y la de "enfrentar las resistencias" respecto a la situación basal y la que se espera conseguir en este tipo de pacientes a través de la AF. En pacientes VIH+ polimedcados, particularmente, donde la adherencia a la medicación concomitante es baja y puede verse influida por el tratamiento antirretroviral<sup>13</sup>, este nuevo enfoque nos va a ser de gran ayuda en el manejo de la polifarmacia. Resulta muy llamativo, sin embargo, la escasa disponibilidad de

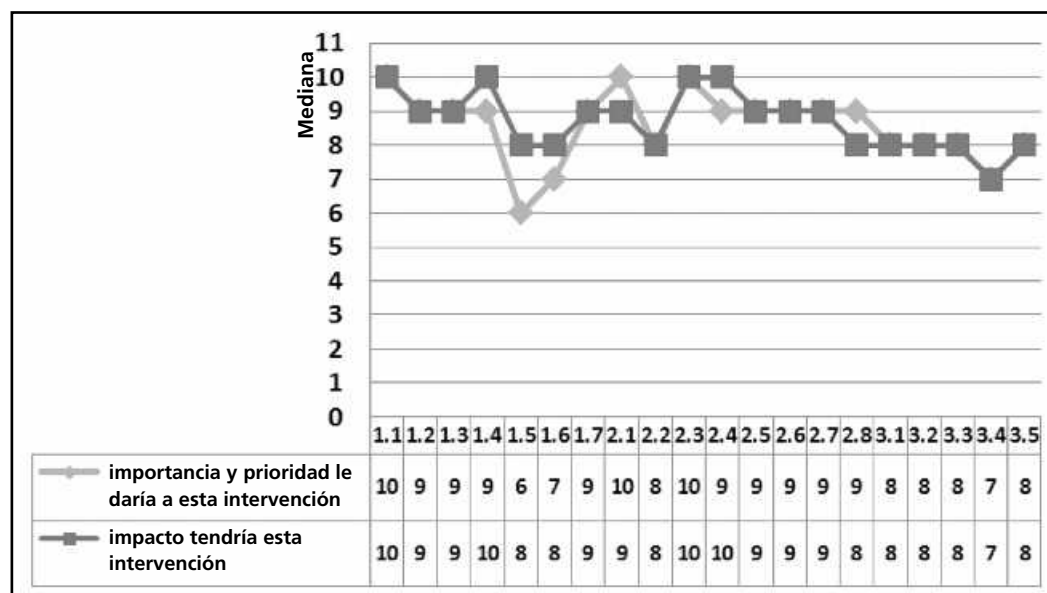


Figura 3. Mediana de las puntuaciones obtenidas para cada intervención propuesta.

**Tabla 2.** Taxonomía final de las Intervenciones Farmacéuticas en pacientes VIH+ según el modelo CMO

Categoría	Código	Denominación	Subcategoría
<b>CAPACIDAD</b>	1.1	Revisión y validación	Revisión y validación del tratamiento antirretroviral.
	1.2	Revisión y validación concomitante.	Revisión de la medicación concomitante (automedicación, medicina alternativa, etc.) y monitorización de todas las posibles interacciones, ofreciendo al clínico una alternativa terapéutica para la medicación concomitante, siempre que sea posible.
	1.3	Revisión de objetivos	Establecer un circuito para la gestión y abordaje de los objetivos no cumplidos con la medicación. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacciones</li> <li>• Reacciones adversas</li> <li>• Errores de medicación</li> <li>• Adherencia</li> <li>• Otros</li> </ul>
	1.4	Coordinación	Unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios y los niveles asistenciales
	1.5	Derivación	Valorar la derivación a otros profesionales.
	1.6	Planificación	Planificación de la próxima visita a la unidad de pacientes externos en coordinación con su médico de infecciosas o con el departamento de citaciones.
	1.7	Conciliación	Conciliación del tratamiento farmacológico en los ingresos/altas
<b>MOTIVACIÓN</b>	2.1	Seguridad	Seguimiento de la seguridad del tratamiento
	2.2	Seguimiento Especial	Seguimiento especial de los medicamentos de alto riesgo.
	2.3	Adherencia	Seguimiento de la adherencia y establecer la estrategia más eficaz para mejorarla, tanto el TAR como la medicación concomitante.
	2.4	Motivación	Motivar al Paciente y mantenerlo informado
	2.5	Corresponsabilidad	Fomento de la corresponsabilidad en el resultado del tratamiento (evitar el fracaso virológico a las 48 semanas).
	2.6	Compromiso	Conocer el nivel de conocimiento que el paciente tiene del tratamiento prescrito, para posteriormente resolver dudas acerca de su enfermedad, su tratamiento, vías de transmisión, etc.
	2.7	Información	Información sobre la importancia de la adherencia y las interacciones actuales y/o potenciales con otros medicamentos.
	2.8	Fomento	Fomentar el estilo de vida saludable. (Consejos)
<b>OPORTUNIDAD</b>	3.1	Comunicación Rápida	Desarrollar vías rápidas de comunicación con el paciente y su entorno familiar y cuidadores
	3.2	Seguimiento Transversal	Seguimiento especial del paciente en su contacto con el sistema sanitario (Atención primaria, urgencias, hospitalización y oficina de farmacia).
	3.3	Formación Transversal	Desarrollar herramientas o acciones específicas de formación para reforzar aspectos críticos relacionados con el tratamiento/enfermedad.
	3.4	Coordinación Social	Coordinación con los servicios sociales o con los servicios psicológicos y psiquiátricos del centro hospitalario.
	3.5	Coordinación activa	Coordinación con asociaciones de pacientes.

herramientas para valorar la motivación de los pacientes, siendo el cuestionario "Patient activation Measure", que no es específico de población VIH una de las pocas herramientas que pueden ser usadas a este respecto<sup>14</sup>. No obstante, deberán desarrollarse herramientas específicas en este ámbito para población VIH+.

Igualmente, el tradicional concepto de valoración de la adherencia, deberá ampliarse para incluir el nuevo

enfoque de adherencia primaria y secundaria. Siendo, ahora, la primaria, la que ocurre desde que se prescribe el tratamiento hasta los primeros 14 días desde la prescripción y la secundaria, la que clásicamente hemos valorado, la que se analiza desde que el paciente tiene en su poder el tratamiento. El estudio de Gómez E et al. ya indica que la falta de adherencia primaria podría llegar a ser de hasta un 33% en los pacientes VIH+<sup>15</sup>.

Por último, el concepto de oportunidad, nos obliga a pensar que ya no trabajamos para los hospitales, sino desde los hospitales. O lo que es lo mismo, que la AF ya no es exclusivamente presencial y que para ello necesitaremos de las tecnologías de aprendizaje y comunicación (TIC's) y las tecnologías de aprendizaje y conocimiento (TAC's) para hacer frente a las necesidades de los pacientes y que estas se presentan también fuera de nuestras consultas. Son ya muy numerosas las experiencias que demuestran la aportación de valor que estas herramientas tienen para los pacientes en población general, también de mayor edad y, particularmente, los pluripatológicos y polimedicados. Desde experiencias mas simples con envío de SMS a móviles o Apps destinadas a la gamificación a otras experiencias mas complejas como la de "paciente experto VIH 2.0", con incipientes resultados de satisfacción de los usuarios incorporados a este modelo de aprendizaje basado en compartir experiencias entre pacientes<sup>16</sup>.

El presente estudio presenta limitaciones. En primer lugar, la sensibilidad de los resultados a la posible ambigüedad de las preguntas. Por ello, se definieron claramente los términos importancia, prioridad e impacto para que todos los expertos clasificaran las intervenciones y homogeneizaran sus respuestas al máximo. Igualmente, para establecer el grado de experiencia de los miembros del panel, se determinaron claramente cuales eran las características mínimas en cuanto a orientación profesional, publicaciones y participación en grupos de trabajo nacionales. Por último, al tratarse de un método de análisis cualitativos se podría esperar una valoración de la confianza excesiva en el juicio de los expertos, tendiendo a ser menos precisos que otros métodos cuantitativos.

Una vez obtenida la taxonomía, es prioritario llevar a cabo estudios prospectivos que demuestren la utilidad de la misma a la hora de llevar a cabo un óptimo seguimiento a este tipo de pacientes y cómo se incorporan a la asistencia integral y multidisciplinar de este tipo de pacientes. A su vez, futuros estudios permitirán conocer cuales son las intervenciones mas frecuentes y los resultados en salud obtenidos a raíz de llevar a cabo estas intervenciones de manera sistematizada. Igualmente, en caso necesario, permitirán adaptar las intervenciones a futuros cambios asistenciales que se vayan llevando a cabo. Igualmente es prioritario, llevar a cabo una validación y adaptación de la taxonomía en otro tipo de patologías.

Por todo ello se propone una nueva línea de investigación, como es la de incorporar la taxonomía de intervenciones farmacéuticas en Pacientes VIH según el modelo CMO en la asistencia sanitaria y evaluar la importancia, relevancia y factibilidad de las mismas en el seguimiento a pacientes VIH+ en la práctica clínica real. Asimismo, con los matices propios de otras patologías, valorar la utilidad de esta metodología de trabajo en otras áreas de la farmacia.

En conclusión, la taxonomía consensuada y presentada, permitirá clasificar las intervenciones farmacéuticas realizadas con el nuevo modelo de AF a pacientes VIH+ y, de esa manera, profundizar en la investigación y mejora asistencial a este tipo de pacientes.

## Financiación

El presente documento no ha recibido ninguna financiación para su diseño y desarrollo.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con la publicación de este artículo.

## Agradecimientos

Este estudio no habría sido posible sin la colaboración desinteresada de todos los farmacéuticos especialistas que formaron parte del panel de expertos para el desarrollo de la metodología Delphi. A cada uno de ellos queremos agradecerle su esfuerzo: Herminia Navarro Aznárez (Servicio de Farmacia - Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Aragón), Aitziber Illaro Uranga (Servicio de Farmacia - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria), Purificación Cid Silva (Servicio de Farmacia CHUAC - Xerencia Xestión Integrada A Coruña, Galicia), Emilio Molina Cuadrado (Servicio de Farmacia - Hospital Torrecárdenas, Almería, Andalucía), José Manuel Martínez Sesmero (F.E.A Farmacia Hospitalaria. Pharmacy departament - Outpatient and Ambulatory Care - Complejo Hospitalario de Toledo, Castilla-La Mancha), Javier Sánchez-Rubio Ferrández (Farmacéutico Adjunto- Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe, Madrid), Sergio Fernández Espinola (FEA Servicio de Farmacia - Hospital de Antequer, Málaga, Andalucía), Raúl Ferrando Piqueres (Jefe de Sección Servicio de Farmacia Hospitalaria - Hospital General de Castellón, Valencia), Luis Carlos Fernández Lisón (Jefe de sección. Servicio de Farmacia Hospitalaria - Complejo Hospitalario de Cáceres, Extremadura), M<sup>a</sup> Paz Valverde Merino (Servicio de Farmacia - Hospital Universitario de Salamanca, Castilla y León), M<sup>a</sup> José Huertas Fernández (Farmacéutica Unidad de Atención a Pacientes Externos - Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Andalucía), Alicia Lázaro López (Servicio de Farmacia - Hospital Universitario de Guadalajara, Castilla-La Mancha), Gador Callejón Callejón (Servicio de Farmacia - Hospital Universitario La Candelaria, Tenerife, Canarias).

## Bibliografía

1. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Advanced Age. JAMA. 2013; 309: 1397-1405.



2. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Madrid Nov 2015.
3. Catalani C, Philbrick W, Fraser H, Mechael P, Israelski DM. mHealth for HIV Treatment & Prevention: A Systematic Review of the Literature. *Open AIDS J.* 2013; 7:17-41.
4. Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente\\_VIH.pdf](http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente_VIH.pdf). [Consultado el 23-06-2016]
5. Hernández M, Cabrera S, Sepúlveda R, Valverde ML, Iglesias A, Domínguez-Gil Hurlé A. Tormes Team. Impact of a pharmaceutical care program on clinical evolution and antiretroviral treatment adherence: a 5-year study. *Patient Prefer Adherence.* 2013; 7: 729-39.
6. Rocha BS, Silveira MP, Moraes CG, Kuchenbecker RS, Dal-Pizzol TS. J Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Pharm Ther.* 2015. Jun; 40(3): 251-58.
7. Morillo R, Jiménez R, Ibarra O, Martín M, Margusino L, Illaro A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto origen. *Farm Hosp.* 2014;38(2):89-99.
8. Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: <http://www.farmaciamecpv.com/profesionales/vih/?logout=1>. [Consultado: 24/06/2016].
9. Santori G, Fontana I, Valente R, Ghirelli R, Valente U. Application of the RAND/UCLA Appropriateness Method to evaluate an information system for kidney/pancreas transplantation in adult recipients. *Transplant Proc.* 2008;40(6):2021-3.
10. Martín MT, Monte E, Morillo R. Quality healthcare and pharmaceutical care practice indicators to HIV+ patient. *Farm Hosp.* 2013; 37(4): 276-85.
11. Ibarra O., Ortega L, en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España. *Farm Hosp.* 2008;32(3):170-7.
12. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS) y Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el VIH. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>. [Consultado: 22/06/2016].
13. Cantudo MR, Jiménez R, Almeida C, y Morillo R. Concurrent use of comedication reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014; 20(8): 844-50.
14. Marshall R, Beach MC, Saha S, Mori T, Loveless MO, Hibbard JH *et al.* Patient Activation and improved outcomes in HIV-infected patients. *J Gen Intern Med.* 2013; 28(5): 668-74.
15. Gómez E, Borrego Y, Cantudo MR, Tristáncho A, Robustillo A, Morillo R, *et al.* Identificación de factores predictores de falta de adherencia primaria al tratamiento crónico en pacientes VIH Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/congresos/antecedentes/2013/gesida2013-Vcongresocomunicaciones.pdf> (Consultado 22/06/16)
16. Morillo R, Robustillo A. Desarrollo de un programa de paciente experto 2.0 para pacientes VIH. *Revista Seisida.* 2015; 1:40-52.
17. Obua, C, Kayiwa, J, Waako, P, Tomson, G, Balidawa, H, Chalker, J, *et al.* Improving adherence to antiretroviral treatment in Uganda with a low-resource facility-based intervention. *Glob Health Action.* 2014; 4(7): 1-9.
18. Krummenacher I, Cavassini M, Bugnon O, y Schneider M. An interdisciplinary HIV- adherence program combining motivational interviewing and electronic antiretroviral drug monitoring. *AIDS Care.* 2011; 23(5): 550-61.
19. Cope R, Berkowitz L, Arcebedo R, Yeh J, Trustman N, y Cha A. Evaluating the Effects of an Interdisciplinary Practice Model with Pharmacist Collaboration on HIV Patient Co-Morbidities. *AIDS Patient Care STDS.* 2015; 29(8): 445-53.
20. Appolloni L, Locchi F, Girometti N, Calza L, Colangeli V, Manfredi R, *et al.* Integration among hospital pharmacists and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection. *Infez Med.* 2014; 22(1): 19-25.
21. Silveira MP, Guttier MC, Page K. Randomized controlled trial to evaluate the impact of pharmaceutical care on therapeutic success in HIV-infected patients in Southern Brazil. *AIDS Behav.* 2014; 18(S1): 75-84.
22. Silveira, M, Guttier, M, Moreira, L, Mirzazadeh, A, y Page, K. Predictors of non-adherence to clinical follow-up among patients participating in a randomized trial of pharmaceutical care intervention in HIV-positive adults in Southern Brazil. *AIDS Behav.* 2014; S1: 85-88.
23. Seden, K, Bradley, M, Miller, A, Beadsworth, M, y Khoo, S. The clinical utility of HIV outpatient pharmacist prescreening to reduce medication error and assess adherence. *Int J STD AIDS.* 2013; 24(3): 237-41.
24. Hetteema, J, Hosseinbor, S, y Ingersoll, K. Feasibility and reliability of interactive voice response assessment of HIV medication adherence: research and clinical implications. *HIV Clin Trials.* 2012; 13(5): 271-77.
25. Morillo Verdugo, R, Martín Conde, M, Valverde Merino, M, Illaro Uranga, A, Ventura Cerdá, J, Serrano López de las Hazas, J, *et al.* Desarrollo y validación de un modelo predictivo para la identificación de pacientes infectados por el VIH con problemas relacionados con los medicamentos. Estudio predictor. *Farm Hosp.* 2012; 36(5): 343-50.
26. Murphy, P, Cocohoba, J, Tang, A, Pietrandoni, G, Hou, J, y Guglielmo, B. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS.* 2012; 26(9): 526-531.
27. Kibicho J, Owczarzak J. Pharmacists' strategies for promoting medication adherence among patients with HIV. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2011;51(6):746-55.
28. De Boer, I, Prins, J, Sprangers, M, y Nieuwkerk, P. Using different calculations of pharmacy refill adherence to predict virological failure among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55(5): 635-40.
29. Ma, A, Chen, D, Chau, F, y Saberi, P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. *AIDS Care.* 2010; 22(11): 1189-1194.
30. Codina Jané, C, Tuset Creus, M, Ibarra Barrueta, O, Delgado Sánchez, O, Morancho Echevarría, O, García Díaz, B, *et al.* Grupo VIH de la SEFH. Evaluación de un programa de atención farmacéutica para mejorar la adherencia a la terapia antirretroviral. *Farm Hosp.* 2004; 28(6): 19-21.
31. Foisy MM, Akai PS. Pharmaceutical care for HIV patients on directly observed therapy. *Ann Pharmacother.* 2004;38(4):550-6.
32. Geletko SM, Poulakos MN. Pharmaceutical services in an HIV clinic. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Apr 15;59(8):709-13.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- Cañamares Orbis I, Sáez de la Fuente J, Izquierdo García E, Esteban Alba C, Such Díaz A, Escobar Rodríguez I. Experiencia autorreferida en pacientes
- tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C.
- Farm Hosp. 2016;40(6):569-578.



ORIGINALES

## Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C

Irene Cañamares Orbis, Javier Sáez de la Fuente, Elsa Izquierdo García, Concepción Esteban Alba, Ana Such Díaz e Ismael Escobar Rodríguez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España

### Resumen

**Introducción y objetivo:** Conocer y analizar la experiencia autorreferida del tratamiento de los pacientes VHC que iniciaron tratamiento con agentes antivirales directos (AAD), a tiempo real, de forma proactiva e integrada en el proceso asistencial de atención farmacéutica.

**Material y métodos:** Estudio observacional y transversal desarrollado entre abril (inicio del Plan Estratégico Nacional) y diciembre de 2015 en la Consulta Externa del Servicio de Farmacia. Se utilizó como herramienta un cuestionario prospectivo cumplimentado por los pacientes donde se recogieron variables relacionadas con la calidad de vida vinculadas con la salud (CVRS), adherencia, efectos adversos (EA), satisfacción con el tratamiento, y valoración y utilidad del programa formativo implementado por el Servicio de Farmacia. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio y se analizó la influencia de las diferentes variables en el grado de adherencia y CVRS. El análisis de las diferencias entre los dos grupos se realizó mediante el test de chi cuadrado y el cálculo de las OR con un modelo de regresión logística simple. Se utilizó el programa SPSS® versión 20, y se estableció una significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se recogieron 155 encuestas de las 226 enviadas, tasa de respuesta del 68,6%. En referencia a la CVRS (valoración del estado físico y emocional), un 38,7% de los pacientes refieren que su estado físico y emocional es mucho mejor desde el inicio del tratamiento. La presencia de EA y una peor información global de su enfermedad se asoció con un peor estado físico y emocional ( $p < 0,05$ ). La adherencia reportada fue del 84,5% y el tratamiento fue valorado como muy bueno o bueno por el 87% de los pacientes. Un 52,9% de los pacientes no tuvieron efectos adversos relacionados con la medicación y el proceso formativo realizado por el farmacéutico

### Self-reported experience in patients treated with Hepatitis C direct acting antivirals

#### Abstract

**Background and objective:** To learn about and analyze the self-reported treatment experience of HCV patients who started treatment with direct acting antivirals agents (DAA), at a real-time, proactive and integrated into the pharmaceutical care healthcare process, using a prospective questionnaire completed by patients as clinical tool.

**Material and methods:** Observational and cross-sectional study conducted between April (start of the National Strategic Plan) and December 2015 in the Outpatient Pharmacy Service. The questionnaire includes variables related to health related quality of life (HRQOL), adherence, adverse effects (AEs), satisfaction, and usefulness of the Pharmacy Service implemented training program. A descriptive analysis of all variables included in the study was conducted and the influence of different variables analyzed in the degree of adherence and HRQOL. The analysis of the differences was performed using chi-square test and simple logistic regression model for calculation of OR. We use SPSS version 20 program and statistical significance for values of  $p < 0.05$  was considered.

**Results:** 155 of the 226 surveys returned, with a response rate of 68.6%. Referring to the HRQOL (evaluation of physical and emotional state), 38.7% of patients reports that their physical and emotional state is much better from the start of treatment. The presence of EA and worse global information of their disease was associated with worse physical and emotional state ( $p < 0.05$ ). Reported adherence was 84.5% and the treatment was evaluated as very good or good by 87% of patients. 52.9% had no adverse effects related to the me-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Irene.canamares@salud.madrid.org (Irene Cañamares Orbis).

Recibido el 29 de febrero de 2016; aceptado el 23 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10503



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.

especialista en la primera consulta fue valorado por el 96,7% de los pacientes como muy bueno o bueno.

**Conclusiones:** La experiencia autorreferida obtenida a través de un contacto directo y permanente con los pacientes permite obtener información sobre aspectos importantes del tratamiento. Creemos que estas herramientas deben incorporarse a los procedimientos de atención farmacéutica como una forma de mantener la continuidad. Además, inducen al paciente a una autoevaluación de diversos aspectos de su propio tratamiento, que pueden ayudar a conseguir una mayor implicación en el mismo y contribuir a conseguir el máximo resultado en salud posible de la farmacoterapia.

#### PALABRAS CLAVE

Experiencia autorreferida; Calidad de vida relacionada con la salud; Satisfacción; Adherencia; Agentes antivirales directos; Virus de la hepatitis C.

Farm Hosp. 2016;40(6):569-578

## Aportación a la literatura científica

Nuestro estudio supone disponer de los primeros datos sobre la experiencia autorreferida de pacientes tratados con agentes antivirales directos frente al virus de la Hepatitis C, en relación a la calidad de vida, adherencia, efectos adversos, satisfacción con el tratamiento, y valoración y utilidad del programa formativo implementado por el Servicio de Farmacia desde la puesta en marcha del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Supone por tanto, disponer de los primeros resultados reportados por los pacientes hasta la fecha, con los nuevos antivirales directos y en la práctica clínica.

## Introducción y objetivos

En España se estima que puede haber alrededor de 900.000 pacientes infectados con el Virus de la Hepatitis C (VHC), lo que supone aproximadamente un 1,2% de la población total<sup>1,2</sup>. En los últimos años, el escenario de tratamiento de la infección por VHC ha cambiado de forma radical debido a la incorporación a la práctica clínica de los fármacos llamados agentes antivirales directos (AAD) y terapias libres de interferón. Los AAD dirigen su acción frente a proteínas no estructurales del virus (NS3, NS4A, NS5A, NS5B) codificadas por el RNA monocatenario del virus C. Inicialmente, la introducción de los inhibidores de proteasa (IP) NS3/4A de primera generación, boceprevir y telaprevir, modificaron el tratamiento del VHC al incrementar la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) en la semana 24, variable de eficacia, al 70% cuando se utilizaba en triple terapia (TT) con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) en genotipo 1<sup>3</sup>. Sin embargo, los múltiples efectos adversos, el número de interacciones farmacológicas y la incómoda pauta posológica hicieron que muchos pacientes tuvieran que discontinuar el tratamiento y no se cubrieran las expectativas creadas inicialmente con ellos.

dicación and the training process performed by the specialist pharmacist at the first visit 96.7% of patients assessed as very good or good.

**Conclusions:** Self-reported experience acquired through direct and constant contact with patients provides information on important aspects of treatment. We believe that these tools should be incorporated into pharmaceutical care procedures as a way to maintain continuity in patients direct contact. They also induce patients to a self-assessment of various aspects of their own treatment, which can help achieve greater involvement in it and can contribute to achieve the maximum health outcome in pharmacotherapy.

#### KEYWORDS

Self-reported experience; Health related quality of life; Patient related outcome; Adherence; Direct acting antivirals; Hepatitis C virus.

Farm Hosp. 2016;40(6):569-578

Hasta el momento actual, los AAD disponibles para el tratamiento del VHC son simeprevir (IP NS3/4A), sofosbuvir (inhibidor de polimerasa NS5B), ledipasvir (inhibidor proteína NS5A), disponible únicamente coformulado con sofosbuvir, daclatasvir (inhibidor del complejo de replicación NS5A) y la combinación de paritaprevir (IP NS3/4A) ombitasvir (inhibidor NS5A) coformulado junto con ritonavir, y administrada junto con dasabuvir (inhibidor polimerasa NS5B). Estos nuevos AAD frente al VHC, más eficaces, seguros y mejor tolerados que los tratamientos precedentes ha supuesto un cambio radical en el abordaje actual de la enfermedad<sup>4,5</sup>.

La utilización de AAD, simplifica el tratamiento, aumenta las tasas de curación de la infección y en consecuencia, retrasa la aparición de las complicaciones tardías y severas de la enfermedad<sup>6</sup>. El día 1 de abril de 2015 entró en vigor en España el denominado Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud<sup>7</sup>, el cual implica la utilización de los medicamentos y nuevas pautas de tratamiento con los AAD anteriormente mencionados, así como criterios clínicos de priorización de pacientes a tratar (fibrosis significativa [ET > 7,6 Kpa o biopsia hepática según clasificación Metavir F2-F4], pacientes trasplantados o en lista de espera, mujeres fértiles con deseos de embarazo, etc) y otros aspectos de seguimiento de la enfermedad. Este plan estratégico está siendo aplicado por cada una de las comunidades autónomas y ha requerido reorganizar procesos asistenciales puesto que el plan también implicaba unos plazos temporales para el tratamiento de los pacientes con mayor afectación hepática según el grado de fibrosis. En la Comunidad de Madrid se definieron unos plazos de tratamiento en función del grado de fibrosis y otros aspectos clínicos, estableciéndose que en los pacientes cirróticos (F4), ámbito del trasplante o con patologías sobreañadidas, el plazo máximo de inicio de tratamiento se definió en seis meses mientras que en los pacientes con fibrosis avanzada (F3) y los pacientes con

fibrosis significativa (F2) se estableció un plazo máximo de inicio de tratamiento de 12 y 18 meses respectivamente desde la publicación del Plan Nacional.

Los Servicios de Farmacia Hospitalaria han asumido la atención farmacéutica de estos pacientes, en estrecha colaboración con los Servicios Médicos de Atención Especializada, responsables del diagnóstico, priorización de pacientes y prescripción de los diferentes esquemas de combinación antiviral.

El conocimiento disponible sobre la eficacia y seguridad de los nuevos AAD frente VHC, está limitado a ensayos clínicos recientes, en ocasiones con una validez externa inadecuada, ya que no todos los subgrupos de pacientes atendidos en la práctica clínica habitual están representados y en el caso de estarlo, el tamaño muestral de los subgrupos incluidos es reducido. Además, el tiempo de seguimiento en los estudios controlados es limitado y se desconoce por tanto la seguridad de los mismos a largo plazo.

Debido a las características anteriormente mencionadas del tratamiento con AAD, interacciones farmacológicas, coexistencia de varios tratamientos y a la necesidad de conocer la experiencia de los pacientes en términos de satisfacción, calidad de vida, adherencia, efectos adversos, preferencias y otros aspectos del tratamiento en los pacientes parece relevante diseñar algún tipo de herramienta que nos permita recoger y analizar la experiencia autorreferida de los pacientes que inicien tratamiento con AAD en nuestro Hospital. La experiencia autorreferida de tratamiento se define como la medida basada en la información proporcionada por el paciente sobre su estado de salud en ausencia de interpretación clínica especializada<sup>8</sup>. En la práctica clínica, utilizar la experiencia autorreferida junto con los datos de eficacia y seguridad proporciona una información más completa del impacto de la enfermedad y del tratamiento del VHC con los nuevos antivirales directos.

El objetivo del presente estudio es conocer y analizar la experiencia autorreferida del tratamiento de los pacientes, a tiempo real, de forma proactiva e integrada en el proceso asistencial de atención farmacéutica.

## Material y metodos

Estudio observacional y transversal desarrollado entre abril y diciembre de 2015 en el área de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Se propuso la encuesta a todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados por infección VHC en tratamiento con AAD durante al menos 2 meses, con inicio de tratamiento posterior al 1 de abril de 2015 (fecha del inicio del Plan Estratégico Nacional).

En el Servicio de Farmacia, el espacio de atención a los pacientes consta de una sala de espera y una sala de Consulta Externa separada físicamente. En ella, y mediante un proceso de cita previa con el paciente, en la

primera visita, un farmacéutico especialista imparte al paciente un programa formativo sobre los medicamentos prescritos, posología, administración, duración e interacciones clínicamente relevantes. Se realiza especial hincapié en fomentar la comunicación previa respecto a cualquier nuevo tratamiento prescrito o automedicado, así como los efectos adversos (EA) más frecuentes y de mayor gravedad. También se le proporciona formación en relación a la importancia de la adherencia al tratamiento como factor clave para lograr la máxima eficacia del mismo.

Para conseguir su máxima implicación y asegurar la formación recibida, se elabora, de manera conjunta con el paciente, una hoja individualizada del tratamiento farmacológico (díptico informativo). En él, se hace constar la información necesaria sobre el tratamiento y la planificación horaria de las tomas de cada medicamento, según las necesidades y hábitos particulares del paciente.

Para conocer y analizar la experiencia autorreferida de tratamiento de los pacientes, se utilizó como herramienta un cuestionario prospectivo elaborado por farmacéuticos del Servicio de Farmacia y cumplimentado por los pacientes que han iniciado tratamiento frente al VHC. Las dimensiones que explora el cuestionario son diversos aspectos relacionados con calidad de vida, adherencia, efectos adversos, satisfacción con el tratamiento, y valoración y utilidad del programa formativo implementado por el Servicio de Farmacia.

Este cuestionario se envió por correo postal y, una vez cumplimentado de forma anónima, fue devuelto al Servicio de Farmacia. Se aceptaron encuestas con algún ítem incompleto. El cuestionario recoge variables socio-demográficas (sexo, rango de edad, nivel de estudios, situación laboral y familiar), terapéuticas (régimen terapéutico del tratamiento con AAD y EA relacionados con el mismo), calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (estimada mediante una adaptación del cuestionario general SF-36<sup>9</sup>, puntuable entre 0 y 3) y satisfacción con el tratamiento y con la atención farmacéutica recibida (mediante la escala de satisfacción con el tratamiento tipo likert, puntuable entre 0 y 5). La adherencia al tratamiento fue estimada simultáneamente mediante dos métodos; con la versión española del cuestionario Morisky Green, y con una Escala Visual Analógica (EVA) en la que el paciente autovaloró el grado de cumplimiento entre 0 (nada adherente) y 10 (totalmente adherente). El cuestionario incluye 24 preguntas de respuesta categórica, test de Morisky Green, tres escalas de autovaloración (1-10) de la adherencia, estado de salud general y atención farmacéutica recibida y texto libre para indicar observaciones y sugerencias del tratamiento así como número de comprimidos que incluye su tratamiento actual.

Tras la recogida de todos los datos, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Para las variables cuantitativas se utilizarán la media,

mediana, desviación estándar, mientras que para las variables categóricas, se utilizarán el número y porcentaje de pacientes por categoría de respuesta.

Posteriormente se analizó la posible asociación de las diferentes variables del cuestionario en el grado de adherencia y de CVRS. Para ello las variables con más de dos categorías fueron dicotomizadas en dos grupo según la puntuación likert obtenida (favorable vs desfavorable considerando el punto intermedio como desfavorable). Las posibles diferencias entre grupos se analizaron mediante el test de chi cuadrado. En aquellos casos en los que se encontraron diferencias significativas, se calcularon los correspondientes Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza al 95% (IC95%) mediante un modelo de regresión logística simple.

Por último se analizó la influencia de la valoración global del estado de salud y la satisfacción de la atención farmacéutica recibida sobre el grado de adherencia al tratamiento y la calidad de vida del paciente. Para ellos se analizaron las posibles diferencias en las puntuaciones medias de las escalas analógicas utilizadas en el cuestionario a través de una prueba T de Student.

Los resultados se expresaron como media y su desviación estándar en caso de variables continuas y porcentaje de frecuencias en variables categóricas. Se utilizó el programa SPSS® versión 20, y se estableció una significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se recogieron un total de 155 encuestas de las 226 enviadas, siendo la tasa respuesta del 68,6%. La tabla 1 muestra las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes. El 63,3% fueron varones. El rango de edad mayoritario fue el comprendido entre 41-65 años (67,7%) y el 36,7% de los pacientes eran laboralmente activos. Del total de encuestas recibidas, un 60,0% de los pacientes contestaron todas las respuestas del cuestionario (37 ítems por encuesta), aumentando al 91,6% aceptando 3 ítems no cumplimentados. La distribución del tratamiento con AAD de los pacientes que cumplimentaron la encuesta ha sido la siguiente: LDV/SOF 51,6%, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/r) 27,1%, sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DCV) 14,8%. En un 29% de los pacientes, RBV formaba parte del régimen de tratamiento.

En referencia a la CVRS (valoración del estado físico y emocional), desde el inicio del tratamiento un 38,7% de los pacientes refirieron que su estado físico y emocional era mucho mejor y un 23,8% lo calificó como bueno, mientras que un 31,6% como regular o malo. Los pacientes con un estado físico y emocional regular o malo consideraron que tenían una peor información de la enfermedad (OR=4,3 IC95% 1,02 a 17,9,  $p=0,047$ ), mayor dificultad para tomar la medicación en el horario establecido (OR=3,2 IC95% 1,2 a 8,5,  $p=0,021$ ),

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de los pacientes

DATOS DEMOGRÁFICOS		
<b>Sexo</b>		
Hombre	95	63,33%
Mujer	55	36,67%
<b>Grupo de edad</b>		
19-40 años	7	4,52%
41-65 años	105	67,74%
> 65 años	39	25,16%
NS/NC	4	2,58%
<b>Nivel de estudios</b>		
Sin estudios	16	10,32%
Estudios básicos	113	72,90%
Estudios universitarios	18	11,61%
NS/NC	8	5,16%
<b>Situación laboral</b>		
Trabaja	57	36,75%
No trabaja	94	60,64%
NS/NC	4	2,58%
<b>Vive solo</b>		
Vive solo	30	19,35%
No vive solo	117	75,48%
NS/NC	8	5,16%

presentaron algún efecto adverso (OR=4 IC95% 1,9 a 8,4  $p < 0,001$ ) y no consideraron adecuada la información proporcionada acerca de las interacciones (OR=4,0 IC95% 1,3 a 12,8  $p=0,018$ )

Para el 89,68% de los pacientes el inicio del tratamiento ha supuesto ninguna o poca limitación en las actividades de tipo profesional, tareas del hogar o estudio, siendo esta limitación mayor en los pacientes que refirieron tener efectos adversos (OR=7,5 IC95% 3,5 a 16,2  $p < 0,001$ ), que no consideraron la información acerca de interacciones adecuada (OR=7,6 IC95% 2,0 a 28,6  $p < 0,003$ ) y que tuvieron dificultad para tomar la medicación en el horario establecido (OR=2,6 IC95% 1,0 a 7,0  $p=0,05$ ).

Respecto a las posibles limitaciones de la vida social (estar con la familia, ocio y aficiones) desde el inicio del tratamiento, el 90,97% de los pacientes manifestaron que se ha visto limitado poco o nada (Tabla 2), considerando los principales factores limitantes un número de comprimidos > 5 (OR=2,6 IC95% 1,2 a 5,6  $p < 0,014$ ), la presencia de efectos adversos (OR=4,6 IC95% 2,0 a 10,3  $p < 0,001$ ) y no considerar adecuada la información acerca de interacciones (OR=4,3 IC95% 1,4 a 13,2  $p=0,012$ ).

Los pacientes en tratamiento incluidos en el estudio valoran su estado de salud global en el momento actual con una puntuación media de  $7,95 \pm 1,89$ .

**Tabla 2.** Calidad de vida: valoración del estado físico, emocional y actividades diarias

CALIDAD DE VIDA		
<b>¿Cómo calificaría su estado físico y emocional desde el inicio del tratamiento?</b>		
Mucho mejor	60	38,71%
Bueno	37	23,87%
Regular	32	20,65%
Malo	17	10,97%
Muy malo	1	0,65%
NS/NC	8	5,16%
<b>Desde el inicio del tratamiento, ¿cuánto han limitado su salud las siguientes actividades: trabajo, tareas del hogar, estudio?</b>		
Si, me limita mucho	11	7,10%
Si, me limita un poco	44	28,39%
No, no me limita nada	95	61,29%
NS/NC	5	3,23%
<b>Desde que está tomando el tratamiento antiviral ¿se han visto limitadas sus actividades sociales: estar con la familia, amigos, ocio, aficiones?</b>		
Si, me limita mucho	7	4,52%
Si, me limita un poco	37	23,87%
No, no me limita nada	104	67,10%
NS/NC	7	4,52%

Esta puntuación fue mayor, en aquellos pacientes con mejores resultados en las variables de CVRS: mejor estado físico y emocional (IC95% 0,364 a 1,667;  $p=0,002$ ) y en los que desde el inicio del tratamiento sus actividades profesionales (IC95% 0,691 a 1,907;  $p=0,000$ ), sociales y de ocio no se han visto limitadas (IC95% 0,554 a 1,914;  $p=0,000$ ). Sin embargo, no se encontró relación con una mejor adherencia (IC95% 0,880 a 1,147;  $p=0,795$ )

En relación a la adherencia, un 84,5% de los pacientes se consideraron adherentes al tratamiento según el test Morisky-Green, mientras que la valoración de la adherencia autorreferida mediante la escala visual analógica (EVA) fue  $9,68 \pm 0,75$  (puntuación 1-10) (Tabla 3). Se asociaron con una peor adherencia los pacientes con mayor dificultad para tomar la medicación en el horario establecido (OR=7,6 IC95% 2,3 a 23,8  $p=0,001$ ) y los que tomaban ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) (OR=3,7 IC95% 1,1 a 11,9  $p=0,032$ ). En nuestro estudio, se ha observado una tendencia a una mejor adherencia en los pacientes con una mejor valoración de la atención farmacéutica recibida. (IC95% 0,077 a 1,058  $p=0,024$ )

En las variables relacionadas con el tratamiento, un 38% y un 46% de los pacientes refirieron que fue fácil y muy fácil respectivamente la administración de la medicación en el horario establecido y valoraron la pauta

posológica como muy buena (32,2%) y buena (54,8%). Respecto a la tolerancia, un 53,5% manifestaron no haber tenido efectos adversos relacionados con la medicación. En la primera visita, como se ha detallado, se comprueba y se proporciona por parte del farmacéutico información detallada sobre posibles o potenciales interacciones farmacológicas. En este sentido, la valoración de esta información por parte de los pacientes ha sido calificada como buena y muy buena en el 87% de los pacientes (Tabla 4). Los pacientes han valorado de manera global la atención farmacéutica recibida siendo la puntuación media obtenida de  $9,35 \pm 0,92$ .

En cuanto al proceso de atención farmacéutica (Tabla 5), el 94,2% de los pacientes refirieron que la información proporcionada por el médico y el farmacéutico de su enfermedad es muy buena o buena. En relación al proceso formativo realizado por el farmacéutico especialista en la primera consulta el 96,7% lo valoró como muy bueno o bueno, así como la información escrita proporcionada, que fue calificada como muy útil (41,2%) y útil (51,2%) en el 92,4% de los pacientes.

**Tabla 3.** Métodos indirectos de valoración de adherencia.

ADHERENCIA		
<b>Morinsky Green</b>		
Adherente	131	84,52%
No adherente	16	10,32%
NS/NC	8	5,16%
<b>En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?</b>		
Ninguna	137	88,39%
1-2 veces	4	2,58%
3-5 veces	1	0,65%
6-10 veces	0	0,00%
> 10 veces	0	0,00%
NS/NC	13	8,39%
<b>Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?</b>		
0	87	56,1%
1	7	4,5%
NS/NC	61	39,35%
<b>Adherencia autoreferida. Valore su cumplimiento en la toma de su medicación (1 es malo y 10 excelente)</b>		
10	114	73,55%
9	15	9,68%
8	9	5,81%
7	2	1,29%
6	0	0,00%
5	1	0,65%
NS/NC	14	9,03%

**Tabla 4.** Valoración de aspectos relacionados con el tratamiento

TRATAMIENTO		
<b>¿Qué dificultad tiene usted para tomar su medicación en las horas que le han recomendado? (ej. tomar la medicación a las mismas horas todos los días)</b>		
Muy difícil	4	2,58%
Difícil	4	2,58%
Variable	11	7,10%
Fácil	59	38,06%
Muy fácil	72	46,45%
NS/NC	5	3,23%
<b>¿De cuantos comprimidos al día consiste su tratamiento?</b>		
1	60	38,71%
2	6	3,87%
3	3	1,94%
4	20	12,90%
5	18	11,61%
6	11	7,10%
7	13	8,39%
8	7	4,52%
9	11	7,10%
10	5	3,23%
> 10	3	1,94%
NS/NC	8	5,16%
<b>¿Cómo valora esta pauta?</b>		
Muy buena	50	32,26%
Buena	85	54,84%
Regular	5	3,23%
Mala	1	0,65%
Muy mala	1	0,65%
NS/NC	13	8,39%
<b>Si hubiera experimentado efectos adversos relacionados con la medicación. ¿Cómo diría que han sido de sobrellevar?</b>		
No han tenido efectos adversos	83	53,55%
Muy difícil	3	1,94%
Difícil	10	6,45%
Variable	30	19,35%
Facil	16	10,32%
Muy fácil	6	3,87%
NS/NC	7	4,52%
<b>La información recibida acerca de las posibles interacciones con otros medicamentos considera que es:</b>		
Muy buena	47	30,32%
Buena	88	56,77%
Regular	11	7,10%
Mala	3	1,94%
Muy mala	0	0,00%
NS/NC	6	3,87%
<b>TRATAMIENTO AAD-VHC</b>		
LDV/SOF	80	51,61%
OBV/PTV/r ± DSV	42	27,10%
SOF + DCV	23	14,84%
NS/NC	10	6,45%

**Tabla 5.** *Dispensación y Atención Farmacéutica*

DISPENSACIÓN Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA		
<b>Tras la información recibida por su médico y farmacéutico, considera que la información que tiene sobre su enfermedad es:</b>		
Muy buena	73	47,10%
Buena	73	47,10%
Regular	9	5,81%
Mala	0	0,00%
Muy mala	0	0,00%
<b>La información que le proporcionó el farmacéutico sobre su tratamiento, en la primera visita a la farmacia del hospital, le ha resultado:</b>		
Muy buena	78	50,32%
Buena	72	46,45%
Regular	5	3,23%
Mala	0	0,00%
Muy mala	0	0,00%
<b>La información escrita sobre el medicamento, que le hemos proporcionado desde la farmacia del hospital, le ha resultado:</b>		
Muy útil	64	41,29%
Útil	81	52,26%
Normal	9	5,81%
Poco útil	1	0,65%
Inútil	0	0,00%
<b>Cuando ha tenido un problema o alguna pregunta sobre el uso de medicamentos, el servicio de farmacia, lo ha resuelto de forma:</b>		
No ha necesitado contactar	12	7,74%
Muy satisfactoria	28	18,06%
Satisfactoria	99	63,87%
Regular	0	0,00%
Insatisfactoria	0	0,00%
No son resuletos	0	0,00%
NS/NC	16	10,32%
<b>La comunicación y trato con los profesionales que le atienden en esta consulta es:</b>		
Muy bueno	80	51,61%
Bueno	65	41,94%
Regular	2	1,29%
Malo	0	0,00%
Muy malo	0	0,00%
NS/NC	8	5,16%
<b>Cuándo ha necesitado contactar con los profesionales de farmacia (personalmente o por teléfono) le ha resultado:</b>		
Muy fácil	23	14,84%
Fácil	68	43,87%
Indiferente	1	0,65%
Difícil	4	2,58%
Muy difícil	1	0,65%
No ha necesitado contactar	58	37,42%
<b>Atención farmacéutica recibida</b>		
Valoración global (1-10)	9,35 ± 0,92	



En nuestro estudio, se ha observado una mejor valoración de la atención farmacéutica recibida en aquellos pacientes con un mejor estado físico y emocional desde el inicio de tratamiento (IC95% 0,228 a 0,857  $p=0,001$ ). Mientras que no se ha observado diferencias significativas en la valoración de la atención farmacéutica entre los pacientes con o sin limitación de las actividades profesionales ni personales o de ocio.

Los pacientes han valorado las instalaciones y espacio físico del Servicio de Farmacia (Tabla 6) como un lugar muy adecuado o adecuado en un 91,6%, un tiempo de espera muy corto, corto o normal en un 95,5% y un horario de atención muy adecuado o adecuado en un 91,6%.

**Tabla 6.** Instalaciones y espacio físico del Servicio de Farmacia

INSTALACIONES Y ESPACIO FISICO DEL SERVICIO DE FARMACIA		
<b>El lugar dónde se le entrega la medicación, le parece:</b>		
Muy adecuado	41	26,45%
Adecuado	101	65,16%
Indiferente	8	5,16%
Inadecuado	4	2,58%
NS/NC	1	0,65%
<b>El horario de atención le resulta:</b>		
Muy adecuado	37	23,87%
Adecuado	105	67,74%
Indiferente	6	3,87%
Inadecuado	5	3,23%
NS/NC	2	1,29%
<b>Hasta que se le atiende, el tiempo que debe esperar le parece:</b>		
Excesivo	1	0,65%
Largo	6	3,87%
Normal	120	77,42%
Corto	20	12,90%
Muy corto	8	5,16%
<b>El modo en que se le entrega la medicación (envase reenvasado, envase original ) le resulta:</b>		
Muy buena	45	29,03%
Buena	95	61,29%
Regular	10	6,45%
NS/NC	5	3,23%
<b>Las condiciones de confidencialidad mientras se le dispensa su medicación son:</b>		
Muy buena	61	39,35%
Buena	85	54,84%
Regular	2	1,29%
NS/NC	7	4,52%

La accesibilidad para contactar con el farmacéutico a la hora de consultar dudas por vía telefónica o de manera presencial ha sido calificada por el 58,6% de los pacientes como fácil o muy fácil y esta resolución de dudas e incidentes fue resuelta de manera muy satisfactoria y satisfactoria en el 81,8% de los pacientes.

## Discusión

Los AAD han demostrado tener una alta efectividad y seguridad junto con una mayor comodidad en la administración, tanto en frecuencia como en número de formas farmacéuticas. A priori, cabe pensar que estas mejoras incrementen la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la adherencia al tratamiento y la satisfacción, sin embargo, esto no ha sido determinado hasta la fecha en la práctica clínica. Nuestro estudio explora a través de la experiencia autorreferida estos aspectos obtenidos a tiempo real, durante el tratamiento y de manera integrada en el proceso de atención farmacéutica.

En relación a la CVRS, el 38,7% de los pacientes refieren que desde el inicio del tratamiento su estado físico y emocional es mucho mejor. Los pacientes con una menor información global de su enfermedad y de las posibles interacciones farmacológicas se asocian con un peor resultado en la valoración de su estado físico y emocional.

El Servicio de Farmacia tiene como prioridad un modelo de intervención basado en un programa formativo que permita tener al paciente un mayor conocimiento de su tratamiento y le permita ser una parte activa del proceso, participando en la transformación del paciente pasivo en paciente experto o paciente activado. El paciente experto es la persona afectada por una enfermedad crónica que es capaz de responsabilizarse de la propia enfermedad y cuidarse identificando los síntomas, respondiendo ante estos y adquiriendo herramientas para gestionar el impacto físico, emocional y social de la enfermedad<sup>10</sup>.

Por ello, nuestra intención es seguir avanzando hacia un modelo participativo, conectado, eficiente y sostenible que tenga como epicentro al paciente. Este contacto dinámico con el paciente, nos permitirá realizar una monitorización clínica adecuada, detectar más fácilmente sus necesidades y asegurar una correcta farmacoterapia, previniendo la aparición de problemas que pudieran afectar a la CVRS y a la efectividad del tratamiento.

En este sentido, las nuevas tecnologías pueden llegar a jugar un papel fundamental en la transformación de los servicios sanitarios, y junto a la web 2.0 podemos obtener nuevas oportunidades más eficientes y con mejores resultados en salud<sup>11</sup>. Otra de las características que reúnen las nuevas tecnologías es la inmediatez, surgiendo así el concepto de "oportunidad", entendido como estar cerca del paciente cuando este lo necesite y para eso, sin duda, tanto las tecnologías de la información y

la comunicación como las tecnologías del aprendizaje y el conocimiento son fundamentales<sup>12</sup>. En nuestra población de estudio, un 58,6% de los pacientes han clasificado como fácil y muy fácil la accesibilidad al farmacéutico de hospital siendo resueltas sus dudas e incidencias de manera satisfactoria en el 82% de las ocasiones. En este sentido, consideramos que son necesarias más medidas que proporcionen un canal de comunicación directo que responda a las necesidades individuales de los pacientes en tratamiento.

En los estudios de CVRS llevados a cabo en pacientes con VHC antes de la utilización de los nuevos AAD, se observaba que la calidad de vida de los pacientes que no han iniciado tratamiento antiviral es peor en relación la población sana<sup>13</sup>. Además, los efectos adversos de la biterapia con interferón pegilado y ribavirina (PEG-IFN + RBV), tenían un impacto negativo en los cuestionarios generales de CVRS (SF-36)<sup>14</sup> mayoritariamente en el aspecto físico, social y en la valoración global de la salud<sup>15</sup>.

Con los nuevos AAD, la CVRS es mayor cuando se compara con tratamiento que incluyen peg-IFN + RBV<sup>16</sup>, aunque la introducción de RBV a un régimen de AAD empeora la CVRS<sup>17</sup>. Cabe destacar, que no se encontraron diferencias significativas en los resultados de CVRS al comparar un esquema de tratamiento compuesto por SOF + RBV frente a placebo<sup>18</sup>. Por ello, estos resultados orientan hacia una mejoría en la CVRS durante el tratamiento con AAD, al igual que ocurre en nuestra población de estudio.

Una limitación de nuestro estudio, secundaria a la recogida de datos anónima del cuestionario, es que no podemos asociar las características clínicas de nuestros pacientes con los resultados obtenidos de calidad de vida en nuestra muestra. Esto sería importante, ya que los pacientes cirróticos, debido a su patología asociada, son una población caracterizada por una menor CVRS<sup>19</sup>.

El cuestionario fue anónimo con el fin de obtener una respuesta fiable y representativa de los aspectos explorados, sobretodo de aspectos relacionados con calidad de vida y limitaciones del tratamiento. Nuestro estudio, explora en la práctica clínica y de manera preliminar diferentes aspectos relacionados con CVRS pero no es posible realizar una comparación adecuada con los estudios publicados ya que no se ha determinado la CVRS al inicio del tratamiento y el método empleado ha sido una adaptación sencilla del SF-36 que facilitara e hiciera viable la autocumplimentación del cuestionario. Pero si permiten orientar hacia una mejoría en la CVRS, en línea con los estudios comentados anteriormente.

Evaluar la CVRS supone conocer el impacto de la enfermedad en el entorno familiar del paciente, en las relaciones sociales o en su propia autoestima, pero también analizar la efectividad de nuestras intervenciones sanitarias. A pesar de que no es objeto de nuestro estudio, los datos de efectividad (RVS12) obtenidos en los pacientes incluidos en el estudio—no publicados hasta la

fecha— han sido similares e incluso superiores a los datos de eficacia obtenidos en los diferentes ensayos clínicos.

En relación a la adherencia, la población de estudio ha referido ser muy adherente, determinada ésta a través de métodos indirectos como el test de Morisky Green y una autoevaluación individual. Esta experiencia autorreferida, en la que el paciente valora individualmente su adherencia y se mantiene el contacto con el paciente podría ser una herramienta útil para mejorar la adherencia.

La valoración global de la atención farmacéutica ha sido valorada de manera muy positiva por los pacientes incluidos en el estudio, especialmente por los pacientes adherentes.

Debemos seguir trabajando la atención farmacéutica en un entorno de confianza con el paciente y mostrando nuestra accesibilidad y disponibilidad para un contacto directo, ya que estos factores, entre otros, influyen de manera favorable en una mayor adherencia<sup>20</sup>.

Los pacientes con una mayor dificultad para tomar la medicación en los horarios establecidos se asocian con una mala adherencia, por lo que es importante el trabajo conjunto en el diseño de un plan individualizado de tratamiento. De igual modo, se asoció a un peor resultado de adherencia el tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir. Aunque la simplificación del régimen posológico es una de las intervenciones con mayores evidencias de eficacia, la causa de esta es multifactorial y ninguna intervención específica puede ser recomendada de manera general para todos los pacientes. Por tanto, tal y como se recoge en el estudio de Osterberg L<sup>21</sup> se deben analizar las causas que provocan la falta de adherencia en cada caso e individualizar las estrategias apropiadas para cada paciente.

En un interesante estudio cualitativo realizado en pacientes VIH con una adherencia del 100%, éstos señalaban que variables como sentirse preparados para empezar el tratamiento, ver el TAR como la posibilidad de disfrutar de una vida más larga y más sana, una relación óptima médico-paciente, un mejor enfrentamiento o ausencia de efectos adversos y mejoras en la condición física así como en los CD4 y CV reforzaban la motivación para continuar con esta máxima adherencia<sup>22</sup>. Aunque son escenarios clínicos diferentes, una buena tolerancia al tratamiento y relación con el equipo clínico, las expectativas de curación, junto con un adecuado estado físico y emocional son características propicias para reforzar la motivación de continuar manteniendo una máxima adherencia.

A pesar de que estos regímenes terapéuticos conlleven diferente número de comprimidos diarios, pudiendo variar entre uno y diez comprimidos (sin tener en cuenta el resto de su medicación habitual), la valoración de la pauta posológica de los nuevos AAD ha sido calificada mayoritariamente como muy fácil y buena en el 92,9% de los pacientes.

La experiencia autorreferida obtenida a través de un contacto directo y permanente con los pacientes permite obtener información sobre aspectos importantes del tratamiento como la adherencia, CVRS, efectos adversos y satisfacción con el tratamiento, así como conocer preferencias de esquemas de dosificación y grado de satisfacción con la atención y/o formación recibida. Creemos que el desarrollo de estas herramientas y su análisis epidemiológico, tanto global como individualizado, deben incorporarse a los procedimientos de atención farmacéutica como una forma de mantener la continuidad de la misma, más allá de los días de consulta establecidos. Además, estas herramientas, inducen al paciente a una autoevaluación de diversos aspectos de su propio tratamiento, que pueden ayudar a conseguir una mayor implicación en el mismo. El papel del farmacéutico especialista, más allá de su actividad de atención, formación y dispensación, debe ser la de un asesor permanente y accesible para el paciente, como una forma de contribuir a conseguir el máximo resultado en salud posible de la farmacoterapia.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

## Bibliografía

- Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U et al. HCV related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;22:9:34
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:107-15.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2405-16
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-1603.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889-1898.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1973-82.
- Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud [internet], Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Mayo 2015. [Consultado el 9 enero 2016] Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enf-Transmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enf-Transmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf)
- Patient Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [internet], U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2009. [Consultado 3 Febrero 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM193282.pdf>
- Ware JE, Kosinski M. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Qual Life Res*. 2001;10(5):405-13
- Coulter A, Ellins J. Effectiveness of strategies for informing, educating, and involving patients. *BMJ*. 2007;335(7609):24-7.
- Bigna JJ, Noubiap JJ, Kouanfack C, Plottel CS, Koulla-Shiro S. Effect of mobile phone reminders on follow-up medical care of children exposed to or infected with HIV in Cameroon (MORE CARE): a multicentre, single-blind, factorial, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):600-8
- Morillo-Verdugo R, Sáez de la Fuente J, Calleja-Hernández MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp*. 2015;39(4):189-191
- Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, et al. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*. 2005;41(4):790-800
- Dan AA, Kallman JB, Srivastava R, et al. Impact of chronic liver disease and cirrhosis on health utilities using SF-6D and the health utility index. *Liver Transpl*. 2008;14(3):321-6
- McHutchison JG, Ware Jr JE, Bayliss MS, Hepatitis Interventional Ther Group, et al. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol*. 2001;34(1):140-7
- Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, et al. Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study. *J Hepatol*. 2014; 61(2):228-34
- Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir combination improves patient-reported outcomes during treatment of chronic hepatitis c patients: results from the ION-1 clinical trial. *EASL abstract* (2014)
- Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, et al. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in Chronic Hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;60(4):741-7
- Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*. 2007;45(3):806-16
- Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B et al. The recommendations of GESIDA/SEFH/PNS for improving adherence to antiretroviral treatment. *AIDS Study Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy and the National Plan on AIDS of the Minister of Health and Consumers*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:27-39
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
- Sidat M, Fairley C, Grierson J. Experiences and perceptions of patients with 100% adherence to highly active antiretroviral therapy: a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21(7):509-20.

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

• Fernández-Arias I, Kim HK. Factor VIII delivery devices in haemophilia A. Barriers and drivers for treatment adherence. Farm Hosp. 2016;40(6):579-603.

• Fernández-Arias I, Kim HK. Dispositivos de administración de Factor VIII en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la adherencia. Farm Hosp. 2016;40(6):579-603.



**COMUNICACIÓN BREVE**

Artículo bilingüe inglés/castellano

# Factor VIII delivery devices in haemophilia A. Barriers and drivers for treatment adherence

## Dispositivos de administración de Factor VIII en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la adherencia

Isabel Fernández-Arias and Hae Kyung Kim

Unidad Médica, Pfizer S.L.U.

**Abstract**

*Introduction and objective:* To capture the experience of haemophilia A patients with their devices for coagulation factor reconstitution, the barriers for treatment adherence; and to determine their preferences, presenting a new double-chamber syringe (DCS).

*Method:* A cross-sectional research through a supervised survey and a DCS testing session.

*Results:* Seventy-four (74) patients participated, 50% of them on prophylaxis treatment, and 7 years (median) with their usual treatment (IQR 17.25). In the survey, the DCS received the highest score (75/100,  $p < 0.001$ ) and it was the most likely to be used in prophylactic treatment ( $p < 0.001$ ). In the practical testing session ( $n = 29$ ), 62.1% preferred the DCS, and required 43 seconds as median time (24.5-82) for preparation, vs. 4 minutes (1-15) with their usual treatment ( $p < 0.001$ ). The favourable opinion of their doctor regarding prophylaxis was very influential on the attitude of participants towards treatment adherence (OR = 1.324, CI 95% = 1.040-1.685,  $p = 0.023$ ).

*Conclusions:* The DCS was the preferred device, and was likely to encourage prophylaxis.

**Resumen**

*Introducción y objetivo:* Recabar la experiencia de pacientes con hemofilia A con sus dispositivos de reconstitución de factor de coagulación, barreras para la adherencia y determinar sus preferencias, presentando una nueva jeringa de doble cámara (JDC).

*Método:* Investigación transversal mediante encuesta dirigida y sesión de prueba de la JDC.

*Resultados:* Participaron 74 pacientes, el 50% en tratamiento con profilaxis, y 7 años (mediana) con su tratamiento habitual (RIC 17,25). En la encuesta, la JDC recibió la mayor puntuación (75/100,  $p < 0,001$ ) y la mayor probabilidad de uso en profilaxis ( $p < 0,001$ ). En la sesión práctica ( $n = 29$ ), el 62,1% prefirió la JDC y necesitaron de mediana 43 segundos (24,5-82) para la preparación, vs. 4 minutos (1-15) con el tratamiento habitual ( $p < 0,001$ ). La opinión favorable del médico respecto a la profilaxis resultó muy influyente en la actitud de los participantes hacia la adherencia (OR = 1,324, IC 95% = 1,040-1,685,  $p = 0,023$ ).

*Conclusiones:* La JDC fue el dispositivo preferido y se mostró con probabilidad de favorecer la profilaxis.

**KEYWORDS**

Haemophilia A; Factor VIII; Prophylaxis; Drug Delivery Systems; Medication Adherence.

Farm Hosp. 2016;40(6):579-603

**PALABRAS CLAVE**

Hemofilia A; Factor VIII; Profilaxis; Sistemas de administración; Adherencia a la medicación.

Farm Hosp. 2016;40(6):579-603

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Isabel.fernandez-arias@pfizer.com (Isabel Fernández Arias).

Recibido el 11 de febrero de 2016; aceptado el 18 de agosto de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10478



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

The self-administration of intravenous Factor VIII by haemophilia patients requires spending some time for preparing and infusing the factor. The different coagulation factors available in the market present a variety of devices. The objective of this study was to determine the barriers perceived, and the opinions of adults with Haemophilia A regarding their treatment and prophylaxis, as well as their preference among those devices currently available in the market.

## Introduction

There are around 2,000 persons with haemophilia A (HA) in Spain<sup>1,2</sup>, and 60% of them are on a Factor VIII (FVIII) replacement therapy through intravenous infusion, either on prophylactic or on-demand treatment<sup>3</sup>; prophylactic treatment presents higher efficacy in the prevention of spontaneous haemorrhages<sup>3</sup>. Treatment efficacy is partly determined by the level of adherence<sup>4,5</sup> and patient motivations<sup>5,6</sup>, as well as by their opinions and expectations about their disease and treatment<sup>4-8</sup>. Besides, it is worth highlighting the potential influence presented by the difficulties that can be associated with the treatment<sup>5,8</sup>, its convenience of use and time of preparation<sup>4-6</sup>. A device has been recently designed, consisting of one single syringe with two chambers containing the freeze-dried recombinant FVIII, and the solvent for its reconstitution. This article collects the experience and opinions of Spanish adult patients with HA regarding their treatment and the double-chamber syringe (DCS), as well as the factors that have an impact on their patterns of use, and the potential barriers for treatment adherence. A sub-group of patients took part in a practical testing session, and completed an opinion survey after

conducting all steps for factor reconstitution with the DCS (FuseNGo®, Pfizer S.L.U., Madrid).

## Methods

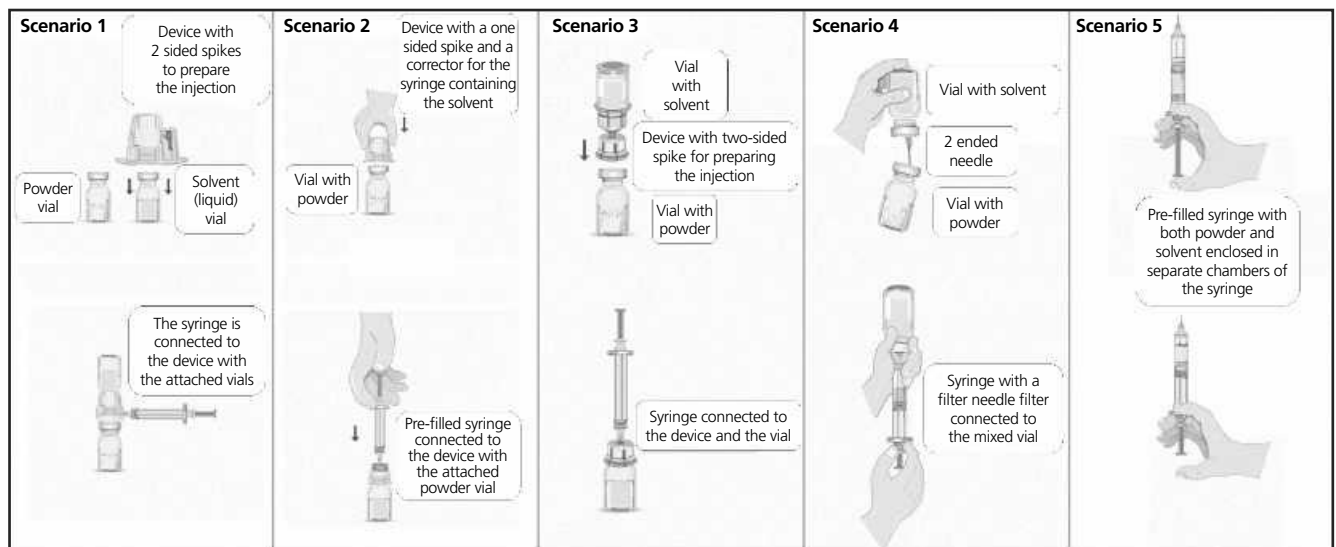
This cross-sectional research was conducted in five countries (Germany, Austria, Spain, Italy and United Kingdom)<sup>9</sup>, and this article presents the outcomes for Spain. This is an opinion survey, and therefore required no evaluation by an Ethics Committee. The survey was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and the Organic Law for Data Protection, and all participants granted their written consent.

The study included 18-to-65-year old men with HA who were using routinely a FVIII replacement therapy (prophylactic or on-demand), and who had used their current treatment on  $\geq 20$  occasions. The survey excluded all those who had any association with the pharmaceutical or healthcare industry or with market research or advertising companies, or regulatory authorities.

## Procedure

The participants, recruited through 4 patients associations, completed a questionnaire about their experience and preferences with existing devices<sup>10</sup> (Appendix 1). Their preference was explored regarding five devices described through drawings but not identified (Figure 1), including the DCS.

A sub-group of patients also took part in a testing session for the DCS, where its functioning was explained. Each participant was given a device without needle and with placebo components (powder and solvent). The time required for reconstitution was measured in four repeat tests, and the participants completed a questionnaire about device use and preference.



**Figure 1.** Description of the five scenarios presented about treatment methods or devices. Images 1-4 show devices currently marketed. Scenario 5 represents the new double-chamber device.

In order to determine any barriers for treatment adherence, the participants answered questions based on the principles of the Theory of Planned Behaviour<sup>11</sup> (Appendix 1).

### Statistical Analysis

A descriptive statistical analysis was conducted for the survey answers, and univariate and multivariate analysis in order to identify the factors associated with treatment adherence. Data were analyzed with SPSS version 19.0.

### Results

In Spain, 74 patients were recruited (73% <40-year-old). Out of these, 50% were on prophylactic treatment (median of 3 times/ week, interquartile range [IQR]= 1); the clotting factors used and the treatment regimen are described in figure 2. The median time with their current treatment was 7 years (IQR= 17.25).

The participants expressed moderate satisfaction (median 4-6/10) with their current treatment regarding ease and time of preparation, storage, and disposal of used materials; efficacy was the best valued characteristic (median 8). From the 5 devices suggested (Figure 1), No. 5 (the DCS) received significantly superior scores vs. the others (Figure 3A). Besides, they stated that they would choose the DCS for use in prophylactic treatment over the others (Figure 3B), even increasing the frequency of administration (Figure 3C).

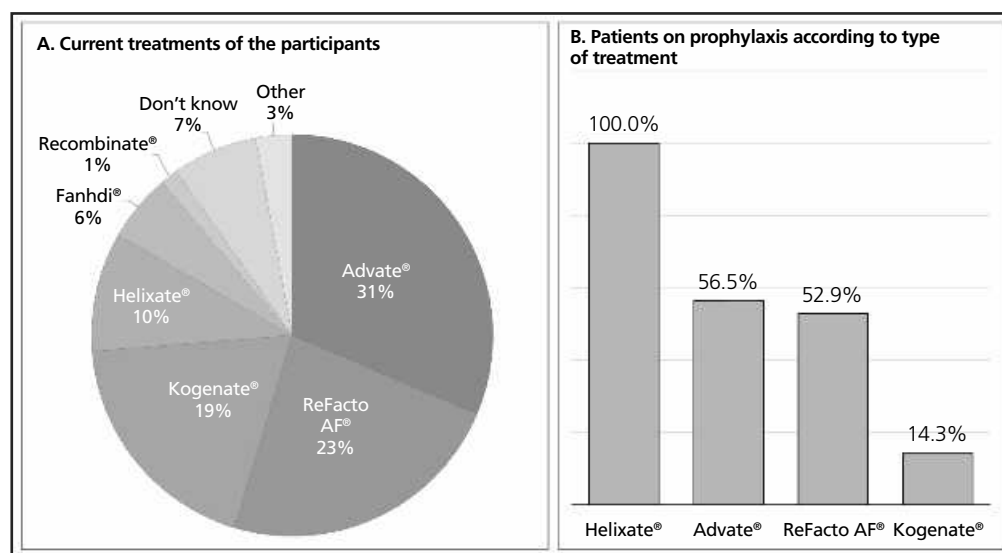
In the testing session (n=29), the participants needed 43 seconds as median time (24.5-82.0, IQR= 14.75 s) for factor reconstitution with the DCS, and this time was significantly reduced with practice ( $p<0.001$ ), and was significantly lower than the time required with their usual device (median 4 min; range=1-15, IQR=3.75 min). A 62.1% (n=18) of patients preferred the DCS, and 24.1% (n=7) preferred their current device.

Finally, the experience of living with haemophilia was assessed, including factors associated with treatment adherence. The conclusion was that self-treatment was not a problem, but some patients were afraid of the transmission of infectious diseases (median 6), or the contamination of the factor during preparation (median 5). For patients on prophylactic treatment, the opinions of their partner (100%) and their doctor (81.1%) appeared as independent factors encouraging treatment adherence. In a multivariate logistical regression analysis, only the opinion by the doctor remained as a factor associated to prophylactic treatment adherence (OR= 1,324; CI 95%= 1.040-1.685;  $p=0,023$ ).

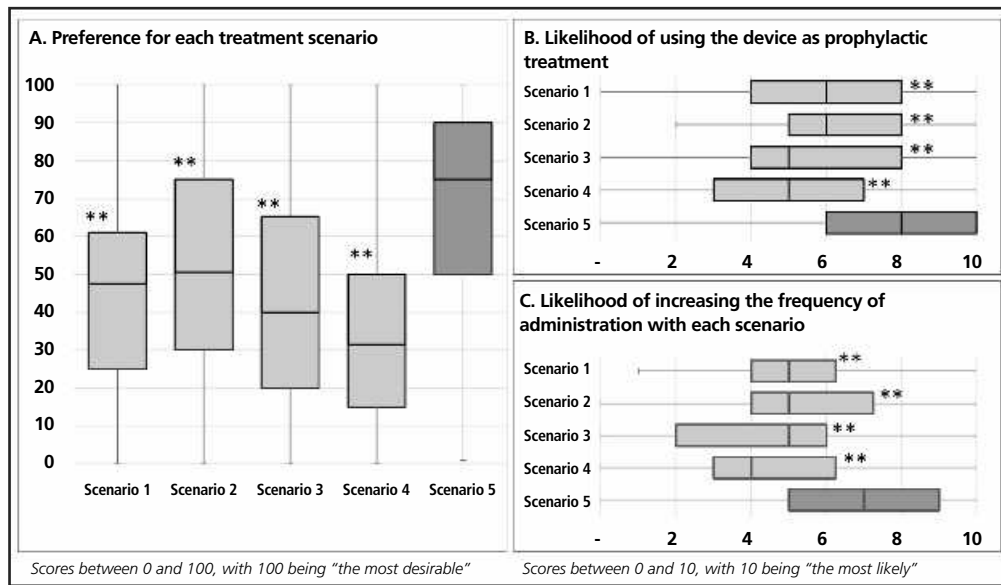
### Discussion

Prophylactic treatment is currently established as the most adequate therapeutic approach<sup>3</sup>, but treatment adherence represents a complex matter, including several factors such as patient expectations, time required, and satisfaction, among others<sup>3,5-8,12</sup>. Therefore, it is interesting to determine if facilitating the task for patients with haemophilia would represent any change in their habits, as well as to explore the reasons that lead them to choose their treatment regimen. Accordingly, this survey explored the practical experience and uptake of a device specifically designed to simplify factor reconstitution with safety, and to reduce the time required for administration.

Participants claimed that they were moderately satisfied with their current treatment, and efficacy was the best valued aspect. However, times of preparation and administration were relatively long. Compared with other devices currently available, the DCS was the preferred method, both by patients on prophylactic and on-demand treatment. This outcome was in line with the overall international research<sup>9</sup>, though the scores of Spanish patients for some devices (including the DCS)



**Figure 2.** Distribution of FVIII type and treatment regimen of patients.



**Figure 3.** A) Median (with interquartile range [IQR]) of patient preference for 5 types of treatment scenario. Device 5 is the double-chamber syringe (DCS); B) Median (IQR) of the likelihood that patients will use each device for prophylactic treatment. Device 5 is the DCS; C) Median (IQR) of the likelihood that patients will increase the frequency of FVIII infusion with each device. Device 5 is the DCS.

were slightly lower to the median of the international analysis<sup>9</sup>. A higher proportion vs. the international analysis stated that they preferred the DCS (62.5% vs. 57.1%)<sup>9</sup>, but the proportion of patients satisfied with their current treatment was also superior (25.5% vs. 24.1%)<sup>9</sup>. It is important to point out that surveys in Spain were conducted in a neutral setting (headquarters of patients associations), while in some other countries, participants answered questions by the professionals who were managing them regularly, which could have had an impact on some of their answers. It stands out that the DCS was described as the system with a higher likelihood of directing patterns of use towards prophylaxis, even if this required an increase in the administration frequency. The favourable opinion about these two aspects was also superior to the international median<sup>9</sup>. It appears interesting that the type of device can encourage prophylaxis among patients with HA<sup>4,13</sup> and favour an adequate frequency of use to maintain the concentration of FVIII in blood (up to once a day, according to some studies<sup>14</sup>). In any case, surveys disclosed that the influence of third parties (such as their partner or doctor) is an important factor regarding patient habits. In this sense, treatment patterns and adherence would be driven particularly by the opinion of their doctor, which is consistent with studies establishing the importance of a good relationship with the treating doctor for success in prophylaxis<sup>15</sup>.

The limitations of this research are associated with methodology. Patients were recruited through their associations, and therefore there was a random incorporation, and data were only obtained from the surveys of those who decided to take part. The face-to-face sessions in Spain were conducted by researchers not linked to the participating centres; therefore, answering questions asked by an unknown person could have had some

influence on their answers, though this would have been minimal. It would have been appropriate to conduct a simultaneous test of preparation times with other devices; but, in any case, participants were required to have used their usual treatment at least 20 times, and therefore their experience offered consistency to their answers. On the other hand, the lack of previous experience with the DCS at the time of testing must be taken into account, in comparison with their usual device.

In conclusion, patients value positively the fact that their treatment is easy and fast, and they state that these aspects could lead them to favour prophylactic treatment and good treatment adherence. The satisfaction or ease of use of their treatment devices can have an influence, but the opinion of their doctor is also important at the time of following prophylactic treatment. The outcomes of this survey indicate that the DCS could favour treatment adherence among patients with HA, and reduce their negative perceptions about the commitment that could be caused by prophylactic treatment in those patients switching from an on-demand treatment.

## Acknowledgements

The authors wish to thank the following patients' associations for their collaboration in this research: Galician Association of Haemophilia (AGADHEMO), Haemophilia Association of the Community of Madrid (ASHEMA-DRID), Haemophilia Association of the Community of Valencia (ASHECOVA) and Andalusian Association of Haemophilia (ASANHEMO).

## Declaration of conflict of interests

This project has been funded by Pfizer. Its authors are employees of Pfizer, S.L.U.

## References

1. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, Marco P. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. *Haemophilia*. 2009;15(6):1327-30.
2. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, Balda I, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15(3):665-75.
3. Treatment Guidelines Working Group of WFH. Guidelines for the Management of Haemophilia [Monografía en Internet]. 2.ª ed. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2012 [Último acceso el 19 de enero de 2016]. Disponible en: [www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf](http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf)
4. Thornburg CD. Prophylactic factor infusions for patients with haemophilia: challenges with treatment adherence. *J Coagulation Disorders*. 2010;2:9-14.
5. Remor E. Predictors of treatment difficulties and satisfaction with haemophilia therapy in adult patients. *Haemophilia*. 2011;17(5):e901-5.
6. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(4):392-6.
7. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19(3):355-61.
8. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 2):16-22.
9. Cimino E, Linari S, Malerba M, Halimeh S, Biondo F, Westfeld M. Patient preference and ease of use for different coagulation factor VIII reconstitution device scenarios: a cross-sectional survey in five European countries. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1713-20.
10. Teal S, Brohan E, Hettema Y, Humphrey L, Willgoss T, Hudgens S, et al. Development and psychometric evaluation of a novel tool for assessing patient perception and preference for haemophilia treatment (HaemoPREF). *Haemophilia*. 2014;20(5):666-73.
11. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Dec*. 1991;50(2):179-211.
12. Vidovic N, Musso R, Klamroth R, Enríquez MM, Achilles K. Post-marketing surveillance study of KOGENATE Bayer with Bio-Set in patients with haemophilia A: evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system. *Haemophilia*. 2010;16(1):66-71.
13. Musso R, Santoro R, Coppola A, Marcucci M, Sottilotto G, Targhetta R, et al. Patient preference for needleless factor VIII reconstitution device: the Italian experience. *Int J Gen Med*. 2010;3:203-8.
14. Collins PW, Björkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe haemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):269-75.
15. Llewellyn CD, Miners AH, Lee CA, Harrington C, Weinman J. The illness perceptions and treatment beliefs of individuals with severe haemophilia and their role in adherence to home treatment. *Psychology & Health*. 2003;18(2):185-200.



# APPENDIX 1

## SURVEY QUESTIONNAIRE (ALL PARTICIPANTS)

*The initial questions are about your haemophilia.*

1. How many months or years ago were you diagnosed with haemophilia?

Years

Months

2. How many joints bleeds have you experienced in the past 12 months?

Please key the number

3. On a scale of 0 to 10, where 0 is "None at all" and 10 "the worst you can imagine": How painful or aching have your joints been over the last week?

None at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Worst pain imaginable

1. What is the name of the clotting factor treatment you are currently using?

2. You take your clotting factor treatment...

a. Only when it is necessary, when you have a bleed                      Yes / No

b. On a regular basis every week, regardless of haemorrhages                      Yes / No

If you have answered "Yes" to option (b): on average how many times a week do you use it?

*The following questions are about the clotting factor treatment you use at the moment. For each question, please assign a score between 0 and 10, where 0 is "Not at all", and 10 is "Extremely".*

3. How easy do you find it easy to prepare your clotting factor treatment for injection?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

4. How easy is it to store your clotting factor treatment?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

5. How easy is it to get rid of the containers, syringes, needles, and everything that comes with your clotting factor treatment once you have used them?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

6. How time consuming is it to treat yourself with your clotting factor treatment?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

7. How much time does it take each time you treat yourself?

a. How long does it take to prepare your treatment to the point where it is ready for injection? \_\_\_\_\_ minutes

b. How long does it take to perform and complete the injection? \_\_\_\_\_ minutes

Please assign a score between 0 and 10, where 0 is "Not at all" and 10 is "Extremely".

8. How effective do you think your clotting factor treatment is?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

Please assign a score between 0 and 10, where 0 is "Never" and 10 is "Very often".

9. How often do you accidentally stick the needle from your clotting factor treatment into your hand or other part of your body?

Never    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Very often

10. How often is it difficult to find a vein that you can inject your clotting factor?

Never    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Very often

The following questions are about how your clotting factor treatment affects some of your activities. For each question, please assign a score between 0 and 10, where 0 is "Not at all", and 10 is "Very much".

11. How much does your clotting factor treatment affect how much you travel or where you travel to for holidays or for work?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Very much

12. How much does your clotting factor treatment affect your daily activities, including work or study?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Very much

13. How much does your clotting factor treatment affect your relationships?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Very much

14. How much does your clotting factor treatment affect your social or leisure activities?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Very much

15. How much does your clotting factor treatment feel like an enemy instead of a friend?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Very much

For each of the following statements, please assign a score between 0 and 10, where 0 is "strongly agree" and 10 is "strongly disagree".

16. I can manage my haemophilia without the need to use regularly my clotting factor treatment.

Strongly agree    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Strongly disagree

17. I only need to use my clotting factor treatment when I have a bleed.

Strongly agree    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Strongly disagree

18. The side effects of the clotting factor treatment could be worse than the bleeding problems themselves.

Strongly agree    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Strongly disagree

19. Regular use of clotting factor treatments is necessary to prevent long-term damage to joints.

Strongly agree    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Strongly disagree

20. Regular use of clotting factor treatments reduces the chance of unexpected bleeds.

Strongly agree    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Strongly disagree

21. Nowadays, there is no risk that clotting factor treatments could infect you with other diseases.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
22. There is a risk that clotting factor treatments can become contaminated while being prepared for injection.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
23. If used often, clotting factor treatments can lose their effectiveness and stop working.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
24. I am anxious about injections.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
25. I dislike having to inject myself.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
26. My wife/ partner thinks that I should use my clotting factor treatment regularly and not only when I have a bleed.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
27. My doctor would disapprove if I only used my clotting factor treatment when I had a bleed.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
28. Other people I know who have haemophilia, only use their clotting factor treatment when they have a bleed.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
29. I expect to start / continue use my clotting factor treatment on regular basis rather than only when necessary.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
30. I want to start / continue using my clotting factor treatment on a regular basis rather than only when necessary.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree
31. I intend to start / continue using my clotting factor treatment on a regular basis rather than only when necessary.	Strongly agree	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Strongly disagree

*For the following statements, please tell us how important each is to you on a scale of minus 3 to plus 3, where minus 3 is "extremely unimportant" and plus 3 is "Extremely important".*

32. Preventing long-term damage to my joints is:	Extremely unimportant	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	Extremely important
33. Reducing the change of unexpected bleeds is:	Extremely unimportant	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	Extremely important
34. Avoiding infection with other diseases from my clotting factor treatment is:	Extremely unimportant	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	Extremely important
35. Avoiding contamination of my clotting factor treatment when preparing it for injection is:	Extremely unimportant	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	Extremely important
36. Preventing my clotting factor treatment from losing its effectiveness over time is:	Extremely unimportant	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	Extremely important
37. Avoiding side effects from clotting factor treatment is:	Extremely unimportant	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	Extremely important
38. For me, my wife/partner's opinion about how I use my clotting factor treatment is:	Extremely unimportant	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	Extremely important

39. What my doctor thinks about how clotting factor treatment should be used is:  
 Extremely unimportant    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Extremely important

40. Doing what other people with haemophilia do about their treatment is:  
 Extremely unimportant    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Extremely important

*In the following questions, please tell us how likely it is that you would start or continue to use your clotting factor treatment on a regular basis (rather than only when necessary), using a scale of minus 3 to plus 3, where minus 3 is "Less likely" and plus 3 is "More likely":*

41. Being able to manage my haemophilia without needing regular treatment makes it:  
 Less likely    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    More likely that will start or continue to use my clotting factor treatment regularly

42. Being anxious about injections makes it:  
 Less likely    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    More likely that will start or continue to use my clotting factor treatment regularly

43. Only needing clotting factor treatment when I have bled makes it:  
 Less likely    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    More likely that will start or continue to use my clotting factor treatment regularly

**Question 44**

This question is designed to measure your opinion about different clotting factor treatments. We will use a scale from 0 to 100, similar to a thermometer, where 0 is the Least Desirable and 100 the Most Desirable.

You will need to indicate where on the scale you would place your haemophilia and the different treatments with coagulation factor.

The chosen point will depend on where you think they fit on the 0 to 100 scale.

For example:

- If you were asked to place your favourite food in the thermometer from 0 to 100, you would place it at 100, on the Most Desirable end, because it is what you like the best.
- Your less favourite food would be placed at 0, the Least Desirable end.

**Your condition: Haemophilia**

Taking into account all the ways in which your haemophilia affects you, at which point in the thermometer would you place your haemophilia?

*All the descriptions of coagulant treatments that will be presented in the following scenarios are brief summaries of the different treatments, focusing on the preparation of the treatment for its injection.*

**Scenario 1:**

Imagine there is a treatment with coagulation factor available for your haemophilia. All treatments are safe and effective.

This treatment includes:

- A powder vial
- A solvent (liquid) vial
- A syringe
- And a device with spikes to help you prepare the injection.

In order to prepare this treatment for injection, you must:

1. Connect the vial of solvent to one of the cannulas of the device.
2. Then connect the vial of powder to the other cannula of the device. The contents of both vials will get mixed.
3. Turn it gently until all the powder has dissolved.
4. Remove the cap of the device and attach a syringe.

5. The reconstituted solution is transferred to the syringe.
6. Remove the syringe from the device and attach a needle for injection.

If you had to use this treatment, at which point of the thermometer would you place it?

How likely would it be that you used this treatment routinely instead of only when necessary?

Very unlikely	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Very likely
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------

If you are taking your current treatment routinely every week, how likely would it be that you used it more frequently with this device?

Very unlikely	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Very likely
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------

### Scenario 2:

Now let's imagine that there is another coagulant treatment available for your haemophilia. This treatment works in the same way as the treatments of all the other scenarios. All treatments are safe and effective.

This treatment includes:

- A vial of powder
- A pre-filled syringe with solvent (liquid)
- And a device with a cannula to help you prepare the injection.

In order to prepare this treatment for injection, you must:

1. Connect the vial of powder to the spike on the device.
2. Connect the pre-filled syringe to the opening at the other end of the device.
3. The solvent (liquid) will fill the powder vial. Then you must turn it gently until all the powder has dissolved.
4. The reconstituted solution is then returned to the syringe.
5. Remove the syringe from the device and attach a needle for injection.

If you had to use this treatment, at which point of the thermometer would you place it?

How likely would it be that you used this treatment routinely instead of only when necessary?

Very unlikely	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Very likely
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------

If you are taking your current treatment routinely every week, how likely would it be that you used it more frequently with this device?

Very unlikely	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Very likely
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------

### Scenario 3.

Now let's imagine that there is another coagulant treatment available for your haemophilia. This treatment works in the same way as the treatments in previous scenarios. All treatments are safe and effective.

This treatment includes:

- A vial of powder
- A vial of solvent
- A syringe
- And a device with two spikes to help you prepare the injection.

In order to prepare this treatment for injection, you must:

1. Connect the vial of solvent (liquid) to one of the spikes on the device .
2. Connect the vial of powder to the other spike.
3. The solvent (liquid) will fill the powder vial. Then you must remove the empty solvent vial.
4. Turn gently the device until all the powder has dissolved.
5. Attach a syringe to the device opening.
6. The reconstituted solution is introduced in the syringe.
7. Remove the syringe from the device and attach a needle for injection.

If you had to use this treatment, at which point of the thermometer would you place it?

How likely would it be that you used this treatment routinely instead of only when necessary?

Very unlikely	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Very likely
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------

If you are taking your current treatment routinely every week, how likely would it be that you used it more frequently with this device?

Very unlikely	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Very likely
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------

**Scenario 4:**

Now let's imagine that there is another coagulant treatment available for your haemophilia. This treatment works in the same way as the treatments in previous scenarios. All treatments are safe and effective.

This treatment includes:

- A vial of powder
- A vial of solvent (liquid)
- A two-sided needle
- A syringe
- And a filter needle.

In order to prepare this treatment for injection, you must:

1. Remove the protection cap from one end of the needle.
2. Insert the needle in the vial of solvent (liquid).
3. Remove the other protection cap.
4. Insert the needle in the vial of powder.
5. The vacuum will take the solvent to the powder vial.
6. Then remove the empty vial and the two-sided needle.
7. Attach a filter needle to the syringe.
8. Push the needle through the stopper of the vial.
9. The solution is transferred to the syringe.
10. Remove the filter needle and attach an injection needle for injecting.

How likely would it be that you used this treatment routinely instead of only when necessary?

**Very unlikely**    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    **Very likely**

If you are taking your current treatment routinely every week, how likely would it be that you used it more frequently with this device?

**Very unlikely**    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    **Very likely**

**Scenario 5:**

Finally, let's imagine that there is another coagulant treatment available for your haemophilia. This treatment works in the same way as the treatments in all other scenarios. All treatments are safe and effective.

This treatment includes:

- A pre-filled syringe with the powder and the solvent (liquid) in separate chambers inside the syringe.

In order to prepare this treatment for injection, you must:

1. Remove the seal of the upper side of the syringe and replace it by a special cap.
2. Press the syringe plunger upwards, so that the powder and the solvent get mixed.
3. Turn the syringe gently until all the powder is dissolved.
4. The syringe is then ready to be attached to the needle for injection.

If you had to use this treatment, at which point of the thermometer would you place it?

How likely would it be that you used this treatment routinely instead of only when necessary?

**Very unlikely**    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    **Very likely**

If you are taking your current treatment routinely every week, how likely would it be that you used it more frequently with this device?

**Very unlikely**    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    **Very likely**

## EVALUATION QUESTIONNAIRE

### FUSENGO TEST

(TESTING SESSION SUB-GROUP)

The objective of this questionnaire is to capture your points of view about the administration device for the treatment with coagulation factor that you have been trying. Please answer all questions.

**Question 1: How long does it take to prepare the device for injection?**

Each time you test the device, please record the time it takes to get it ready for injection.

Test Number	Time (in seconds)
1 (practice test)	
2	
3	
4	
5	

*For the following questions, please give a rating from 0 to 10, where 0 is "Not at all" and 10 "Extremely".*

1. How easy was it to prepare clotting factor treatment for injection using this device?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

2. How easy was it to hold?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

3. How easy was it to push down the syringe plunger?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

4. How easy do you think it will be to store clotting factor treatments using this device?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

5. How easy do you think it will be to get rid of the containers, syringes, needles, and everything that comes with this clotting factor treatment device once you have used them?

Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely

6. Please can you give an overall rating for the device, using a scale from 0 to 100, where 0 is "the least desirable" and 10 is "the most desirable"?

Least desirable    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Most desirable

7. If your clotting factor treatment came in a device like this, how likely would you be to use this treatment regularly rather than as when you needed it?

Very unlikely    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Very likely

8. If you are use your current clotting factor treatment regularly, how likely would you be to use treatment more often if it came in a device like this?

Very unlikely    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Very likely

*The following questions are about your current clotting factor treatment.*

9. On average, how long does it take you to prepare your clotting factor treatment for injection each time you use it?

\_\_\_\_\_ minutes

*Thinking about your current clotting factor treatment, please assign a score to the following questions, on a scale of 0 to 10 where 0 is "Not at all" and 10 is "Extremely":*

10. How easy is it to prepare your current treatment with coagulation factor for injection?  
 Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely
- 
11. How easy is it to hold?  
 Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely
- 
12. How easy is it to push down the syringe plunger?  
 Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely
- 
13. How easy is it to store your clotting factor treatment?  
 Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely
- 
14. How easy is it to get rid of the containers, syringes, needles, and everything that comes with your current clotting factor treatment once you have used them?  
 Not at all    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Extremely
- 
15. Please can you give an overall score for your current clotting factor treatment, using a scale from 0 to 100, where 0 is "the least desirable" and 10 is "the most desirable"?  
 Least desirable    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Most desirable
- 

*Comparing the device you have just tested with your current clotting factor treatment:*

16. Which system or device for preparing the clotting factor treatment for injection do you prefer?  
 The new device  
 The system or device you use with your current treatment  
 No preference
- 
17. What are the reasons for your preference
- 

**Thank you for your time!**



## Aportación a la literatura científica

La autoadministración de Factor VIII intravenoso en los individuos con hemofilia requiere dedicar cierto tiempo a la preparación e infusión del factor. Los diversos factores disponibles en el mercado presentan una variedad de dispositivos. El objetivo de este estudio fue determinar las barreras percibidas y las opiniones de los adultos con hemofilia A en relación a su tratamiento y la profilaxis y las preferencias entre los dispositivos actualmente disponibles en el mercado.

## Introducción

En España hay unos 2000 individuos afectados de hemofilia A (HA)<sup>1,2</sup> y el 60% de ellos siguen tratamiento de sustitución del factor VIII (FVIII) deficitario mediante infusión intravenosa, ya sea en régimen de profilaxis o a demanda<sup>3</sup>, siendo el tratamiento en profilaxis el que presenta mayor eficacia en la prevención de hemorragias espontáneas<sup>3</sup>. La eficacia del tratamiento viene determinada en parte por el grado de cumplimiento del mismo<sup>4,5</sup> y las motivaciones de los pacientes<sup>5,6</sup>, así como por las opiniones y expectativas sobre su enfermedad y tratamiento<sup>4,8</sup>. Además, cabe destacar la potencial influencia que presentan las dificultades que el tratamiento pueda presentar<sup>5,8</sup>, su comodidad de uso y el tiempo de preparación<sup>4,6</sup>. Recientemente se ha diseñado un dispositivo que consiste en una única jeringa con dos compartimentos que contienen el FVIII recombinante liofilizado y el disolvente para su reconstitución. En este trabajo se ha recogido la experiencia y opiniones de pacientes españoles adultos con HA respecto a su tratamiento y la jeringa de doble cámara (JDC), así como los factores que influyen en los patrones de uso y las posibles barreras en la adherencia. Un subgrupo participó en una sesión

práctica y realizó una encuesta de opinión tras realizar todos los pasos para la reconstitución del factor con la JDC (FuseNGo®, Pfizer S.L.U., Madrid).

## Métodos

Esta investigación transversal se llevó a cabo en cinco países (Alemania, Austria, España, Italia y Reino Unido)<sup>9</sup> y este artículo recoge los resultados de España. Al tratarse de una encuesta de opinión no se requirió evaluación por un Comité de Ética. Se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki y la Ley Orgánica de Protección de Datos y todos los participantes otorgaron su consentimiento por escrito.

Participaron hombres de 18-65 años con HA que utilizaban regularmente un tratamiento de reemplazo de FVIII (en profilaxis o a demanda) y que habían usado su actual tratamiento  $\geq 20$  veces. Se excluyeron aquellos que tuvieran alguna relación con la industria farmacéutica, sanitaria o con empresas de estudios de mercado, publicidad o autoridades regulatorias.

## Procedimiento

Los participantes, reclutados a través de 4 asociaciones de pacientes, completaron un cuestionario sobre su experiencia y preferencias respecto a los dispositivos existentes<sup>10</sup> (Anexo 1). Se exploró la preferencia respecto a cinco dispositivos descritos mediante dibujos pero no identificados (Figura 1), entre los cuales estaba la JDC.

Un subgrupo participó además en una sesión de prueba con la JDC, en la que se explicó su funcionamiento y se entregó a cada participante un dispositivo sin aguja y con componentes placebo (polvo y diluyente). Se cronometró en cuatro repeticiones el tiempo requerido para la



**Figura 1.** Descripción de las cinco situaciones propuestas sobre métodos o dispositivos de tratamiento. Las imágenes 1-4 corresponden a dispositivos existentes en el mercado. La situación 5 representa el nuevo dispositivo de doble cámara.

reconstitución y los participantes rellenaron un cuestionario sobre uso y preferencia de dispositivos.

Para determinar las barreras para la adherencia, se realizaron preguntas basadas en los principios de la teoría del comportamiento planificado<sup>11</sup> (Anexo 1).

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de las respuestas a encuestas y análisis univariante y multivariante para identificar los factores relacionados con la adherencia. Los datos se analizaron con SPSS versión 19.0.

### Resultados

En España se reclutaron 74 pacientes (73% < 40 años). El 50% seguía tratamiento en profilaxis (mediana 3 veces/semana, rango intercuartílico [RIC]=1); los factores usados y el régimen de tratamiento se describen en la figura 2. La mediana de tiempo con el tratamiento actual era de 7 años (RIC = 17,25).

Los participantes manifestaron satisfacción media (medianas 4-6/10) con su tratamiento actual en relación a facilidad y tiempo de preparación, almacenamiento y eliminación de desechables, siendo la eficacia la característica mejor valorada (mediana 8). De los 5 dispositivos propuestos (Figura 1), el nº5 (la JDC) recibió puntuaciones significativamente superiores al resto (Figura 3A). Además, indicaron que elegirían la JDC para su uso en profilaxis antes que los otros (Figura 3B), incluso aumentando la frecuencia de administración (Figura 3C).

En la sesión de prueba (n=29), los asistentes necesitaron una mediana de 43 segundos (24.5-82.0, RIC = 14.75 s) para la reconstitución del factor con la JDC, tiempo que se redujo significativamente con la práctica (p<0,001) y que era significativamente menor que el precisado con su dispositivo habitual (mediana 4 min; rango=1-15, RIC = 3.75 min). El 62,1% (n = 18) de

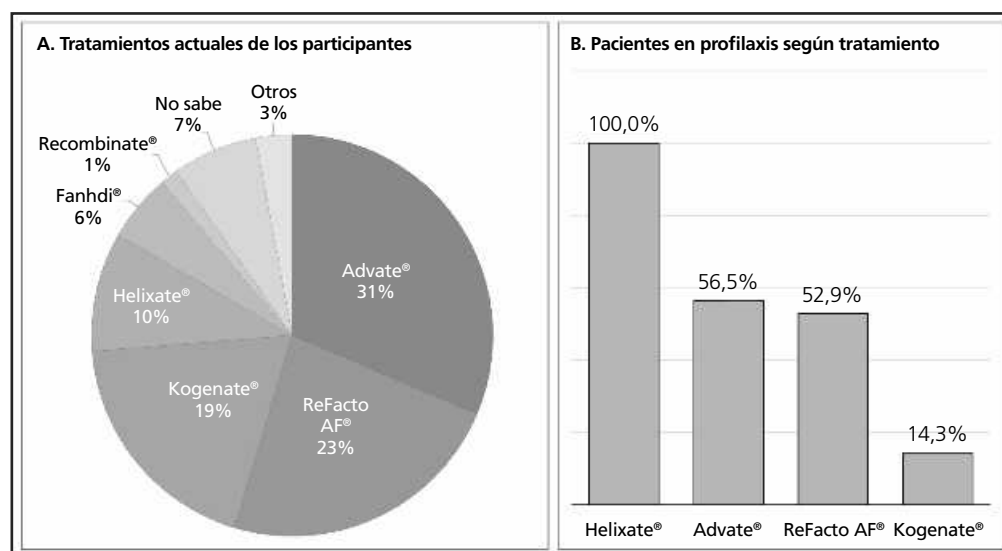
los pacientes prefirió la JDC y el 24,1% (n=7) prefirió su sistema actual.

Finalmente, se valoró la experiencia de vivir con hemofilia, incluyendo factores asociados a la adherencia. Se concluyó que el autotratamiento no era un problema pero que algunos pacientes temían la transmisión de enfermedades infecciosas (mediana 6), o la contaminación del factor durante la preparación (mediana 5). Para los pacientes en profilaxis, las opiniones de la pareja (100%) y del médico (81,1%) se revelaron como factores independientes que favorecen la adherencia. En un análisis de regresión logística multivariante, sólo la opinión del médico permaneció como factor asociado al cumplimiento de la profilaxis (OR = 1,324; IC 95% = 1,040-1,685; p=0,023).

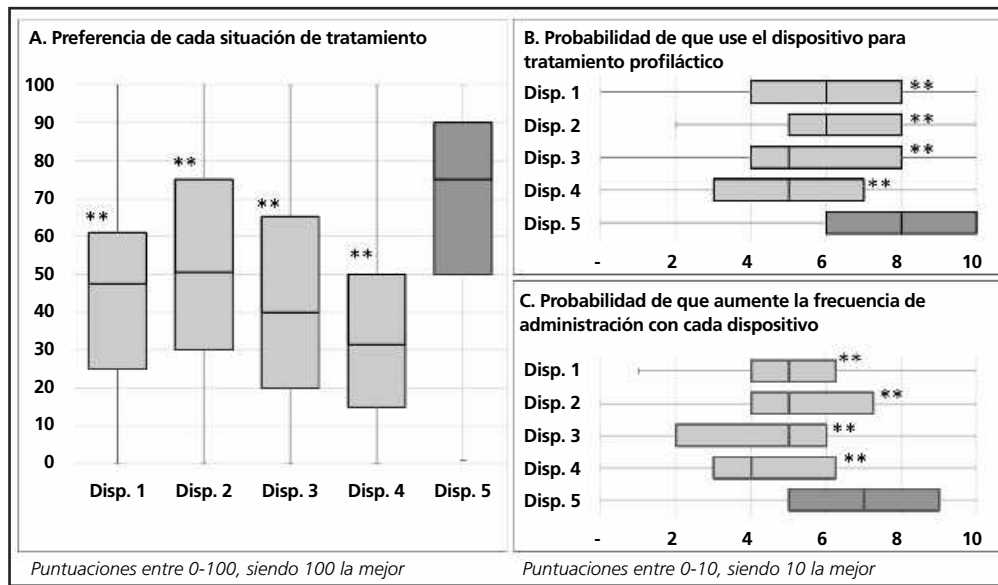
### Discusión

En la actualidad, la profilaxis está establecida como el abordaje terapéutico más adecuado<sup>3</sup>, pero la adherencia al tratamiento supone una cuestión compleja en la que intervienen diversos factores que comprenden, entre otros, las expectativas del paciente, el tiempo de dedicación y su satisfacción<sup>3,5-8,12</sup>. Por lo tanto, es interesante determinar si facilitar la tarea a los pacientes con hemofilia puede suponer algún cambio en sus hábitos, así como explorar los motivos que les llevan a elegir su régimen de tratamiento. En consecuencia, en esta encuesta se exploró la experiencia práctica y la acogida de un dispositivo diseñado específicamente para simplificar la reconstitución del factor con seguridad y reducir el tiempo necesario para la administración.

Los participantes afirmaron estar medianamente satisfechos con su tratamiento actual, siendo la eficacia el aspecto mejor valorado. Sin embargo, los tiempos de preparación y administración eran relativamente largos. Al compararla con otros dispositivos actualmente disponibles, la JDC fue el método preferido tanto por pacientes en profilaxis como a demanda. Este resulta-



**Figura 2.** Distribución del tipo de FVIII y régimen de tratamiento de los pacientes.



**Figura 3.** A) Mediana (con rango intercuartílico [RIC]) de la preferencia de los pacientes sobre 5 tipos de dispositivos de tratamiento. El dispositivo 5 es la jeringa de doble cámara (JDC); B) Mediana (RIC) de la probabilidad de que los pacientes usen cada dispositivo para tratamiento profiláctico. Disp. 5 es la JDC; C) Mediana (RIC) de la probabilidad de que los pacientes aumenten la frecuencia de infusión de FVIII con cada dispositivo. Disp. 5 es la JDC.

do se mantuvo en la línea general de la investigación internacional<sup>9</sup>, si bien las valoraciones de los pacientes españoles para algunos dispositivos (entre ellos la JDC) fueron ligeramente inferiores a la mediana del análisis global<sup>9</sup>. Un porcentaje mayor que el del análisis global afirmó preferir la JDC (62,5% vs. 57,1%)<sup>9</sup>, pero también el porcentaje de pacientes satisfechos con su tratamiento actual era superior (25,5% vs. 24,1%)<sup>9</sup>. Es importante señalar que las encuestas en España se hicieron en un entorno neutral (sede de las asociaciones de pacientes) mientras que, en algunos de los otros países, los participantes respondieron a los profesionales que habitualmente les atendían, lo que pudo influir en algunas de las respuestas. Destaca que la JDC fue calificada como el sistema que con más probabilidad podría orientar los patrones de uso hacia la profilaxis aunque hubiera que aumentar la frecuencia de administración. La opinión favorable sobre estos dos aspectos fue además superior a la mediana internacional<sup>9</sup>. Resulta interesante que el tipo de dispositivo pueda fomentar la profilaxis entre los pacientes con HA<sup>4,13</sup> y favorecer una frecuencia de uso apropiada para mantener la concentración de FVIII en sangre (hasta una vez al día según algunos estudios<sup>14</sup>). En todo caso, las encuestas revelaron que la influencia de terceros (como la pareja o el médico) tiene peso en los hábitos del paciente. En este sentido, los patrones de tratamiento y la adherencia estarían impulsados particularmente por la opinión del médico, lo cual es coherente con estudios que establecen la importancia de una buena relación con el médico en el éxito de la profilaxis<sup>15</sup>.

Las limitaciones de esta investigación están asociadas a la metodología. Los pacientes se reclutaron a través de sus asociaciones, por lo que la incorporación fue aleatoria y sólo se obtuvieron datos de las encuestas de aquellos que decidieron participar. Las sesiones presenciales en España fueron dirigidas por investigadores no vincu-

lados a los centros participantes, con lo cual responder a un desconocido habría podido influir en las respuestas, aunque mínimamente. Habría sido apropiado realizar una prueba simultánea de tiempos de preparación con otros dispositivos, pero en todo caso, los participantes debían haber usado su tratamiento habitual un mínimo de 20 veces, por lo que su experiencia aportaba consistencia a sus respuestas. Por otro lado, hay que tener en cuenta la falta de experiencia previa con la JDC cuando realizaron las pruebas, en comparación con el dispositivo que utilizaban habitualmente.

En conclusión, los pacientes valoran positivamente que su tratamiento sea sencillo y rápido y manifiestan que estos aspectos podrían inclinarlos hacia la profilaxis y buena adherencia. La satisfacción o facilidad de uso de sus dispositivos de tratamiento pueden influir, pero también la opinión de su médico tiene peso a la hora de seguir profilaxis. Los resultados de esta encuesta indican que la JDC podría favorecer la adherencia de los pacientes con HA y reducir las percepciones negativas sobre los compromisos que la profilaxis podría provocar en aquellos pacientes que cambiasen desde un tratamiento a demanda.

## Declaración de conflictos de intereses

Este proyecto fue financiado por Pfizer. Los autores son empleados de Pfizer, S.L.U.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de la Asociación Galega de Hemofilia (AGADHEMO), la Asociación de Hemofilia de la Comunidad de Madrid (ASHEMA-DRID), la Asociación de Hemofilia de la Comunidad Valenciana (ASHECOVA) y la Asociación Andaluza de Hemofilia (ASANHEMO) para la realización de este trabajo.

## Bibliografía

1. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, Marco P. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. *Haemophilia*. 2009;15(6):1327-30.
2. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, Balda I, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15(3):665-75.
3. Treatment Guidelines Working Group of WFH. Guidelines for the Management of Haemophilia [Monografía en Internet]. 2.ª ed. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2012 [Último acceso el 19 de enero de 2016]. Disponible en: [www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf](http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf)
4. Thornburg CD. Prophylactic factor infusions for patients with haemophilia: challenges with treatment adherence. *J Coagulation Disorders*. 2010;2:9-14.
5. Remor E. Predictors of treatment difficulties and satisfaction with haemophilia therapy in adult patients. *Haemophilia*. 2011;17(5):e901-5.
6. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(4):392-6.
7. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19(3):355-61.
8. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 2):16-22.
9. Cimino E, Linari S, Malerba M, Halimeh S, Biondo F, Westfeld M. Patient preference and ease of use for different coagulation factor VIII reconstitution device scenarios: a cross-sectional survey in five European countries. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1713-20.
10. Teal S, Brohan E, Hettema Y, Humphrey L, Willgoss T, Hudgens S, et al. Development and psychometric evaluation of a novel tool for assessing patient perception and preference for haemophilia treatment (HaemoPREF). *Haemophilia*. 2014;20(5):666-73.
11. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Dec*. 1991;50(2):179-211.
12. Vidovic N, Musso R, Klamroth R, Enríquez MM, Achilles K. Post-marketing surveillance study of KOGENATE Bayer with Bio-Set in patients with haemophilia A: evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system. *Haemophilia*. 2010;16(1):66-71.
13. Musso R, Santoro R, Coppola A, Marcucci M, Sottilotta G, Targhetta R, et al. Patient preference for needleless factor VIII reconstitution device: the Italian experience. *Int J Gen Med*. 2010;3:203-8.
14. Collins PW, Björkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe haemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):269-75.
15. Llewellyn CD, Miners AH, Lee CA, Harrington C, Weinman J. The illness perceptions and treatment beliefs of individuals with severe haemophilia and their role in adherence to home treatment. *Psychology & Health*. 2003;18(2):185-200.

# ANEXO 1

## CUESTIONARIO DE ENCUESTA (TODOS LOS PARTICIPANTES)

*Las primeras preguntas se refieren a su hemofilia.*

1. ¿Cuántos meses o años hace que se le diagnosticó su hemofilia?

Años

Meses

2. ¿Cuántas hemorragias en articulaciones ha experimentado usted en los últimos 12 meses?

Escriba el número

3. En una escala de 0 a 10 en la que 0 es "Nada en absoluto" y 10 "Un dolor inimaginable": ¿En qué grado ha sufrido dolores o molestias en las articulaciones esta última semana?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Un dolor inimaginable

1. ¿Cuál es el nombre del tratamiento con factor de coagulación que utiliza usted actualmente?

2. Usted utiliza su tratamiento con factor de coagulación...

a. Solo cuando es necesario, cuando tiene una hemorragia    Sí / No

b. De manera habitual todas las semanas, tenga o no hemorragias    Sí / No

Si ha respondido "Sí" a la opción (b): ¿cuántas veces a la semana lo utiliza por término medio?

*Las preguntas siguientes se refieren al tratamiento con factor de coagulación que utiliza en este momento. Para cada pregunta, dé una calificación entre 0 y 10 donde 0 es "Nada en absoluto" y 10 "Enormemente".*

3. ¿Hasta qué punto le resulta fácil preparar su tratamiento con factor de coagulación para inyectárselo?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente

4. ¿Hasta qué punto le resulta fácil almacenar su tratamiento con factor de coagulación?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente

5. ¿Hasta qué punto le resulta fácil deshacerse de los envases, las jeringas, las agujas y todo lo que viene con su tratamiento con factor de coagulación después de haberlos utilizado?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente

6. ¿Hasta qué punto le resulta un proceso largo tratarse con su tratamiento con factor de coagulación?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente

7. ¿Cuánto tiempo le lleva cada vez que tiene que tratarse?

a. ¿Cuánto tiempo lleva preparar su tratamiento hasta dejarlo listo para su inyección? \_\_\_\_\_ minutos

b. ¿Cuánto tiempo lleva realizar completamente la inyección? \_\_\_\_\_ minutos

*Dé una calificación entre 0 y 10 donde 0 es "Nada en absoluto" y 10 "Enormemente".*

8. ¿Hasta qué punto considera que su tratamiento con factor de coagulación es eficaz?

Nada en absoluto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Enormemente
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------

*Dé una calificación entre 0 y 10 donde 0 es "Nunca" y 10 "Muy a menudo".*

9. ¿Con qué frecuencia se pincha accidentalmente con la aguja de su tratamiento con factor de coagulación en la mano u otra parte del cuerpo?

Nunca	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy a menudo
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

10. ¿Con qué frecuencia le resulta difícil encontrar una vena en la que inyectar su tratamiento con factor de coagulación?

Nunca	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy a menudo
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

*Las siguientes preguntas se refieren a cómo afecta su tratamiento con factor de coagulación a sus demás actividades. Para cada pregunta, dé una calificación entre 0 y 10 donde 0 es "Nada en absoluto" y 10 "Muchísimo".*

11. ¿En qué medida afecta su tratamiento con factor de coagulación a la frecuencia o el destino de sus viajes por vacaciones o trabajo?

Nada en absoluto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muchísimo
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------

12. ¿En qué medida afecta su tratamiento con factor de coagulación a sus actividades diarias, incluido el trabajo o los estudios?

Nada en absoluto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muchísimo
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------

13. ¿En qué medida afecta su tratamiento con factor de coagulación a sus relaciones personales?

Nada en absoluto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muchísimo
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------

14. ¿En qué medida afecta su tratamiento con factor de coagulación a sus actividades sociales o de ocio?

Nada en absoluto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muchísimo
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------

15. ¿En qué medida siente que su tratamiento con factor de coagulación es un enemigo en lugar de un amigo?

Nada en absoluto	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muchísimo
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------

*Para cada una de las afirmaciones siguientes, dé una calificación entre 0 y 10 donde 0 es "Muy de acuerdo", y 10 "Muy en desacuerdo".*

16. Puedo manejar mi hemofilia sin necesidad de utilizar mi tratamiento con factor de coagulación de manera habitual

Muy de acuerdo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy en desacuerdo
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

17. Solo necesito utilizar mi tratamiento con factor de coagulación cuando tengo una hemorragia

Muy de acuerdo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy en desacuerdo
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

18. Los efectos secundarios del tratamiento con factor de coagulación pueden ser peores que los propios problemas de la hemorragia

Muy de acuerdo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy en desacuerdo
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

19. El uso habitual de los tratamientos con factor de coagulación es necesario para prevenir lesiones a largo plazo en las articulaciones

Muy de acuerdo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Muy en desacuerdo
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

20. El uso habitual de los tratamientos con factor de coagulación reduce las probabilidades de sufrir hemorragias inesperadas	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
21. Hoy en día, no hay riesgo de que los tratamientos con factor de coagulación puedan transmitir otras enfermedades	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
22. Existe el riesgo de que los tratamientos con factor de coagulación puedan contaminarse mientras se preparan para su inyección	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
23. Si se utilizan con frecuencia, los tratamientos con factor de coagulación pueden perder su eficacia y dejar de funcionar	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
24. Las inyecciones me producen ansiedad	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
25. No me gusta tener que inyectarme yo mismo/a	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
26. Mi cónyuge o pareja cree que debería utilizar mi tratamiento con factor de coagulación de manera habitual y no solo cuando tengo una hemorragia	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
27. Mi médico/a no vería bien que yo utilizara mi tratamiento con factor de coagulación solo cuando tuviera una hemorragia	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
28. Otras personas con hemofilia que conozco utilizan el tratamiento con factor de coagulación solamente cuando tienen una hemorragia	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
29. Imagino que empezaré a utilizar/continuaré utilizando mi tratamiento con factor de coagulación de manera habitual en lugar de solo cuando sea necesario	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
30. Quiero empezar a utilizar/continuar utilizando mi tratamiento con factor de coagulación de manera habitual en lugar de solo cuando sea necesario	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>
31. Tengo intención de empezar a utilizar/continuar utilizando mi tratamiento con factor de coagulación de manera habitual en lugar de solo cuando sea necesario	<b>Muy de acuerdo</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Muy en desacuerdo</b>

*Con respecto a las próximas afirmaciones, díganos qué importancia le da a cada una de ellas en una escala de menos 3 a más 3 donde menos 3 es "Muy poco importante" y más 3 es "Enormemente importante".*

32. Prevenir lesiones a largo plazo en mis articulaciones es:	<b>Muy poco importante</b>	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	<b>Enormemente importante</b>
33. Reducir las probabilidades de hemorragias inesperadas es:	<b>Muy poco importante</b>	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	<b>Enormemente importante</b>
34. Evitar el contagio de otras enfermedades a través de mi tratamiento con factor de coagulación es:	<b>Muy poco importante</b>	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	<b>Enormemente importante</b>
35. Evitar la contaminación de mi tratamiento con factor de coagulación cuando lo preparo para su inyección es:	<b>Muy poco importante</b>	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	<b>Enormemente importante</b>

36. Evitar que mi tratamiento con factor de coagulación pierda su eficacia con el tiempo es:

Muy poco importante    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Enormemente importante

37. Evitar los efectos secundarios del tratamiento con factor de coagulación es:

Muy poco importante    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Enormemente importante

38. Para mí, la opinión de mi cónyuge o pareja sobre cómo uso mi tratamiento con factor de coagulación es:

Muy poco importante    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Enormemente importante

39. Lo que mi médico/a piense sobre cómo se debe utilizar el tratamiento con factor de coagulación es:

Muy poco importante    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Enormemente importante

40. Llevar mi tratamiento de la misma manera que otras personas con hemofilia llevan el suyo es:

Muy poco importante    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Enormemente importante

*En las próximas preguntas, díganos qué probabilidades habría de que usted empezara a utilizar o continuara utilizando su tratamiento con factor de coagulación de manera habitual (en lugar de solo cuando sea necesario) en una escala de menos 3 a más 3 donde menos 3 es "Menos probable" y más 3 es "Más probable":*

41. Ser capaz de manejar mi hemofilia sin necesidad de recurrir a un tratamiento habitual hace:

Menos probable    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Más probable que empiece a utilizar o continúe utilizando mi tratamiento con factor de coagulación de manera habitual

42. La ansiedad que me crean las inyecciones hace:

Menos probable    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Más probable que empiece a utilizar o continúe utilizando mi tratamiento con factor de coagulación de manera habitual

43. Necesitar el tratamiento con factor de coagulación solo cuando tengo una hemorragia hace:

Menos probable    -3    -2    -1    0    +1    +2    +3    Más probable que empiece a utilizar o continúe utilizando mi tratamiento con factor de coagulación de manera habitual

#### Pregunta 44

Esta pregunta está concebida para medir su opinión sobre distintos tratamientos con factor de coagulación. Vamos a utilizar una escala de 0 a 100, similar a la de un termómetro, donde 0 es lo menos deseable y 100 lo más deseable.

Usted deberá indicar en qué punto de la escala situaría su hemofilia y los distintos tratamientos con factor de coagulación.

El punto elegido dependerá de dónde cree que encajan en la escala de 0 a 100.

Por ejemplo:

- Si se le pidiera que situara su comida favorita en el termómetro de 0 a 100, la situaría en el 100: el extremo más deseable porque es lo que a usted más le gusta.
- Su comida menos favorita la situaría en el 0, el extremo menos deseable.

#### Su trastorno: Hemofilia

Teniendo en cuenta todas las maneras en las que se ve afectado/a por su hemofilia, ¿en qué punto del termómetro situaría su hemofilia?

*Todas las descripciones de tratamientos coagulantes que se van a exponer en los escenarios siguientes son breves resúmenes de los distintos tratamientos que se concentran en la preparación del tratamiento para su inyección.*

#### Escenario 1:

Imagine que hay un tratamiento con factor de coagulación disponible para su hemofilia. Todos los tratamientos son seguros y eficaces.



Este tratamiento contiene:

- un vial de polvo
- un vial de disolvente (líquido)
- una jeringa
- y un dispositivo con cánulas para ayudarle a preparar la inyección

Para preparar este tratamiento para inyección, usted tiene que:

1. Conectar el vial de disolvente en una de las cánulas del dispositivo.
2. Luego conectar el vial de polvo en la otra cánula del dispositivo. El contenido de ambos viales se mezcla.
3. Girarlo entonces suavemente hasta que se haya disuelto todo el polvo.
4. Retirar el capuchón del dispositivo y acoplar una jeringa.
5. La solución reconstituida se transfiere a la jeringa.
6. Retirar la jeringa del dispositivo y acoplar una aguja para la inyección.

Si usted tuviera que utilizar este tratamiento, ¿en qué punto del termómetro lo situaría?

¿Qué probabilidades habría de que usted utilizara este tratamiento de manera habitual en lugar de solo cuando sea necesario?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

Si usted utiliza su tratamiento actual habitualmente cada semana, ¿qué probabilidades habría de que lo utilizara más a menudo con este dispositivo?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

### Escenario 2:

Imaginemos ahora que hay otro tratamiento coagulante disponible para su hemofilia. Este tratamiento funciona igual que los tratamientos de todos los demás escenarios. Todos los tratamientos son seguros y eficaces.

Este tratamiento contiene:

- un vial de polvo
- una jeringa precargada con disolvente (líquido)
- y un dispositivo con una cánula para ayudarle a preparar la inyección

Para preparar este tratamiento para su inyección, tiene que:

1. Conectar el vial de polvo a la cánula del dispositivo.
2. Conectar la jeringa precargada a la abertura del otro lado del dispositivo.
3. El disolvente (líquido) llena el vial de polvo. Girarlo entonces suavemente hasta que se haya disuelto todo el polvo.
4. La solución reconstituida se hace volver entonces a la jeringa.
5. Retirar la jeringa del dispositivo y acoplarle una aguja para la inyección.

Si tuviera que utilizar este tratamiento, ¿en qué punto del termómetro lo situaría?

¿Qué probabilidades habría de que usted utilizara este tratamiento de manera habitual en lugar de solo cuando sea necesario?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

Si usted utiliza su tratamiento actual habitualmente cada semana, ¿qué probabilidades habría de que lo utilizara más a menudo con este dispositivo?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

### Escenario 3.

Imaginemos ahora que hay otro tratamiento coagulante disponible para su hemofilia. Este tratamiento funciona igual que los de los escenarios previos. Todos los tratamientos son seguros y eficaces.

Este tratamiento contiene:

- un vial de polvo
- un vial de disolvente
- una jeringa
- y un dispositivo con dos cánulas para ayudarle a preparar la inyección

Para preparar este tratamiento para su inyección, usted tiene que:

1. Conectar el vial de disolvente (líquido) a una de las cánulas del dispositivo.
2. Conectar el vial de polvo a la otra cánula.
3. El disolvente (líquido) llena el vial de polvo. Usted tiene entonces que retirar el vial de disolvente vacío.
4. Girar suavemente el dispositivo hasta que se haya disuelto todo el polvo.
5. Acoplar una jeringa al orificio del dispositivo.

- 6. La solución reconstituida se introduce en la jeringa.
- 7. Retirar la jeringa del dispositivo y acoplarle una aguja para la inyección.

Si usted tuviera que utilizar este tratamiento, ¿en qué punto del termómetro lo situaría?

¿Qué probabilidades habría de que usted utilizara este tratamiento de manera habitual en lugar de solo cuando sea necesario?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

Si usted utiliza su tratamiento actual habitualmente cada semana, ¿qué probabilidades habría de que lo utilizara más a menudo con este dispositivo?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

**Escenario 4:**

Imaginemos ahora que hay otro tratamiento coagulante disponible para su hemofilia. Este tratamiento funciona igual que los de los escenarios previos. Todos los tratamientos son seguros y eficaces.

Este tratamiento contiene:

- un vial de polvo
- un vial de disolvente (líquido)
- una aguja de doble punta
- una jeringa
- y una aguja filtro

Para preparar este tratamiento para su inyección, usted tiene que:

1. Retirar el capuchón protector de un extremo de la aguja.
2. Insertar la aguja en el vial de disolvente (líquido).
3. Retirar el otro capuchón protector.
4. Insertar la aguja en el vial de polvo.
5. El vacío llevará el disolvente hacia el vial de polvo.
6. Retirar entonces el vial vacío y la aguja de doble punta.
7. Acoplar una aguja filtro a la jeringa.
8. Atravesar con la aguja el tapón del vial.
9. La solución se transfiere así al interior de la jeringa.
10. Retirar la aguja filtro y acoplar una aguja de inyección para la inyección.

¿Qué probabilidades habría de que usted utilizara este tratamiento de manera habitual en lugar de solo cuando sea necesario?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

Si usted utiliza su tratamiento actual habitualmente cada semana, ¿qué probabilidades habría de que lo utilizara más a menudo con este dispositivo?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

**Escenario 5:**

Finalmente, imaginemos ahora que hay otro tratamiento coagulante disponible para su hemofilia. Este tratamiento funciona igual que los de los demás escenarios. Todos los tratamientos son seguros y eficaces.

Este tratamiento contiene:

- una jeringa precargada con el polvo y el disolvente (líquido) en cámaras separadas en el interior de la jeringa.

Para preparar este tratamiento para su inyección, usted tiene que:

1. Retirar el sello de la parte superior de la jeringa y sustituirlo por un capuchón especial.
2. Presionar el émbolo de la jeringa hacia arriba de manera que se mezclen el polvo y el disolvente.
3. Girar la jeringa suavemente hasta que se haya disuelto todo el polvo.
4. La jeringa ya está lista para acoplarla a la aguja para su inyección.

Si usted tuviera que utilizar este tratamiento, ¿en qué punto del termómetro lo situaría?

¿Qué probabilidades habría de que usted utilizara este tratamiento de manera habitual en lugar de solo cuando sea necesario?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

Si usted utiliza su tratamiento actual habitualmente cada semana, ¿qué probabilidades habría de que lo utilizara más a menudo con este dispositivo?

<b>Muy improbable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Muy probable</b>
-----------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	---------------------

## CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN PRUEBA DE FUSENGO (SUBGRUPO SESIÓN PRUEBA)

El propósito de este cuestionario es recabar sus puntos de vista sobre el dispositivo de administración para el tratamiento con factor de coagulación que ha estado probando. Responda por favor a todas las preguntas.

### Pregunta 1: ¿Cuánto tiempo lleva preparar el dispositivo para la inyección?

Cada vez que pruebe el dispositivo, anote el tiempo que le lleva dejarlo listo para la inyección.

Número de prueba	Tiempo (segundos)
1 (prueba de práctica)	
2	
3	
4	
5	

*Para las preguntas siguientes, dé una calificación de 0 a 10 donde 0 es "Nada en absoluto" y 10 "Enormemente".*

1. ¿Hasta qué punto le resultó fácil preparar el tratamiento con factor de coagulación para la inyección utilizando este dispositivo?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente

2. ¿Hasta qué punto era fácil sostenerlo?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente

3. ¿Hasta qué punto era fácil empujar el émbolo de la jeringa?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente

4. ¿Hasta qué punto cree que será fácil almacenar los tratamientos con factor de coagulación utilizando este dispositivo?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente

5. ¿Hasta qué punto cree que será fácil deshacerse de los envases, las jeringas, las agujas y todo lo que viene con este dispositivo para el tratamiento con factor de coagulación después de haberlos utilizado?

Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente

6. ¿Podría dar una calificación global del dispositivo en una escala de 0 a 10 donde 0 es "Nada deseable" y 10 "Muy deseable"?

Nada deseable    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Muy deseable

7. Si su tratamiento con factor de coagulación viniera en un dispositivo como éste, ¿qué probabilidades habría de que usted utilizara ese tratamiento de manera habitual en lugar de solo cuando sea necesario?

Muy improbable    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Muy probable

8. Si usted utiliza su tratamiento con factor de coagulación actual de manera habitual, ¿qué probabilidades habría de que utilizara ese tratamiento más a menudo si viniera en un dispositivo como éste?

Muy improbable    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Muy probable

*Las siguientes preguntas se refieren a su tratamiento con factor de coagulación actual*

9. Por término medio, ¿cuánto tiempo le lleva preparar su tratamiento con factor de coagulación para la inyección cada vez que lo utiliza?  
 \_\_\_\_\_ minutos

*Pensando en su tratamiento con factor de coagulación actual, califique las siguientes preguntas de 0 a 10 donde 0 es "Nada en absoluto" y 10 es "Enormemente":*

10. ¿Hasta qué punto le resulta fácil preparar su tratamiento con factor de coagulación actual para la inyección?  
 Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente
- 
11. ¿Hasta qué punto es fácil sostenerlo?  
 Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente
- 
12. ¿Hasta qué punto es fácil empujar el émbolo en la jeringa?  
 Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente
- 
13. ¿Hasta qué punto es fácil almacenar su tratamiento con factor de coagulación?  
 Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente
- 
14. ¿Hasta qué punto es fácil deshacerse de los envases, las jeringas, las agujas y todo lo que viene con su tratamiento con factor de coagulación después de haberlos utilizado?  
 Nada en absoluto    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Enormemente
- 
15. ¿Podría dar una calificación global de su tratamiento con factor de coagulación actual en una escala de 0 a 10 donde 0 es "Nada deseable" y 10 es "Muy deseable"?  
 Nada deseable    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Muy deseable

*Comparando el dispositivo que acaba de probar con su tratamiento con factor de coagulación actual:*

16. ¿Qué sistema o dispositivo para preparar el tratamiento con factor de coagulación para la inyección prefiere usted?  
 El nuevo dispositivo  
 El sistema o dispositivo que utiliza con su tratamiento actual  
 No tiene preferencia
- 
17. ¿Cuáles son las razones de su preferencia?
- 

**¡Muchas gracias por dedicarnos su tiempo!**

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- Martín Lancharro P, de Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, Moure González JD.
- Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature.
- Farm Hosp. 2016;40(6):604-621.
- Martín Lancharro P, de Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, Moure González JD.
- Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente. Farm Hosp. 2016;40(6):604-621.



**REVISIÓN**

Artículo bilingüe inglés/castellano

## Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature

### Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente

Pablo Martín Lancharro<sup>1</sup>, Nuria de Castro-Acuña Iglesias<sup>2</sup>,  
Francisco-Javier González-Barcala<sup>3</sup> and José Domingo Moure González<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Occupational Risk Prevention Unit. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. <sup>2</sup>Central Department for Occupational Risk Prevention. Galician Health System. <sup>3</sup>Pulmonology Department. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Paediatrics Department. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Spain.

**Abstract**

**Objective:** Provide updated evidence and learn about the actions that must be implemented in order to prevent the occupational exposure to cytostatic drugs.

**Method:** A bibliographic search was carried out on the MEDLINE, COCHRANE PLUS and WEB OF SCIENCE databases, with the terms "surface contamination", "cytostatic drug", "drug preparation", "occupational exposure", "safe handling" and "closed-system transfer device", within the 2010-2015 period.

**Results:** Thirteen articles were selected for review. These articles are from hospitals in U.S.A., Canada, Japan, Australia, Spain, Portugal and Germany. In all of them, surface contamination by cytostatic agents was found in over 15 different surfaces, with concentrations ranging from 1.69 ng/cm<sup>2</sup> to 4-784 µg/cm<sup>2</sup>. The specific drugs were cyclophosphamide, ifosfamide, 5-fluorouracil, methotrexate, paclitaxel, cisplatin, gemcitabine, and docetaxel. Closed-system transfer devices can reduce the contamination in work surfaces significantly, but do not eliminate it.

**Conclusions:** Presence of contamination by cytostatic drugs was confirmed in many hospitals across all 5 continents. In all cases, contamination was found in the cabinet, on the floor in front of the cabinet, and in other places of the Hospital Phar-

**Resumen**

**Objetivo:** Disponer de la evidencia más actual y conocer las medidas a aplicar para evitar la exposición laboral a citostáticos.

**Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE, COCHRANE PLUS y WEB OF SCIENCE con los términos "surface contamination", "antineoplastic drug", "drug preparation", "occupational exposure", "safe handling" y "closed-system transfer device" para el periodo 2010-2015.

**Resultados:** Se seleccionaron 13 artículos para la revisión. Estos artículos corresponden a hospitales de USA, Canadá, Japón, Australia, España, Portugal y Alemania. En todos ellos se ha encontrado contaminación por fármacos citostáticos en más de 15 superficies distintas con concentraciones que van desde los 1,69 ng/cm<sup>2</sup> hasta 4,784 µg/cm<sup>2</sup>. Los fármacos determinados han sido ciclofosfamida, ifosfamida, 5-fluorouracilo, metotrexato, paclitaxel, cisplatino, gemcitabina y docetaxel. El sistema cerrado reduce la contaminación de las superficies de trabajo significativamente, pero no la elimina.

**Conclusiones:** Se verifica la presencia de contaminación por fármacos citostáticos en numerosos hospitales de los 5 continentes. En todos los casos se ha encontrado contaminación en la cabina, en el suelo frente a la cabina y en otros lugares de la farmacia. El fármaco más frecuentemente encontrado es la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo.martin.lancharro@sergas.es (Pablo Martín Lancharro).

Recibido el 12 de abril de 2016; aceptado el 8 de agosto de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.9103



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.

macy. The drug most frequently found was cyclophosphamide. The most effective action used to reduce contamination was the closed-system transfer devices (CSTDs).

#### KEYWORDS

Cytostatic drugs; Surface contamination; Occupational exposure; Safe handling.

Farm Hosp. 2016;40(6):604-621

## Introduction

Cytostatic drugs are cytotoxic substances designed and used to cause cell dysfunction, thus inhibiting cancer cell growth through the alteration of their metabolism and by blocking cell division and reproduction. This damage is not selective for tumour cells, but it affects all cells in the body, causing adverse toxic effects that are mostly hematopoietic, renal, liver, digestive and dermal.

Their use started in the 50s decade, after observing aplastic anemia cases in soldiers exposed to mustard gas during Second World War, which led to the use of nitrogen mustards for Hodgkin's disease treatment<sup>1</sup>.

The International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified many of these drugs as carcinogenic, mutagenic and/or toxic for reproduction. In Monographs 26<sup>2</sup> and 76<sup>3</sup>, both available at the IARC website, there is a list of the cytostatic agents included and their classification, shown here in table 1.

Currently, eleven drugs and certain combination therapies are included in Group 1 (azathioprine, busulfan, cyclophosphamide, chlorambucil, chlornaphazine, diethylstilbestrol, melphalan, semustine, tamoxifen, thiotepe, treosulfan, and MOPP), twelve drugs are included in Group 2A (adriamycin, azacitidine, carmustine, cyclosporine, cisplatin, chlorozotocin, etoposide, lomustine, mechlorethamine, procarbazine, teniposide, and testosterone), and eleven drugs are included in Group 2B.

In 1979, the first publication about occupational exposure to cytostatic agents and its association with health risks appeared in the study by Falck *et al.*<sup>4</sup>. In this study, through Ames test, the mutagen activity was analyzed in the urine of nurses who prepared and administered cytos-

cicfosfamida. El sistema empleado más eficaz para reducir la contaminación es el uso de dispositivos cerrados de transferencia (CSTD-closed system transfer device).

#### PALABRAS CLAVE

Fármacos citostáticos; Contaminación superficial; Exposición laboral; Manipulación segura.

Farm Hosp. 2016;40(6):604-621

tatic agents without protection measures. The existence of risks for health was demonstrated in cases of chronic exposure to some of these drugs in small amounts.

Subsequent studies have shown the likelihood of damage for workers exposed to cytostatic agents, with impact on pregnancy<sup>5,6,7,8,9,10</sup> (miscarriages, birth defects), chronic effects<sup>11,12</sup> and acute effects<sup>13,14,15,16</sup>.

Based on occupational exposure, different authors studied the potential association with oncogenic effects<sup>17,18,19,20,21</sup>. Though the relationship between prolonged exposure at low levels (the case of occupational activity) and oncogenic effect has not been clearly established, it is considered a potential factor of risk, and therefore all measures available should be implemented in order to minimize the risk of exposure.

Those workers who come into contact with cytostatic agents could be exposed to a risk for their health. This exposure could occur at any point during the drug cycle, from its manufacturing and distribution to its preparation, administration, and waste disposal. Therefore, the workers exposed could be both from the pharmaceutical industry and healthcare staff (physicians, pharmacists, nursing staff, healthcare technicians, and hospital attendants) in charge of preparation, administration, transportation, and waste disposal.

The concern around cytostatic handling has led different countries and organizations to prepare Guidelines for their correct handling. Table 2 shows some of the significant and recent Guidelines<sup>22-40</sup> that have been published.

One way of exposure to cytostatic agents could be through workplace contamination. Therefore, it is very important to determine the presence of cytostatic substances in work surfaces and, most of all, to be aware of the potential measures that should be implemented in order to eliminate or reduce said contamination.

The objective of this bibliographic review is to provide the most updated evidence about exposure to cytostatic agents in the work setting, and to learn about the potential preventive measures that can be implemented to prevent occupational exposure to cytostatic agents.

## Material and methods

A bibliographic review was conducted using as information sources the following databases: MEDLINE, COCHRANE PLUS and WEB OF SCIENCE.

**Table 1.** Classification of carcinogenic substances according to the IARC

Group	Definition
1	The agent is carcinogenic to humans.
2A	The agent is probably carcinogenic to humans.
2B	The agent is possibly carcinogenic to humans.
3	The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans.
4	The agent is probably not carcinogenic to humans.

**Table 2.** Guidelines for safe handling of cytostatic drugs, in alphabetical order

Title	Author/s
American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards <sup>22</sup>	Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, LeFebvre KB, Cummings C, Galioto M, Bonelli KR and McCorkle MR
ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs <sup>23</sup>	American Society of Health-System Pharmacists
Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel <sup>24</sup>	Alexander M <i>et al.</i>
Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice <sup>25</sup>	Brown KA, Esper P, Kelleher LO, O'Neill JEB, Polovich M and White JM
Controlling occupational exposure to hazardous drugs <sup>26</sup>	OSHA
Guidelines for the Safe handling of Cytotoxic drugs And related waste <sup>27</sup>	Occupational Safety and Health Service. Department of Labour. Wellington. New Zealand
Guidelines for the safe handling of hazardous drugs: consensus recommendations <sup>28</sup>	Chaffee BW, Armistead JA, Benjamin BE, Cotugno MC, Forrey RA, Hintzen BL, Pfeiffenberger T and Stevenson JG
Improving Patient and Worker Safety: Opportunities for Synergy, Collaboration and Innovation <sup>29</sup>	TheJointCommission
ISOPP Standards of Practice <sup>30</sup>	ISOPP
Medicamentos citostaticos <sup>31</sup>	Gamundi MC <i>et al.</i>
Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings <sup>32</sup>	NIOSH
Safe handling and administration of antineoplastic chemotherapy <sup>33</sup>	Eisenberg, S
Safe handling of cytotoxic drugs <sup>34</sup>	HSE (Health and Safety Executive)-UK
Safe handling of hazardous chemotherapy drugs in limited-resource settings <sup>35</sup>	PAHO/WHO
Safe handling of hazardous drugs <sup>36</sup>	Polovich M, Bolton DL, Eisenberg S, Glynn-Tucker EM, Howard-Ruben J, McDiarmid MA, Power LA and Smith CA
Safe handling of hazardous drugs: reviewing standards for worker protection <sup>37,38</sup>	Power LA and Polovich M
Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel <sup>39</sup>	Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, Patel RA, Schwartz R, Tames MJ, Terkola R, Vadnais B, Wright D and Meier K
Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics <sup>40</sup>	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners

The period of study was established as the past 5 years.

The search was conducted based on the following key words: surface contamination, cytostatic drug, hazardous drug, drug preparation, occupational exposure, safe handling, closed-system transfer device. Afterwards, a combination of these key words was also used (for example: surface contamination AND hazardous drug, safe handling AND cytostatic, surface contamination AND cytostatic) in the different databases, defining the search according to the following criteria:

#### Inclusion Criteria

1. Studies describing the association between cytostatic handling and occupational exposure.
2. Human.
3. Publication date: Between 2010 and 2015.
4. Articles published in English and in Spanish.

#### Exclusion Criteria

1. Redundant articles.
2. Not original or reviews (for example: letters to the editor, editorials).

Ninety-one (91) articles were collected; duplicates or redundant articles were eliminated, and a relevance analysis was conducted by reviewing the article titles and abstracts, leading to a final selection of 13 articles, which are the basis for this study.

#### Results

Table 3 shows the main characteristics of the 13 articles that form the study, such as: authors, title, year, aspect studied, and main outcomes of the study.

**Table 3.** Summary of the articles included in the review

Authors	Title	Year	Aspects studied	Outcomes
Sessink PJ, Trahan J, Coyne JW	Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device	2013	Superficial contamination	Contamination in all the surfaces studied. 86% reduction in contamination levels by cyclophosphamide with the use of the closed system.
Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG	Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device	2010	Superficial contamination	Superficial contamination by cyclophosphamide, ifosfamide, and 5-fluorouracil. Statistically significant reduction in the contamination levels with the use of the closed system.
Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussi�eres JF	Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study	2014	Superficial contamination	Superficial contamination in 47% of cases by cyclophosphamide, 18% by ifosfamide and 3% by methotrexate.
Merger D, Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussi�eres JF	Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals	2014	Superficial contamination	Superficial contamination in 40% of cases by cyclophosphamide, in 18% by ifosfamide and 5% by methotrexate.
Bussi�eres JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M	Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals	2012	Superficial contamination	Superficial contamination in 52% of cases by cyclophosphamide, 20% by ifosfamide, and 3% by methotrexate.
Gonz�alez Álvarez A, López-Montenegro Soria M.A., Albert Mar� A., Martínez Gómez M.A., Porta Oltra B., Jiménez Torres N.V	Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario	2012	Superficial contamination	Contamination of surfaces by 5-fluorouracil, gemcitabine and cyclophosphamide in the 90 percentile of the superficial concentration. The same outcome for the 75 percentile, with the exception of one surface with cyclophosphamide.
Viegas S, P�dua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M	Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals	2014	Superficial contamination	Superficial contamination in 72.8% of cases with one or various drugs.
Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M	Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital	2013	Superficial contamination Biological monitoring	Presence of cytostatics in surfaces and urine. Reduction in contamination at the introduction of a closed system.
Sugjura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T	Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide	2011	Superficial contamination Biological monitoring	Presence of cytostatics in surfaces (93.75%) and urine (17.7%).
Siderov J, Kirsas S, McLaughlan R	Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device	2010	Superficial contamination	Contamination in all surfaces studied. Reduction in contamination with a closed system, by 24% at 5 months and 68% at 12 months.
Hon C-Y, Barzan C, Astrakianakis G	Identification of Knowledge Gaps Regarding Healthcare Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: Review of Literature, North America versus Europe	2014	Literature review	Superficial contamination studies on 50 of the 71 articles selected for review.
Kopp B, Schierl R, Nowak D	Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings	2012	Superficial contamination	Superficial contamination in 60.9% of cases by one or various drugs.
Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassouf N	Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation	2015	Superficial contamination Biological monitoring	Superficial contamination inside the cabinet, vials, bags and gloves. Negative samples for urine.



The main outcomes of each article selected are described below; articles have been grouped by geographical area.

**Sessink PJ *et al.*<sup>41</sup>** (2013) published a study where they measured superficial contamination by cyclophosphamide in 30 Hospital Pharmacies in the United States from 2004 to 2010, and compared the outcomes when using standard techniques for cytostatic preparation (use of Class II biological safety cabinets, gloves, disposable lab coats, negative pressure techniques with vent filters) vs. the use of a closed system (PhaSeal®). Samples were taken from the inner surfaces of the biological safety cabinet, and floors and tables in the preparation room.

Among their outcomes, they found contamination in all the surfaces studied, both when using standard techniques and when the closed system was used. There was an 86% reduction in the levels of contamination with cyclophosphamide with the use of the closed system, compared with the standard preparation techniques (a mean difference from 0.22 to 0.03 ng/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ).

Previously, **Sessink PJ *et al.*<sup>42</sup>** (2010) published the outcomes of another study with a similar design, measuring superficial contamination in 22 Hospital Pharmacies in the United States (from 2000 to 2005), caused by cyclophosphamide, ifosfamide and 5-fluorouracil. Initially, samples were taken from all surfaces, with workers using standard techniques. Afterwards, a closed system (PhaSeal®) was introduced for cytostatic preparation, and some months afterwards, samples were taken from the same surfaces again.

The results showed that 78%, 54% and 33% of samples tested positive for cyclophosphamide, ifosfamide and 5-fluorouracil. Subsequently, 68%, 45% and 20% of samples tested positive again for the same drugs. Once again, a statistically significant reduction was obtained in the concentrations of cyclophosphamide ( $p < 0.001$ ), ifosfamide ( $p < 0.001$ ) and 5-fluorouracil ( $p < 0.01$ ), of 95%, 90% and 65% respectively.

There is a series of studies in Canada about contamination, involving an important number of hospitals. The first of these studies was the one by **Bussi eres *et al.*<sup>43</sup>** (2012), including 25 hospitals out of the 68 hospitals that had been invited to participate. The same 12 zones and the same drugs were determined, and 147 pharmacy samples were obtained in total from the 25 hospitals, as well as 112 samples from the patient care areas of 24 hospitals. The outcomes showed 52% positive samples for cyclophosphamide, 20% for ifosfamide, and 3% for methotrexate. This first study was the one that suggested conducting periodical measurements in order to ensure an adequate practice that reduced the exposure to cytostatic agents.

The most recent is the study by **Berruyer M *et al.*<sup>44</sup>** (2014), which studied contamination in 36 hospitals, determining 6 pharmacy areas and 6 patient care areas. The drugs studied were cyclophosphamide, ifosfamide

and methotrexate. There was an analysis of 422 samples; 47% of these samples tested positive for cyclophosphamide, 18% for ifosfamide, and 3% for methotrexate.

The study by **Merger D *et al.*<sup>45</sup>** (2014) involved 33 hospitals in Canada. Samples were taken from the same 12 areas (6 from the pharmacy and 6 from patient care areas), and with the same drugs, during 2012. In this case, 363 samples were analyzed, with positive results in 40% of cases for cyclophosphamide, 18% for ifosfamide, and 5% for methotrexate.

In these studies conducted in Canada, no closed systems were used for preparation or administration, and the contamination outcomes in both settings showed higher percentages for preparation. In all cases, the Heads of Pharmacy in hospitals with at least 50 beds were contacted and invited to participate in the study, and there was an increasingly higher level of participation, applying the same methodology.

In Spain, **Gonz alez Álvarez A *et al.*<sup>46</sup>** (2012) measured the contamination by 5-fluorouracil, gemcitabine and cyclophosphamide in the surfaces of the biological safety cabinet, the table for treatment preparation in the waiting room, and the table in the administration ward at Day Hospital, by taking 30 samples from each surface. The outcomes showed higher concentrations in the biological safety cabinet, and the drug with the highest concentration was gemcitabine, even though less preparations were conducted per day (1.75) vs. 5-fluorouracil (6.5). The lowest concentrations were found at the table in the administration ward at Day Hospital.

In Portugal, **Viegas S *et al.*<sup>47</sup>** (2014) analyzed the superficial concentration in 2 hospitals during 2013; for this aim, there was a selection of 5 places associated with preparation and 5 places of administration, and 327 samples were taken, in order to analyze the presence of cyclophosphamide (CP), 5-fluorouracil (5FU) and paclitaxel (PTX). Both hospitals used standard preparation techniques in Class II biological safety cabinets, and personal protection equipment. The outcomes showed that 37% of samples exceeded the limit of quantification, and tested positive for one or more drugs. An additional 35.8% tested positive for one or more drugs, exceeding the limit of detection (LOD) but not the limit of quantification (LOD CP=0.10 µg/cm<sup>2</sup>; 5FU= 3.30 ng/cm<sup>2</sup> and PTX= 0.167 ng/cm<sup>2</sup>). It was observed that in the two hospitals, the highest levels of concentration appeared in administration settings, because preparation is highly controlled by the Portuguese Health Authorities.

**Kopp B *et al.*<sup>48</sup>** (2012) initially sent questionnaires to 137 Day Hospitals in Germany; 39 of these were public and 98 were private. Answers were received from 96 Day Hospitals. From these, only 28 were interested in participating in a test of surface samples in order to detect the presence of 5-fluorouracil, cisplatin, gemcitabine, cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, docetaxel and paclitaxel. A 60.9% of samples tested po-

sitive (153 for 5-fluorouracil, 172 for cisplatin and 73 for the rest of drugs); the drugs most frequently found were 5-fluorouracil (93.5%) and cisplatin (88.4%), and the least frequent were methotrexate (6.8%) and ifosfamide (26%). No association was found between the amount of drug handled and the level of contamination; but they observed that certain work practices, such as the use of multi-channel closed systems for infusion, and administration systems purged and connected in the Pharmacy Unit, led to a lower number of positive samples.

**Miyake T et al.**<sup>49</sup> (2013) conducted a study at the Ise Red Cross Hospital in Japan, in order to assess the impact on superficial contamination and occupational exposure of using a closed system (PhaSeal®) for cytostatic preparation. For this aim, they selected 6 places to take samples in the preparation area, and they took 24-hour urine samples from 4 pharmacists. The outcomes showed that 4 out of the 6 surfaces tested positive for cyclophosphamide before the introduction of the closed system, and 7 months after implementing it, only 1 of the 6 surfaces tested positive. Regarding urine, 34 samples were taken, and 26 tested positive for cyclophosphamide (77.9% of samples) before using the closed system; again, 31 samples were taken after 7 months, and only 2 tested positive (6.3% of cases).

**Sugiura S et al.**<sup>50</sup> (2011) evaluated the presence of cyclophosphamide at the University Hospital in Nagoya, also in Japan, in 2 departments, Paediatric Haematology and Oncology, which had a biological safety cabinet; and in Haematology and Oncology for adults, which did not have a biological safety cabinet. Surface and urine samples were taken; all superficial samples but one tested positive for cyclophosphamide (93.75% of cases), and concentrations were higher in the department without a biological safety cabinet. In the case of urine samples, only 11 out of 62 samples tested positive (17.7% of cases). The values obtained were higher for those workers that administered than for those who prepared, probably due to the fact that no gloves were used for administration, thus favouring dermal absorption.

**Siderov J et al.**<sup>51</sup> (2010) studied superficial contamination by cyclophosphamide in 2 public hospitals in Australia. Twelve (12) places were selected for taking samples in the preparation area, and this was conducted before the introduction of the closed system (PhaSeal®), as well as at 5 months and 12 months after its introduction; however, one of the hospitals withdrew from the study after the first five months. The outcomes showed that at 5 months the contamination by cyclophosphamide was reduced in 24% (from 82.28 to 62.55 ng/cm<sup>2</sup>), and at 12 months, the reduction was of 68% (80.65 to 25.98 ng/cm<sup>2</sup>).

The article by **Hon C-Y et al.**<sup>52</sup> (2014) conducted a comparative literature review for Europe and North America during the 2004-2012 period. They selected 71 articles in total, with 55 for Europe and 16 for Nor-

th America; "superficial contamination" was the most frequent term, appearing in 50 of the 71 articles. The authors stated that the majority of the outcomes of European articles could not be extrapolated to North America, due to the different regulations and work practices. They also reached the conclusion that there is a lack of publications in North America studying the occupational exposure to cytostatic agents in biologic samples.

Considering the new technological developments, **Sessink PJ et al.**<sup>53</sup> (2015) measured contamination when medication was prepared in bags through a robotic system (CytoCare) by sampling cyclophosphamide; contamination was found inside the robot before and after preparation. Specifically, contamination was found in the reconstituted vials and in the bags after preparation (but not before preparation), as well as in the connections. There was also contamination in the gloves used for preparation and cleaning. On the contrary, no contamination was found in the vials with powder, the environmental samples, and the urine of the staff.

## Discussion

Studies before 2010 showed the presence of contamination in different surfaces from the areas of cytostatic preparation and administration. In 1992, Sessink et al.<sup>54</sup> had already published an article about the presence of cytostatics in work surfaces and staff urine when measuring the presence of various drugs (4 in total). Many more studies have been published since then, taking measurements in hospital pharmacies and administration areas in all continents, and the vast majority have indicated the existence of different types of contamination.

The more recent studies continue demonstrating the presence of different drugs both in surfaces and in the urine and those handling them. Our analysis suggests that, regardless of the numerous guidelines edited in many countries, and the more or less general use of protection measures, there is still an external release of cytostatic substances when these are reconstituted, prepared and administered in many Hospital Pharmacies, onco-haematological hospitalization wards, and Day Hospitals in many hospitals throughout the 5 continents.

Regarding the surfaces tested, we should highlight that Sessink<sup>41,42</sup>, in their 2 studies, took samples from the cabinet surfaces and profiles, the floor in front of the cabinet, and the counter where medication is placed. Berruyer<sup>44</sup>, Merger<sup>45</sup> and Bussi eres<sup>43</sup> increased the number of surfaces to be sampled, including the counter for delivery reception, the shelves for drug storage, the inner front grille of the hood, the floor in front of the cabinet, the counter where medication is placed, and the tray used for transporting the drug to the administration area. Besides, they included 6 surfaces in the administration areas, such as the storage shelves, the counter where saline bags are purged, the arm of the administra-

tion armchair, bedside tables in patient rooms, the drug reception table, and the exterior of administration bags or syringes.

González Álvarez *et al.*<sup>46</sup> measured the surfaces in the biological safety cabinet, the treatment preparation table in the waiting room, and the table at the administration ward in the Day Hospital. Viegas<sup>47</sup> selected 4 preparation areas for sampling: door handles and shelves in the service area; countertops, trays and handles in the clean room; countertops and trays in the waiting room, and shelves and knobs of the storage cupboard. Samples were also taken from countertops, infusion pumps, and the reception counter in the administration areas. Though Kopp<sup>48</sup> provides a less accurate description of the places from which samples were taken, there is a reference to selecting the settings so that the whole work circuit was represented, from drug unpacking, preparation and administration, to waste disposal. It is explained that samples were taken from the floor of the rooms, therapy wards, and toilets. Besides, samples were taken from those work areas where drugs are received and verified, and where the system is purged. It is worth highlighting that samples were taken from IV poles, infusion pumps, treatment chair armrests, and the lids of waste containers.

Siderov<sup>51</sup> defined 12 preparation settings in the Oncology Pharmacy, where samples were taken from: the cabinet workspace, the HEPA filter grille, the front grille, around the cabinet air collector, under the work area, the floor in front of the cabin, the floor of the clean room closer to the waiting room, in the middle of the waiting room, verification areas, mixing device, and preparation and storage trays. In this study, samples were also taken from vials.

Reviewed as a whole, these studies show the important variety of settings and materials where contamination has been looked for and found, both in preparation and in administration.

There are a much lower number of studies testing for the presence of cytostatic substances in urine, if compared with those where samples were taken from surfaces. Only the studies by Miyake<sup>49</sup>, Sugiura<sup>50</sup> and Sessink<sup>53</sup>, the latter with a robotic system, tested the presence of cyclophosphamide in urine, which was positive in the two Japanese studies, and negative with the robotic system. This could be due to the joint action of using a double pair of gloves and lab coat, together with less handling of the drug, because this was conducted by the robot. It is important to point out that, from the perspective of legal consequences, the presence of contamination in surfaces implies the likelihood of drug exposure for the staff member, while the presence in urine implies that the staff member came into contact with the drug, metabolized it and finally excreted it.

Regarding the drugs determined by sampling, the most usual was cyclophosphamide, because it appears in all articles studied. Besides cyclophosphamide, other

drugs determined were ifosfamide<sup>42,43,44,45,51</sup>, 5-fluorouracil<sup>42,46,51</sup>, methotrexate<sup>43,44,45,51</sup>, paclitaxel<sup>46,51</sup>, cisplatin<sup>51</sup>, gemcitabine<sup>46</sup> and docetaxel<sup>51</sup>. The systems used for sampling were those described by Schamus *et al.*<sup>55</sup> and by Larson *et al.*<sup>56</sup>, as well as the Cyto Wipe Kit (Exposure Control Sweden AB, Bohus-Björkö, Sweden), which was the most frequently used, but with a lower variety of drugs. The advantage of this system is that all materials are included in a kit, and cold samples can be sent to a predetermined lab.

In the majority of the studies, except for González Álvarez *et al.*<sup>46</sup>, the dosing used or the doses handled were not defined, or the volume of work conducted. This means that no conclusions can be made when testing the concentrations observed in different studies. Only as an example: if we observe the most frequent drug (cyclophosphamide), we find the highest values inside the cabinets (3.86 ng/cm<sup>2</sup> in Sessink<sup>41</sup>) and outside the cabinets (60.5 ng/cm<sup>2</sup> and 7.18 ng/cm<sup>2</sup> in administration counters in Viegas<sup>47</sup> and Sugiura<sup>50</sup> respectively). The robotic system also showed significant levels of contamination in vials and preparation bags (4.78 µg/cm<sup>2</sup> and 1.1 µg/cm<sup>2</sup> respectively).

When analyzing the proportion of samples that tested positive for superficial contamination, it is observed that there were very high proportions for the majority of the drugs studied, such as cyclophosphamide (93.75%, 78% and 52%), 5-fluorouracil (93.5% and 33%), ifosfamide (54%, 26% and 20%) or cisplatin (88.4%). These proportions demonstrated that the work procedures used in the different hospitals studied around the world led to contamination by different drugs of the places where these were handled, both in the Pharmacy and in the administration areas, with the risk entailed for the health of the staff and even for those people accompanying patients.

Some of the articles reviewed<sup>41,42,49,51</sup> valued the use of closed systems to reduce the contamination in surfaces and/or biological fluids of handlers. Both articles by Sessink in American hospitals, excluding his article about robots, showed a reduction in contamination. In 2010, the reduction obtained was of 95%, 90% and 65% for cyclophosphamide, ifosfamide and 5-fluorouracil, respectively, while in 2013 the reduction in contamination levels was of 86% for cyclophosphamide, after 6 months of using the closed system. The article by Miyake achieved a 91.9% reduction in the number of positive results in the urine samples of staff members exposed to cyclophosphamide, after 7 months of using closed systems. The outcomes of the study by Siderov showed a 24% reduction at 5 months, and a 68% reduction at 12 months for cyclophosphamide. In the study by Kopp, no reduction percentage was established, but a correlation was estimated between the use of closed systems and the reduction in superficial contamination ( $p=0.01$ ). These outcomes allow to claim that the closed system

reduced significantly, but did not eliminate completely, the contamination in work surfaces.

In the year 2000, the NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) created a team to review the studies on hazardous drugs. This study resulted in the document from 2004: "Alert: Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings"<sup>57</sup>, where a closed system was defined for the first time. This definition was subsequently modified, and the term CSTD (closed system drug transfer device) was created to define a system of drug transfer that prevents mechanically the entry of contaminants inside the system, and the leak of hazardous drugs or vapour concentrations outside the system. This definition was adopted by the ISOPP<sup>51</sup>, establishing the division between microbiological contamination and chemical contamination.

The interpretation of this definition has created a discussion about what is understood by closed system<sup>58</sup>. Fortunately, the FDA (U.S. Food and Drug Administration) established in 2012 a new category for CSTDs under the ONB code<sup>59</sup>, defining it as: reconstitution and transfer of cytostatic and other hazardous drugs in the healthcare setting, indicated to reduce the exposure of healthcare staff to chemotherapeutic agents in the healthcare setting. This new ONB code provides an additional specification about closed systems in terms of staff protection.

As a conclusion, we can say that in the most recent literature it has been observed that there is superficial contamination in different settings and by different cytostatic drugs. There are a lower number of studies where the presence of cytostatics has also been detected in the urine of handlers. This contamination has been verified in many hospitals from different countries and in different continents, including Spain; this shows the globalization of the problem.

Work setting contamination appears in numerous and different places, both in preparation and in administration; it is usually higher during preparation. In all the cases studied, contamination has been found in the cabinet, in the floor in front of the cabinet, in different tables where drugs are temporarily placed, in the waiting room, and in the storage areas. Different drugs have also been studied, with cyclophosphamide being the most frequent.

The introduction of a closed system drug transfer device (CSTD)<sup>41,42,49,51</sup> reduced the levels of contamination up to a 95%; these reduction rates increased as the closed systems were used over a longer time.

There is no conflict of interests by the authors (captured in the Coi-Disclosure documents).

## Bibliography

- Goodman LS, Wintrobe MM, et al. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc.* 1946 Sep 21;132:126-32.
- International Agency for Research on Cancer. Improving Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 26, Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents [monografía en Internet]. Lyon: IARC Press; 1981 [citado 09-04-2015]. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono26.pdf>.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans: Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents, Vol. 76 [monografía en Internet]. Lyon;2000 [citado 09-04-2015]. Disponible en <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/mono76.pdf>.
- Falck, K., Grohn, P., Sorsa, M., Vainio, H., Heinonen, E., Holsti, L.R., 1979. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979 Jun 9;1(8128):1250-1.
- Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E and Zanke B. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm practice.* 2005; 11:69-78.
- Bouyer J, Saurel-Cubizolles M-J, Grenier C, Aussel L and Job-Spira N. Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. *Scand J Work Environ Health.* 1998; 24:98-103.
- Hoffman DM. Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents: a review of the literature. *Hosp Pharm.*1986; 21: 930-932.
- McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, Nolin AD and Robert D. Congenital defects and work in pregnancy. *Br J Ind Med.* 1988;45:581-588.
- Peelen S, Roeleveld N, Heederik D, Krombout H and de Kort W. Toxic effects on reproduction in hospital personnel. 1999; Dutch Ministry of Social Affairs and Employment..
- Valanis B, Vollmer W, Labuhn K and Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997; 39:574-580.
- Lassila O, Toivanen A and Nordman E. Immune function in nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1980; 2:482.
- Sessink PJM, Verplanke AJW, Herber RFM and Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997; 69:215-218.
- McDiarmid M and Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988; 30:984-987.
- Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT and Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs.* 1993; 16:288-295.
- Jochimsen PR, Corder MP, Lachenbruch AP and Spaight ME. Preparation and administration of chemotherapy: Haematological consequences for hospital-based nurses. *Med Toxicol.* 1988; 3:59-63.
- Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT and Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50:455-462.
- Blair A, Zheng T, Linos A, Stewart PA, Zhang YW and Cantor KP. Occupation and leukemia: A population-based case-control study in Iowa and Minnesota. *Am J Ind Med.* 2001; 40: 3-14.
- Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Wintherik H and Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Brit J Ind Med.* 1992;49:855-861.
- Sessink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ and Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Inter Arch Occup Environ Health.* 1993; 67:317-323.
- Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T and Rafnsson V. Occupational risk factors for breast cancer among nurses. *Int J Occup Environ Health.*1997; 3: 254-258.
- Hansen, J and Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health.* 1994; 20:22-26.

22. Jacobson JO *et al.* American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *Oncol Nurs Forum.* 2009 Nov;36(6):651-8.
23. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs: *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63:1172-1193.
24. Alexander M *et al.* Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. *Intern Med J.* 2014; (Epub ahead of print) DOI: 10.1111/imj.12564.
25. Brown KA, Esper P, Kelleher LO, O'Neill JEB, Polovich M and White JM (eds.) 2001. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice.* Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.
26. OSHA [1999]. OSHA technical manual, TED 1-0.1<sup>5</sup>A, Sec VI, Cap II: Controlling occupational exposure to hazardous drug. [citado 15-04-2015].
27. Occupational Safety and Health Service. Department of Labour. Guidelines for the safe handling of cytotoxic drugs and related waste. Wellington. New Zealand Publisher: The Service. 1997
28. Chaffee BW, Armistead JA, Benjamin BE, Cotugno MC, Forrey RA, Hintzen BL, Pfeifferberger T and Stevenson JG. Guidelines for the safe handling of hazardous drugs: consensus recommendations. *Am J Health-Syst Pharm.* 2010; 67:1545-1546.
29. The Joint Commission. *Improving Patient and Worker Safety: Opportunities for Synergy, Collaboration and Innovation.* The Joint Commission Monograph. Oakbrook Terrace, IL: The Joint Commission, 2012 Nov; :1-162.
30. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. *Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics.* *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13:1-81.
31. Gamundi MC, coord. *Medicamentos Citostáticos.* 3<sup>a</sup> edición. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2003.
32. NIOSH. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings [citado 15-04-2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/>
33. Eisenberg, S. Safe handling and administration of antineoplastic chemotherapy. *J Infus Nurs.* 2009; 32:23-32.
34. Health and Safety Executive. Safe handling of cytotoxic drugs in the workplace [citado 15-04-2015]. Disponible en: <http://www.hse.gov.uk/healthservices/safe-use-cytotoxic-drugs.htm>
35. PAHO/WHO. *Safe handling of hazardous chemotherapy drugs in limited-resource settings:* Washington, DC: PAHO 2013.
36. Oncology Nursing Society. *Safe handling of hazardous drugs.* En: Polovich M, editor. 2<sup>nd</sup> ed. *Oncol Nurs Soc.* 2011.
37. Power LA and Polovich M. Safe handling of hazardous drugs: reviewing standards for worker protection. *Pharm Practice News.* March 2012; 1-12.
38. Power LA and Polovich M. Safe handling of hazardous drugs: reviewing standards for worker protection. *Pharm Pract News (special edition).* 2012; 31-42.
39. Goodin S *et al.* Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Prac.* 2011; 7:7-12.
40. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. *Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics.* *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13:1-81.
41. Sessink PJ, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination with Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013 Mar;48(3):204-12.
42. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Mar;17(1):39-48.
43. Bussi eres JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm.* 2012 Nov;65(6):428-35.
44. Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussi eres JF. Multi-center study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12(2):87-94.
45. Merger D, Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussi eres JF. Multi-center study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014 Apr;87(3):307-13.
46. Gonz alez Álvarez A, López-Montenegro Soria M.A., Albert Mar  A., Martínez Gómez M.A., Porta Oltra B., Jiménez Torres N.V. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farmacia Hospitalaria.* 2012 Sept-Oct; 36(5):368-373.
47. Viegas S, P dua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014 Nov;186(11):7807-18.
48. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 Jan;86(1):47-55.
49. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springer-Plus.* 2013;2:273.
50. Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Mar;17(1):14-9.
51. Siderov J, Kirsas S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2010 Mar;16(1):19-25.
52. Hon C-Y, Barzan C, Astrakianakis G. Identification of Knowledge Gaps Regarding Healthcare Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: Review of Literature, North America versus Europe. *Safety and Health at Work.* 2014;5(4):169-174.
53. Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract.* 2015 Apr;21(2):118-27.
54. Sessink PJ, Boer KA, Scheffals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1992; 64(2):105-112.
55. Schmaus G, Schierl R, Funck S (2002) Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm* 59(10): 956-961.
56. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK (2002) Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 59(3):270-277.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Sept 2004. DHHS (NIOSH) publication no. 2004-165.
58. Nygren O, Olofsson E, Johannson L. NIOSH Definition of Closed-System Drug-Transfer Devices. *Annals of Occupational Hygiene.* 2009;53(5):549
59. U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring [citado 15-04-2015]. FDA Office of Device Evaluation. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpd/classification.cfm?ID=ONB>.

Con este artículo se pretende actualizar el nivel de evidencia existente relativo a la presencia de contaminación por fármacos citostáticos en el ámbito hospitalario en general y en la farmacia hospitalaria en particular, lo cual se asocia con un riesgo para la salud de los trabajadores relacionados. Al mismo tiempo se pretende determinar cuáles son las medidas más eficaces que reducen esta contaminación.

Este artículo es un texto original y no se encuentra en proceso de evaluación por otra revista, no se trata de publicación redundante, y no existe ningún tipo de conflicto de intereses ni de de relación económica por parte de ninguno de sus autores.

Se cede a la revista FARMACIA HOSPITALARIA de los derechos exclusivos para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados en papel, electrónicos o multimedia e incluir el artículo en índices nacionales e internacionales o bases de datos.

## Introducción

Los fármacos citostáticos son sustancias citotóxicas diseñadas y utilizadas para causar disfunción celular, inhibiendo el crecimiento de las células cancerosas mediante la alteración del metabolismo y el bloqueo de la división y la reproducción celular. Este daño no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta a todas las células del organismo, resultando efectos tóxicos adversos principalmente hematopoyéticos, renales, hepáticos, digestivos y dérmicos.

Su uso se inició en la década de los 50 tras la observación de aplasias medulares en militares expuestos a gas mostaza durante la segunda guerra mundial, lo que propició la utilización de mostazas nitrogenadas en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin<sup>1</sup>.

La International Agency for Research on Cancer (IARC) ha clasificado a muchos de estos fármacos como cancerígenos, mutagénicos y/o tóxicos para la reproducción. En las Monografías 26<sup>2</sup> y 76<sup>3</sup>, ambas disponibles en la web de la IARC, se pueden consultar los citostáticos incluidos y su clasificación, la cual se muestra en la tabla 1.

Actualmente, once fármacos y ciertas terapias combinadas pertenecen al grupo 1 (azatioprina, busulfan, ciclofosfamida, clorambucilo, clornafacina, dietilestilbestrol, melfalán, semustina, tamoxifeno, tiotepa, treosulfán y MOPP), doce fármacos pertenecen al grupo 2A (adriamicina, azacitidina, carmustina, ciclosporina, cisplatino, clorozotocina, etopósido, lomustina, mecloretamina, procarbacin, tenipósido y testosterona) y once fármacos pertenecen al grupo 2B.

En el año 1979 aparece la primera publicación en relación a la exposición laboral a citostáticos y su relación con los riesgos para la salud en el estudio de Falck *et al.*<sup>4</sup>. En dicho estudio, mediante el test de Ames, se analizó la acción mutágena en la orina de enfermeras que preparaban y administraban fármacos citostáticos, sin medidas de protección. Se puso en evidencia la existencia de riesgos para la salud en casos de exposición crónica a algunos de estos fármacos en pequeñas cantidades.

Estudios posteriores han manifestado la posibilidad de daños a los trabajadores expuestos a citostáticos, afectando a la gestación<sup>5,6,7,8,9,10</sup> (abortos, malformaciones), efectos crónicos<sup>11,12</sup> y efectos agudos<sup>13,14,15,16</sup>.

A partir de la exposición laboral, diversos autores estudiaron la posible relación con efectos oncogénicos<sup>17,18,19,20,21</sup>. Aunque no se ha podido establecer claramente una relación entre la exposición prolongada a niveles bajos (caso de la actividad laboral) y un efecto oncogénico, se consideran un factor de riesgo potencial, por lo que deben emplearse todas las medidas disponibles para minimizar el riesgo de exposición.

Aquellos trabajadores que entren en contacto con citostáticos podrían estar expuestos a un riesgo para su salud. Esta exposición puede ocurrir durante todo el ciclo del fármaco que va desde su manufacturación y distribución hasta la preparación, administración y eliminación de los residuos. Así pues, los trabajadores expuestos pueden ser tanto de la industria farmacéutica como personal sanitario (médicos, farmacéuticos, personal de enfermería, técnicos sanitarios y celadores) encargados de la preparación, administración, transporte y eliminación de residuos.

La preocupación en torno a la manipulación de citostáticos ha supuesto que diferentes países y organizaciones elaboren Guías para su correcta manipulación. En la tabla 2 se presentan algunas de las Guías significativas<sup>22-40</sup> y recientes que están publicadas.

Una vía de exposición a citostáticos podría producirse a través de la contaminación de los lugares de trabajo. Por lo tanto, es de gran importancia determinar la presencia de citostáticos en superficies de trabajo y, sobre todo, las posibles medidas a aplicar para eliminar o reducir dicha contaminación.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es disponer de la evidencia más actual respecto de la exposición a citostáticos en el ámbito laboral y conocer las posibles medidas preventivas que se puedan aplicar para evitar la exposición laboral a citostáticos.

**Tabla 1.** Clasificación de cancerígenos según la IARC

Categoría	Definición
1	El agente es carcinógeno en humanos
2A	El agente es probablemente carcinógeno en humanos
2B	El agente es posiblemente carcinógeno en humanos
3	El agente no puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad en humanos
4	El agente es probablemente no carcinógeno en humanos

**Tabla 2.** Guías para la manipulación segura de fármacos citostáticos ordenadas alfabéticamente

Título	Autor/es
American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards <sup>22</sup>	Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, LeFebvre KB, Cummings C, Galioto M, Bonelli KR and McCorkle MR
ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs <sup>23</sup>	American Society of Health-System Pharmacists
Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel <sup>24</sup>	Alexander M et al.
Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice <sup>25</sup>	Brown KA, Esper P, Kelleher LO, O'Neill JEB, Polovich M and White JM
Controlling occupational exposure to hazardous drugs <sup>26</sup>	OSHA
Guidelines for the Safe handling of Cytotoxic drugs And related waste <sup>27</sup>	Occupational Safety and Health Service. Department of Labour. Wellington. New Zealand
Guidelines for the safe handling of hazardous drugs: consensus recommendations <sup>28</sup>	Chaffee BW, Armistead JA, Benjamin BE, Cotugno MC, Forrey RA, Hintzen BL, Pfeiffenberger T and Stevenson JG
Improving Patient and Worker Safety: Opportunities for Synergy, Collaboration and Innovation <sup>29</sup>	TheJointCommission
ISOPP Standards of Practice <sup>30</sup>	ISOPP
Medicamentos citostáticos <sup>31</sup>	Gamundi MC et al.
Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings <sup>32</sup>	NIOSH
Safe handling and administration of antineoplastic chemotherapy <sup>33</sup>	Eisenberg, S
Safe handling of cytotoxic drugs <sup>34</sup>	HSE (Health and Safety Executive)-UK
Safe handling of hazardous chemotherapy drugs in limited-resource settings <sup>35</sup>	PAHO/WHO
Safe handling of hazardous drugs <sup>36</sup>	Polovich M, Bolton DL, Eisenberg S, Glynn-Tucker EM, Howard-Ruben J, McDiarmid MA, Power LA and Smith CA
Safe handling of hazardous drugs: reviewing standards for worker protection <sup>37,38</sup>	Power LA and Polovich M
Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel <sup>39</sup>	Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, Patel RA, Schwartz R, Tames MJ, Terkola R, Vadnais B, Wright D and Meier K
Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics <sup>40</sup>	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners

## Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando como fuentes de información las siguientes bases de datos: MEDLINE, COCHRANE PLUS y WEB OF SCIENCE.

Se estableció el periodo de estudio de los últimos 5 años.

La búsqueda se estableció en base a las palabras clave siguientes: surface contamination, antineoplastic drug, hazardous drug, drug preparation, occupational exposure, safe handling, closed-system transfer device. Después se llevó a cabo una combinación de dichas palabras clave (ejemplo: surface contamination AND hazardous drug, safe handling AND antineoplastic, surface contamination AND antineoplastic) en las diferentes bases de datos definiendo la búsqueda según los siguientes criterios:

## Criterios de inclusión

1. Estudios que describan la relación entre la manipulación de citostáticos y la exposición laboral.
2. Humanos.
3. Año de publicación: entre 2010 y 2015.
4. Artículos publicados en inglés y español.

## Criterios de exclusión

1. Artículos redundantes.
2. No originales o revisiones (ejemp: cartas al director, editoriales).

Se obtuvo una colección de 91 artículos, de la cual se eliminaron los duplicados o redundantes y se procedió a realizar un análisis de pertinencia revisando los títulos y los resúmenes de los artículos, quedando seleccionados

un total de 13 artículos que conforman la base del estudio.

## Resultados

En la tabla 3 se presentan las principales características de los 13 artículos que componen el estudio, tales como: autores, título, año, aspecto estudiado y resultados principales del estudio.

A continuación se describen los principales resultados de cada uno de los artículos seleccionados, los cuales se han agrupado geográficamente.

**Sessink PJ et al.**<sup>41</sup> (2013) publicaron un estudio donde midieron la contaminación superficial por ciclofosfamida en 30 farmacias hospitalarias de Estados Unidos durante los años 2004 al 2010 y compararon los resultados cuando se emplean las técnicas estándar de preparación de citostáticos (uso de cabinas de seguridad biológica clase II, guantes, batas desechables, técnicas de presión negativa con filtros de venteo) frente a cuando se utiliza un sistema cerrado (PhaSeal®). Las muestras fueron tomadas en las superficies interiores de la cabina de seguridad biológica, suelos y mesas de la sala de preparación.

Entre sus resultados encontraron contaminación en todas las superficies estudiadas, tanto en los casos de empleo de técnicas estándar como cuando se utilizó el sistema cerrado. Se observó una reducción en los niveles de contaminación con ciclofosfamida del 86% con el uso del sistema cerrado en comparación con las técnicas de preparación estándar (diferencia de medias de 0,22 a 0,03 ng/cm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ).

Previamente, **Sessink PJ et al.**<sup>42</sup> (2010) publicaron los resultados de otro estudio con un diseño similar donde se midió la contaminación superficial en 22 farmacias hospitalarias de Estados Unidos (del 2000 al 2005) originada por ciclofosfamida, ifosfamida y 5-fluorouracilo. Inicialmente se realizó la toma de muestras en todas las superficies con los trabajadores utilizando técnicas estándar. Después se introdujo un sistema cerrado (PhaSeal®) para la preparación de citostáticos y algunos meses después se volvió a muestrear otra vez las mismas superficies.

Los resultados mostraron que el 78%, 54% y 33% de las muestras dieron positivo para ciclofosfamida, ifosfamida y 5-fluorouracilo. Posteriormente el 68%, 45% y 20% de las muestras volvieron a dar positivo para los mismos fármacos. Nuevamente se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en las concentraciones de ciclofosfamida ( $p < 0,001$ ), ifosfamida ( $p < 0,001$ ) y 5-fluorouracilo ( $p < 0,01$ ) del 95%, 90% y 65% respectivamente.

Hay una serie de estudios en Canadá sobre contaminación en los que han participado un número importante de hospitales. El primero de estos estudios fue el de **Bussières et al.**<sup>43</sup> (2012) en el que participaron 25 hospitales de 68 que fueron invitados a participar. Se es-

tablecieron las mismas 12 zonas y los mismos fármacos obteniéndose un total de 147 muestras de farmacia de los 25 hospitales y 112 muestras de zonas asistenciales de 24 hospitales. Los resultados mostraron un 52% de muestras positivas para ciclofosfamida, 20% para ifosfamida y 3% para metotrexato. Este primer estudio fue el que propuso realizar mediciones periódicas para asegurar una práctica correcta que reduzca la exposición a citostáticos.

El más reciente es el de **Berruyer M et al.**<sup>44</sup> (2014) que estudiaron la contaminación en 36 hospitales, estableciendo 6 zonas de la farmacia y 6 zonas de atención a pacientes. Los fármacos estudiados fueron ciclofosfamida, ifosfamida y metotrexato. Se analizaron 422 muestras de las cuales el 47% dieron positivo para ciclofosfamida, 18% para ifosfamida y 3% para metotrexato.

En el estudio de **Merger D et al.**<sup>45</sup> (2014) participaron 33 hospitales de Canadá. Se muestreó en las mismas 12 zonas (6 de farmacia y 6 de pacientes) y con los mismos fármacos durante el año 2012. En este caso se analizaron 363 muestras con resultados positivos en el 40% de los casos a ciclofosfamida, 18% para ifosfamida y 5% para metotrexato.

En estos estudios realizados en Canadá no se emplearon sistemas cerrados, tanto en la preparación como en la administración, mostrando resultados de contaminación en ambos lugares con porcentajes mayores para la preparación. En todos los casos, se contactó con la jefatura de Farmacia de hospitales de al menos 50 camas, invitándoles a participar en el estudio, obteniendo cada vez un mayor grado de participación aplicando la misma metodología.

En España, **Gonzalez Alvarez A et al.**<sup>46</sup> (2012) midieron la contaminación de 5-fluorouracilo, gemcitabina y ciclofosfamida en las superficies de la cabina de seguridad biológica, mesa de preparación de tratamientos en antecámara y mesa de la sala de administración en hospital de día, tomando 30 muestras por cada superficie. Los resultados muestran las mayores concentraciones en la cabina de seguridad biológica, y el fármaco con mayor concentración fue la gemcitabina a pesar de realizar menos preparaciones por día (1,75) que el 5-fluorouracilo (6,5). Las concentraciones menores correspondieron a la mesa de la sala de administración en hospital de día.

En Portugal, **Viegas S et al.**<sup>47</sup> (2014) analizaron la contaminación superficial en 2 hospitales durante el año 2013, para lo que se seleccionaron 5 lugares relacionados con la preparación y 5 lugares de administración, y tomaron 327 muestras en las que analizaron la presencia de ciclofosfamida (CP), 5-fluorouracilo (5FU) y paclitaxel (PTX). En ambos hospitales se empleaban técnicas estándar para la preparación en cabinas de seguridad biológica clase II y equipos de protección personal. Los resultados mostraron que un 37% de las muestras superaron el límite de cuantificación y dieron positivo a uno o varios fármacos. Un 35,8% adicional dieron positivo a



Tabla 3. Resumen de los artículos incluidos en la revisión

Autores	Título	Año	Aspectos estudiado	Resultados
Sessink PJ, Trahan J, Coyne JW	Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device	2013	Contaminación superficial	Contaminación en todas las superficies estudiadas. Reducción en los niveles de contaminación con ciclofosfamida del 86% con el uso del sistema cerrado.
Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG	Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device	2010	Contaminación superficial	Contaminación de superficies por ciclofosfamida, ifosfamida y 5-fluorouracilo. Reducción estadísticamente significativa en los niveles de contaminación con el uso del sistema cerrado.
Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussières JF	Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study	2014	Contaminación superficial	Contaminación superficial en el 47% de los casos por ciclofosfamida, 18% por ifosfamida y 3% por metrotrexato.
Merger D, Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussières JF	Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals	2014	Contaminación superficial	Contaminación superficial en el 40% de los casos por ciclofosfamida, 18% por ifosfamida y 5% por metrotrexato.
Bussières JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M	Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals	2012	Contaminación superficial	Contaminación superficial en el 52% de los casos por ciclofosfamida, 20% por ifosfamida y 3% por metrotrexato.
González Álvarez A, López-Montenegro Soría M.A., Albert Marí A., Martínez Gómez M.A., Porta Oltra B., Jiménez Torres N.V	Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario	2012	Contaminación superficial	Contaminación de las superficies por 5-fluorouracilo, gemcitabina y ciclofosfamida en el percentil 90 de la concentración superficial. Igual resultado para el percentil 75 con excepción de una superficie con ciclofosfamida.
Viegas S, Pádua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M	Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals	2014	Contaminación superficial	Contaminación superficial en el 72,8% de los casos a uno o varios fármacos.
Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M	Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital	2013	Contaminación superficial Monitorización biológica	Presencia de citostáticos en superficies y orina. Reducción de la contaminación al introducir un sistema cerrado.
Sugijura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T	Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide	2011	Contaminación superficial Monitorización biológica	Presencia de citostáticos en superficies (93,75%) y orina (17,7%).
Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R	Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device	2010	Contaminación superficial	Contaminación en todas las superficies estudiadas. Reducción de la contaminación con sistema cerrado un 24% a los 5 meses y un 68% a los 12 meses.
Hon C-Y, Barzan C, Astrakianakis G	Identification of Knowledge Gaps Regarding Healthcare Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: Review of Literature, North America versus Europe	2014	Revisión de la literatura	Estudios de contaminación superficial en 50 de los 71 artículos seleccionados para su revisión.
Kopp B, Schierl R, Nowak D	Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings	2012	Contaminación superficial	Contaminación superficial en el 60,9% de los casos a uno o varios fármacos.
Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassouli N	Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation	2015	Contaminación superficial Monitorización biológica	Contaminación superficial en el interior de la cabina, viales, bolsos y guantes. Muestras negativas para orina.

uno o varios fármacos superando el límite de detección (LOD) pero no el de cuantificación (LOD CP=0,10 µg/cm<sup>2</sup>; 5FU= 3,30 ng/cm<sup>2</sup> y PTX= 0,167 ng/cm<sup>2</sup>). En los 2 hospitales se observó que los valores más altos de concentración se dieron en los lugares de administración debido a que la preparación está más controlada por parte de las autoridades sanitarias portuguesas.

**Kopp B et al.**<sup>48</sup> (2012) inicialmente enviaron cuestionarios a 137 hospitales de día de Alemania de los cuales 39 eran públicos y 98 privados, respondiendo 96 de ellos. De éstos, sólo 28 estuvieron interesados en participar en un muestreo de superficies para detectar la presencia de 5-fluorouracilo, cisplatino, gemcitabina, ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, docetaxel y paclitaxel. Un 60,9% de las muestras (153 para 5-fluorouracilo, 172 para cisplatino y 73 para el resto de fármacos) dieron positivas, siendo los fármacos más frecuentemente encontrados el 5-fluorouracilo (93,5%) y el cisplatino (88,4%), y los menos frecuentes el metotrexato (6,8%) y la ifosfamida (26%). No encontraron relación entre la cantidad de fármaco manipulado y el nivel de contaminación, pero sí observaron que determinadas prácticas de trabajo, como el uso de sistemas cerrados multicanal para la infusión y sistemas de administración purgados y conectados en farmacia, dieron un menor número de muestras positivas.

**Miyake T et al.**<sup>49</sup> (2013) llevaron a cabo un estudio en el hospital japonés "Ise Red Cross Hospital" para valorar cuál sería el efecto del empleo de un sistema cerrado (PhaSeal®) en la preparación de citostáticos sobre la contaminación superficial y la exposición laboral. Para ello seleccionaron 6 lugares del área de preparación donde muestrear y tomaron muestras de orina de 24 h a 4 farmacéuticos. Los resultados mostraron que 4 de las 6 superficies dieron positivo a ciclofosfamida antes de la introducción del sistema cerrado y 7 meses después de comenzar a trabajar con él sólo 1 de las 6 superficies dio positivo. En cuanto a la orina, se tomaron 34 muestras de las que 26 dieron positivo a ciclofosfamida (77,9% de las muestras) antes de utilizar el sistema cerrado y nuevamente 7 meses después se tomaron 31 muestras de las que 2 dieron positivo (6,3% de los casos).

**Sugiura S et al.**<sup>50</sup> (2011) evaluaron la presencia de ciclofosfamida en el hospital universitario de Nagoya, también en Japón, en 2 departamentos: hematología y oncología pediátrica, que disponía de cabina de seguridad biológica, y hematología y oncología de adultos, que no disponía de cabina de seguridad biológica. Se tomaron muestras de superficie y de orina, resultando que todas las muestras superficiales dieron positivo a ciclofosfamida menos una (93,75% de los casos), siendo mayores las concentraciones en el departamento sin cabina de seguridad biológica. En el caso de las muestras de orina, de las 62 muestras sólo 11 dieron positivo (17,7% de los casos). Los valores obtenidos fueron más altos para aquellos trabajadores que administraban que los que preparaban, probablemente debido a que la ad-

ministración se realizó sin guantes, lo que favoreció la absorción dérmica.

**Siderov J et al.**<sup>51</sup> (2010) estudiaron la contaminación superficial de ciclofosfamida en 2 hospitales públicos de Australia. Se determinaron 12 lugares de la zona de preparación donde realizar los muestreos y éstos se llevaron a cabo antes de la introducción del sistema cerrado (PhaSeal®), así como a los 5 meses y a los 12 meses después de su introducción, aunque uno de los hospitales abandonó el ensayo después de los 5 primeros meses. Los resultados muestran que a los 5 meses la contaminación por ciclofosfamida se redujo un 24% (de 82,28 a 62,55 ng/cm<sup>2</sup>) y a los 12 meses la reducción fue del 68% (80,65 a 25,98 ng/cm<sup>2</sup>).

El artículo de **Hon C-Y et al.**<sup>52</sup> (2014) lleva a cabo una revisión de la literatura a modo comparativo entre Europa y América del Norte para el periodo 2004-2012. Seleccionaron un total de 71 artículos de los que 55 correspondieron a Europa y 16 a América del Norte, siendo el término "contaminación superficial" el que más veces apareció (50 de los 71 artículos). Los autores establecen que la mayoría de los resultados de los artículos europeos no serían extrapolables a América del Norte debido a la diferente normativa y prácticas de trabajo. También concluyen que en América del Norte existe un déficit de publicaciones donde se estudie la exposición laboral a citostáticos en muestras biológicas.

Contemplando las nuevas posibilidades tecnológicas, **Sessink PJ et al.**<sup>53</sup> (2015) midieron la contaminación cuando se prepara la medicación en bolsas mediante un sistema robótico (CytoCare) muestreando ciclofosfamida, hallándose contaminación en el interior del robot antes y después de la preparación. Concretamente se encontró contaminación en los viales reconstituidos y en las bolsas después de la preparación (pero no antes de la preparación), al igual que en las conexiones. Hubo también contaminación en los guantes usados para la preparación y la limpieza. Por el contrario no se detectó contaminación en los viales con polvo, en las muestras ambientales y en las orinas de los trabajadores.

## Discusión

Estudios anteriores a 2010 mostraron la existencia de contaminación en distintas superficies del área de preparación y administración de citostáticos. Sessink et al.<sup>54</sup>. En el año 1992 ya publicaron sobre la presencia de citostáticos en superficies de trabajo y en orina de trabajadores al medir la presencia de varios fármacos (4 en total). Muchos más estudios han sido publicados desde entonces midiendo en farmacias y áreas de administración de hospitales de todos los continentes y la gran mayoría han indicado la existencia de contaminación de diversos tipos.

Los estudios más recientes siguen demostrando la presencia de diferentes fármacos tanto en superficies

como en orina de manipuladores. Nuestro análisis sugiere que, a pesar de las numerosas Guías editadas en numerosos países, y el uso más o menos general de medidas de protección, se sigue produciendo una liberación de citostáticos al exterior cuando se reconstituyen, se preparan y se administran citostáticos en muchas farmacias hospitalarias, plantas de hospitalización onco-hematológicas y hospitales de día de numerosos hospitales de los 5 continentes.

En relación a las superficies analizadas indicar que Sessink<sup>41,42</sup>, en sus 2 estudios, muestreó las superficies y perfiles de la cabina, el suelo frente a la cabina y el mostrador donde se deposita la medicación. Berruyer<sup>44</sup>, Merger<sup>45</sup> y Bussièrès<sup>43</sup> ampliaron el número de superficies a muestrear incluyendo el mostrador de recepción de envíos, los estantes de almacenamiento de fármacos, la rejilla delantera interior de la campana, el suelo frente a la cabina, el mostrador donde se deposita la medicación y la bandeja utilizada para el transporte del fármaco a la zona de administración. Además incluyeron 6 superficies de áreas de administración, como estantes de almacenamiento, el mostrador donde se purgan los sueros, el brazo del sillón de administración, las mesillas de las habitaciones de los pacientes, la mesa de recepción de fármacos y el exterior de las bolsas o jeringas de administración.

González Álvarez *et al.*<sup>46</sup> midieron en las superficies de la cabina de seguridad biológica, mesa de preparación de tratamientos en antecámara y mesa de la sala de administración en hospital de día. Viegas<sup>47</sup> eligió para muestrear 4 zonas de la preparación: manillas de puertas y estanterías de la zona de servicio; encimeras, bandejas y manillas de la sala blanca; encimeras y bandejas de la antesala y estanterías y pomos del armario de almacenamiento. Muestreó también las encimeras, bombas de infusión y mostrador de recepción de las áreas de administración. Aunque Kopp<sup>48</sup> hace una definición menos exacta de los lugares donde muestreó, hace referencia a que se seleccionaron las ubicaciones de manera que todo el circuito de trabajo quedase representado, desde el desembalaje de los fármacos, las preparaciones, la administración hasta la eliminación de los residuos. Explica que se recogieron muestras de suelo de las habitaciones, salas de terapia y aseos. Además, se muestrearon las áreas de trabajo, donde se reciben los fármacos y verifican, y donde se realiza la purga del sistema. También hay que señalar que fueron muestreados los porta sueros, las bombas de infusión, los apoyabrazos de las sillas de tratamiento y las tapas de los contenedores de residuos.

Siderov<sup>51</sup> definió 12 lugares de la preparación en farmacia oncológica donde muestreó: el espacio de trabajo de la cabina, la rejilla del filtro HEPA, la rejilla delantera, alrededor del colector de aire de la cabina, por debajo de la zona de trabajo, suelo frente a la cabina, suelo de la sala blanca pegado a la antecámara, en el centro de la antecámara, zonas de verificación, dispositivo de mezcla

y bandejas de preparación y almacenamiento. En este estudio también se muestrearon los viales.

El conjunto de los estudios revisados nos muestra la importante diversidad de lugares y material donde se ha buscado y encontrado contaminación, tanto en preparación como administración.

Los estudios donde se determina la presencia de citostáticos en orina son mucho menores si los comparamos con aquellos donde se muestrean superficies. Tan solo los estudios de Miyake<sup>49</sup>, Sugiura<sup>50</sup> y Sessink<sup>53</sup>, éste último con sistema robótico, estudiaron la presencia de ciclofosfamida en orina, siendo positivo en los dos estudios de Japón y no así con el sistema robótico. Esto podría deberse a la acción conjunta de la utilización de doble par de guantes y bata junto con la menor manipulación del fármaco, ya que lo realiza el robot. Es importante señalar que desde un punto de vista de consecuencias legales, la presencia de contaminación en superficies supone la probabilidad de que el trabajador se exponga al fármaco mientras que la presencia en orina supone que el trabajador entró en contacto con el fármaco, lo metabolizó y finalmente lo excretó.

En relación con los fármacos determinados por el muestreo, el más habitual es la ciclofosfamida ya que está presente en todos los artículos estudiados. Además de la ciclofosfamida también se determinaron la ifosfamida<sup>42,43,44,45,51</sup>, el 5-fluorouracilo<sup>42,46,51</sup>, metotrexato<sup>43,44,45,51</sup>, paclitaxel<sup>46,51</sup>, cisplatino<sup>51</sup>, gemcitabina<sup>46</sup> y docetaxel<sup>51</sup>. Los sistemas para el muestreo empleados fueron los descritos por Schamus *et al.*<sup>55</sup> y por Larson *et al.*<sup>56</sup>, así como el Cyto Wipe Kit (Exposure Control Sweden AB, Bohus-Björkö, Sweden), siendo este último el que se usó con más frecuencia pero con una menor variedad de fármacos. Este sistema dispone de la ventaja de poder disponer de todo el material en un kit y enviar las muestras en frío a un laboratorio predeterminado.

La mayoría de los estudios, salvo González Álvarez *et al.*<sup>46</sup>, no definen las dosificaciones empleadas ni las dosis manipuladas ni tampoco el volumen de trabajo realizado. Esto implica que al analizar las concentraciones observadas en distintos estudios no se puedan extraer conclusiones. Sólo a modo de ejemplo si observamos el fármaco más frecuente (ciclofosfamida) encontramos los valores más altos en el interior de las cabinas (3,86 ng/cm<sup>2</sup> en Sessink<sup>41</sup>) y fuera de ellas (60,5 ng/cm<sup>2</sup> y 7,18 ng/cm<sup>2</sup> en mostradores de administración en Viegas<sup>47</sup> y Sugiura<sup>50</sup> respectivamente). El sistema robótico también mostró niveles de contaminación significativos en los viales y bolsas de preparación (4,78 µg/cm<sup>2</sup> y 1,1 µg/cm<sup>2</sup> respectivamente).

Analizando el porcentaje de muestras que dan positivo a contaminación superficial, se observa que la mayoría de fármacos estudiados dan porcentajes muy altos como la ciclofosfamida (93,75%, 78% y 52%), el 5-fluorouracilo (93,5% y 33%), ifosfamida (54%, 26% y 20%) o cisplatino (88,4%). Tales porcentajes eviden-

cian que los procedimientos de trabajo empleados en los distintos hospitales estudiados por todo el mundo suponen la contaminación por diversos fármacos de los lugares donde se manipulan, tanto en la farmacia como en las áreas donde se administra, con el riesgo que esto conlleva para la salud de los trabajadores e incluso los acompañantes de los pacientes.

Algunos de los trabajados revisados<sup>41,42,49,51</sup> valoran el uso de sistemas cerrados para reducir la contaminación superficial y/o en fluidos biológicos de manipuladores. Los 2 trabajos de Sessink, sin contar su trabajo sobre los robots, en hospitales estadounidenses muestran una reducción de la contaminación. En el año 2010 la reducción obtenida fue del 95%, 90% y 65% para ciclofosfamida, ifosfamida y 5-fluorouracilo respectivamente, mientras que en 2013 la reducción en los niveles de contaminación fue del 86% para ciclofosfamida después de 6 meses de emplear el sistema cerrado. El trabajo de Miyake obtiene una reducción del 91,9% de positivos en las muestras de orina de los trabajadores expuestos a ciclofosfamida después de 7 meses de uso de sistemas cerrados. Los resultados del trabajo de Siderov muestran una reducción de un 24% a los 5 meses y del 68% a los 12 meses para ciclofosfamida. En el trabajo de Kopp no se establece un porcentaje de reducción aunque si se calcula una correlación entre el empleo de sistemas cerrados y la reducción de la contaminación superficial ( $p=0,01$ ). Estos resultados permiten decir que el sistema cerrado redujo significativamente, pero no eliminó totalmente, la contaminación de las superficies de trabajo.

En el año 2000, la NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) creó un equipo que revisa los estudios sobre fármacos peligrosos. Este trabajo dio como resultado el documento del 2004 "Alert: Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings"<sup>57</sup> donde se define por primera vez un sistema cerrado (closed system). Esta definición fue posteriormente modificada creándose el término CSTD (closed system drug transfer device) como un sistema de transferencia de fármacos que prohíbe mecánicamente el paso de contaminantes al interior del sistema y la fuga de fármacos peligrosos o concentraciones de vapor fuera del sistema. Esta definición fue adaptada por la ISOPP<sup>51</sup>, estableciendo la división entre contaminación microbiológica y contaminación química.

La interpretación que se ha hecho de esta definición ha generado discusión sobre qué se entiende por sistema cerrado<sup>58</sup>. Afortunadamente, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) estableció en el año 2012 una nueva categoría para los CSTD bajo el código ONB<sup>59</sup>, definiéndolo como: reconstituir y transferir citostáticos y otros fármacos peligrosos en el ámbito sanitario, estando indicado para reducir la exposición del personal sanitario a los agentes quimioterápicos del ámbito sanitario. Este nuevo código ONB nos da una especificación

adicional sobre los sistemas cerrados en relación con la protección de los trabajadores.

A modo de conclusión podemos decir que se observa en la literatura más reciente la existencia de contaminación superficial en diferentes espacios y por diferentes fármacos citostáticos. Existen un número menor de estudios donde también se ha hallado presencia de citostáticos en orina de manipuladores. Esta contaminación se ha verificado en muchos hospitales de diferentes países y en diferentes continentes, incluido España, mostrando la globalidad del problema.

La contaminación de los espacios de trabajo se produce en numerosos y diferentes sitios, tanto en la preparación como en la administración, siendo habitualmente mayor en la preparación. En todos los casos estudiados se ha encontrado contaminación en la cabina, en el suelo frente a la cabina, en diferentes mesas donde se depositan temporalmente los fármacos, en la antecámara y en las zonas de almacén. También se han estudiado diferentes fármacos, siendo el más frecuente la ciclofosfamida.

La introducción de un sistema cerrado de transferencia<sup>41,42,49,51</sup> (CSTD) disminuyó los niveles de contaminación, con reducciones de hasta el 95%, aumentando estos porcentajes de reducción conforme más tiempo se usa el sistema cerrado.

No hay conflicto de intereses por parte de los autores (recogido en los documentos Coi-Disclosure).

## Bibliografía

1. Goodman LS, Wintrobe MM, *et al.* Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc.* 1946 Sep 21;132:126-32.
2. International Agency for Research on Cancer. Improving Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 26, Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents [monografía en Internet]. Lyon: IARC Press; 1981 [citado 09-04-2015]. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono26.pdf>.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans: Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents, Vol. 76 [monografía en Internet]. Lyon;2000 [citado 09-04-2015]. Disponible en <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/mono76.pdf>.
4. Falck, K., Grohn, P., Sorsa, M., Vainio, H., Heinonen, E., Holsti, L.R., 1979. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979 Jun 9;1(8128):1250-1.
5. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E and Zanke B. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm practice.* 2005; 11:69-78.
6. Bouyer J, Saurel-Cubizolles M-J, Grenier C, Aussel L and Job-Spira N. Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. *Scand J Work Environ Health.* 1998; 24:98-103.
7. Hoffman DM. Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents: a review of the literature. *Hosp Pharm.*1986; 21: 930-932.

8. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, Nolin AD and Robert D. Congenital defects and work in pregnancy. *Br J Ind Med.* 1988;45:581-588.
9. Peelen S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H and de Kort W. Toxic effects on reproduction in hospital personnel. 1999; Dutch Ministry of Social Affairs and Employment.
10. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K and Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997; 39:574-580.
11. Lassila O, Toivanen A and Nordman E. Immune function in nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1980; 2:482.
12. Sessink PJM, Verplanke AJW, Herber RFM and Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997; 69:215-218.
13. McDiarmid M and Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988; 30:984-987.
14. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT and Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs.* 1993; 16:288-295.
15. Jochimsen PR, Corder MP, Lachenbruch AP and Spaight ME. Preparation and administration of chemotherapy: Haematological consequences for hospital-based nurses. *Med Toxicol.* 1988; 3:59-63.
16. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT and Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50:455-462.
17. Blair A, Zheng T, Linos A, Stewart PA, Zhang YW and Cantor KP. Occupation and leukemia: A population-based case-control study in Iowa and Minnesota. *Am J Ind Med.* 2001; 40: 3-14.
18. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H and Lyng E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Brit J Ind Med.* 1992;49:855-861.
19. Sessink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ and Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Inter Arch Occup Environ Health.* 1993; 67:317-323.
20. Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T and Rafnsson V. Occupational risk factors for breast cancer among nurses. *Int J Occup Environ Health.* 1997; 3: 254-258.
21. Hansen, J and Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health.* 1994; 20:22-26.
22. Jacobson JO *et al.* American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *Oncol Nurs Forum.* 2009 Nov;36(6):651-8.
23. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs: *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63:1172-1193.
24. Alexander M *et al.* Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. *Intern Med J.* 2014; (Epub ahead of print) DOI: 10.1111/imj.12564.
25. Brown KA, Esper P, Kelleher LO, O'Neill JEB, Polovich M and White JM (eds.) 2001. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice.* Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.
26. OSHA [1999]. OSHA technical manual, TED 1-0.1<sup>5</sup>A, Sec VI, Cap II: Controlling occupational exposure to hazardous drug. [citado 15-04-2015].
27. Occupational Safety and Health Service. Department of Labour. Guidelines for the safe handling of cytotoxic drugs and related waste. Wellington. New Zealand Publisher: The Service. 1997
28. Chaffee BW, Armistead JA, Benjamin BE, Cotugno MC, Forrey RA, Hintzen BL, Pfeifferberger T and Stevenson JG. Guidelines for the safe handling of hazardous drugs: consensus recommendations. *Am J Health-Syst Pharm.* 2010; 67:1545-1546.
29. The Joint Commission. Improving Patient and Worker Safety: Opportunities for Synergy, Collaboration and Innovation. The Joint Commission Monograph. Oakbrook Terrace, IL: The Joint Commission, 2012 Nov; :1-162.
30. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13:1-81.
31. Gamundi MC, coord. *Medicamentos Citostáticos.* 3ª edición. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2003.
32. NIOSH. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings [citado 15-04-2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/>
33. Eisenberg, S. Safe handling and administration of antineoplastic chemotherapy. *J Infus Nurs.* 2009; 32:23-32.
34. Health and Safety Executive. Safe handling of cytotoxic drugs in the workplace [citado 15-04-2015]. Disponible en: <http://www.hse.gov.uk/healthservices/safe-use-cytotoxic-drugs.htm>
35. PAHO/WHO. Safe handling of hazardous chemotherapy drugs in limited-resource settings: Washington, DC: PAHO 2013.
36. Oncology Nursing Society. Safe handling of hazardous drugs. En: Polovich M, editor. 2<sup>nd</sup> ed. *Oncol Nurs Soc.* 2011.
37. Power LA and Polovich M. Safe handling of hazardous drugs: reviewing standards for worker protection. *Pharm Practice News.* March 2012; 1-12.
38. Power LA and Polovich M. Safe handling of hazardous drugs: reviewing standards for worker protection. *Pharm Pract News (special edition).* 2012; 31-42.
39. Goodin S *et al.* Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Prac.* 2011; 7:7-12.
40. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13:1-81.
41. Sessink PJ, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination with Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013 Mar;48(3):204-12.
42. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Mar;17(1):39-48.
43. Bussièrès JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm.* 2012 Nov;65(6):428-35.
44. Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussièrès JF. Multi-center study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12(2):87-94.
45. Merger D, Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussièrès JF. Multi-center study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014 Apr;87(3):307-13.
46. González Álvarez A, López-Montenegro Soria M.A., Albert Marí A., Martínez Gómez M.A., Porta Oltra B., Jiménez Torres N.V. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farmacia Hospitalaria.* 2012 Sept-Oct; 36(5):368-373.
47. Viegas S, Pádua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014 Nov;186(11):7807-18.
48. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 Jan;86(1):47-55.
49. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springer-Plus.* 2013;2:273.
50. Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Mar;17(1):14-9.

51. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract*. 2010 Mar;16(1):19-25.
52. Hon C-Y, Barzan C, Astrakianakis G. Identification of Knowledge Gaps Regarding Healthcare Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: Review of Literature, North America versus Europe. *Safety and Health at Work*. 2014;5(4):169-174.
53. Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract*. 2015 Apr;21(2):118-27.
54. Sesink, PJ., Boer, KA., Scheffals, AP., Anzion, RB.y Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 1992; 64(2):105-112.
55. Schmaus G, Schierl R, Funck S (2002) Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm* 59(10): 956-961.
56. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK (2002) Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 59(3):270-277.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Sept 2004. DHHS (NIOSH) publication no. 2004-165.
58. Nygren O, Olofsson E, Johannson L. NIOSH Definition of Closed-System Drug-Transfer Devices. *Annals of Occupational Hygiene*. 2009;53(5):549
59. U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring [citado 15-04-2015]. FDA Office of Device Evaluation. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpdcd/classification.cfm?ID=ONB>.

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- Bueno Juana E, Vicente de Vera Floristán C, Gracia Guliérrez A,
- Pérez Calvo JI, Tejero Juste C. Mioclonías asociadas al tratamiento
- con ciprofloxacino. Farm Hosp. 2016;40(6):622-623.



## Mioclonías asociadas al tratamiento con ciprofloxacino

### *Myoclonus associated with Ciprofloxacin therapy*

#### Introducción

Las quinolonas son un grupo de antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis bacteriana de DNA al ejercer su efecto sobre la topoisomerasa II, así como sobre la topoisomerasa IV. Son fármacos de gran espectro de actividad que se utilizan en gran cantidad de infecciones, como las de tracto urinario, piel, hueso y aparato respiratorio.

Los efectos adversos más frecuentes de las quinolonas son los de tipo gastrointestinal, que suelen ser leves. Además, son importantes los efectos sobre el sistema nervioso como mareos, insomnio, somnolencia, confusión, temblores, etc. Son efectos que aparecen de forma precoz y desaparecen al suspender el tratamiento.<sup>2,4</sup>

#### Caso clínico

Varón de 75 años, con antecedentes de hiperuricemia en tratamiento con Alopurinol que ingresa para realización de resección transuretral de próstata.

Postoperatorio inmediato sin incidencias con tratamiento con Pantoprazol, Ciprofloxacino, Paracetamol, Enantyum y Alopurinol. Al cuarto día de postoperatorio presenta mareos, temblor con componente mioclónico en extremidades y tronco e incapacidad para caminar, sin verse alteraciones analíticas. En esta situación se pauta Rivotril y se suspende el tratamiento con Ciprofloxacino, desapareciendo la clínica mioclónica y mejorando el estado del paciente, por lo que se decide el alta hospitalaria.

#### Discusión

A pesar de que la mayoría de los efectos adversos de la quinolonas son leves, un 1-3% de los pacientes deben suspender el tratamiento por sus efectos adversos. Esto suele ocurrir principalmente en el caso de efectos sobre el sistema nervioso central, que tienen una frecuencia del 0,9-11% y que aunque infrecuentes, pueden ser muy graves, como alucinaciones, depresión, mioclonías y reacciones psicóticas<sup>1,2,3,5</sup>.

Los efectos de las fluoroquinolonas sobre el sistema nervioso se ha visto que son más frecuentes cuando se administran por vía oral que cuando se hace por vía intravenosa, que aparecen entre el primer y séptimo día de tratamiento y que podrían deberse a la interacción con las vías que inhiben el SNC, principalmente con el complejo GABA, produciéndose una inhibición competitiva del receptor GABA<sup>1,2,3</sup>.

Además, estos efectos adversos son más frecuentes en personas de edad avanzada, con insuficiencia renal y que se encuentran en tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos o teofilina<sup>1,3,5</sup>.

En nuestro caso, las mioclonías pueden ser atribuidas al tratamiento con ciprofloxacino oral, por su relación temporal y la desaparición de los síntomas tras la suspensión del fármaco, así como por no encontrar ninguna otra causa a la que atribuirlo. El paciente presentaba factores de riesgo como la edad avanzada y la administración de Enantyum.

#### Conflicto de interés

Sin conflictos de interés en ninguno de los autores.

Se ha informado de este caso al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

#### Declaración de autoría

Todos los autores han contribuido intelectualmente al trabajo, habiendo visitado al paciente y recogido información sobre el tema, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo.

#### Financiación

Sin financiación.



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.

## Bibliografía

1. Lima Rodríguez EM, Calvo Romero JM, Maynar Mariño MA. Reacciones adversas neurológicas asociadas a ciprofloxacino. *Medifam*. 2012; 12 (8): 523-525
2. Rodríguez Hermosa JI, Rodríguez Higuera MI, Sirvent Calvera JM, García Oria MJ. Neurotoxicidad por ciprofloxacino. *Rev Clin Esp (Barc)*. 1999; 112 (8): 317-318.
3. Post B, Koelman JH, Tijssen MA. Propriospinal myoclonus after treatment with ciprofloxacin. *Mov Disord*. 2004; 19 (5): 595-7.
4. Ben-Chetrit E, Rothstein N, Munter G. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57 (8): 4079.
5. Striano P, Zara F, Coppola A, Ciampa C, Pezzella M, Striano S. Epileptic myoclonus as ciprofloxacin-associated adverse effect. *Mov Disord*. 2007; 22 (11): 1675-6

Esperanza Bueno Juana<sup>1</sup>, Carmen Vicente de Vera Floristán<sup>1</sup>, Anyuli Gracia Gutiérrez<sup>1</sup>, Juan Ignacio Pérez Calvo<sup>1</sup> y Carlos Tejero Juste<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). <sup>2</sup>Servicio Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: espemune90@gmail.com

(Esperanza Bueno Juana).

Recibido el 28 de abril de 2016; aceptado el 26 de julio de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10536



**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- Salcedo Mingoarranz AL, Puebla Villaescusa A, de Agustín Sierra L,
- Ramírez Cruz S, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B. Infiltrados pulmonares
- asociados a la administración de sertralina. Farm Hosp. 2016;40(6):624-626.



## Infiltrados pulmonares asociados a la administración de sertralina

### *Lung infiltrates associated with sertraline administration*

#### Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) engloba un patrón histopatológico heterogéneo de enfermedades que incluyen neumonía intersticial, afectación alveolar y vasculitis pulmonar. Un posible origen farmacológico de la EPI resulta difícil de evidenciar debido a que la mayoría de los pacientes no son sometidos a una biopsia confirmatoria y, por otra parte, el lavado broncoalveolar no es efectivo, por lo que el diagnóstico casi siempre se realiza mediante imagen radiográfica<sup>1</sup>.

Entre estos patrones histopatológicos producidos por fármacos se incluyen los infiltrados pulmonares acompañados de eosinofilia que han sido descritos en algunos pacientes en tratamiento con antidepresivos como la sertralina<sup>2,3</sup>.

La sertralina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que impide la recaptación pre-sináptica de la serotonina, aumentando la concentración de esta en la sinapsis neuronal y potenciando su efecto inhibitorio sobre estados como la ira, la agresividad, el humor y el sueño. Asimismo, no presenta efecto sobre la recaptación de dopamina, noradrenalina ni acetilcolina, por lo que carece de la mayoría de efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos, al tiempo que preserva una eficacia similar<sup>4,5</sup>.

La EPI por sertralina es un efecto adverso no descrito en ficha técnica y del que se han reportado muy pocos casos<sup>3,6,7</sup>.

Se describe el caso de una paciente con antecedentes depresivos que desarrolló infiltrados pulmonares bilaterales recurrentes sin eosinofilia tras la administración de sertralina.

#### Descripción del caso

Mujer de 84 años con diagnóstico de depresión; diverticulosis colónica severa; aplastamientos vertebrales D8-D10; déficit de vitamina D; hipertensión arterial y pulmonar; flúter auricular e insuficiencia mitral, tricuspídea y aórtica, en tratamiento con sertralina (50 mg/día v.o.),

furosemida (40 mg/día v.o.), bisoprolol (5 mg/día v.o.), acenocumarol según pauta de hematología, omeprazol (20 mg/día v.o.), simvastatina (20 mg/día v.o.), lormetazepam (1 mg/día v.o.), vitamina D (1 ampolla v.o./mes), domperidona (10 ml/8 horas v.o.) y oxigenoterapia domiciliaria.

En enero de 2016 acude a la urgencia hospitalaria por un episodio de hematoquecia, donde se le diagnostica una patología pulmonar bilateral. Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax que revela la presencia de amplios infiltrados pulmonares parenquimatosos bilaterales, un granuloma calcificado en el lóbulo medio pulmonar y una adenopatía subcarínica (15x20 mm). Ante la sospecha de una neumonía multilobular bilateral adquirida en la comunidad se pauta claritromicina (500 mg/día v.o.) y recibe el alta hospitalaria.

En febrero de 2016 la paciente ingresa en el servicio de medicina interna por un cuadro de disnea y para el estudio de los infiltrados pulmonares que no habían remitido desde el alta hospitalaria a pesar del tratamiento antibiótico. Durante el ingreso se le realiza la prueba de Mantoux y una broncoscopia, ambas con resultado negativo, además de una TAC que refleja la condensación del espacio aéreo bilateral, una adenopatía interlobular (15 mm) de posible origen maligno, varios nódulos irregulares y un nódulo calcificado (6,2 mm).

Se decide retirar el tratamiento con sertralina y claritromicina y se repiten las pruebas a las dos semanas, obteniéndose unos resultados que evidencian la disminución de los infiltrados pulmonares y una menor condensación aérea. La paciente experimenta una mejoría clínica tanto objetiva como subjetiva, por lo que recibe el alta médica.

A los cinco días del alta la paciente reinicia el tratamiento con sertralina por indicación de su médico de atención primaria ante una posible reaparición del cuadro depresivo.

La paciente acude nuevamente a urgencias en marzo de 2016 por disnea de pequeños esfuerzos y dolor centrotorácico opresivo que aumenta con la inspiración pro-



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.

funda. Mediante auscultación pulmonar se detecta un murmullo vesicular con crepitantes en la base derecha.

Reingresa en medicina interna, donde se realiza una radiografía de tórax que revela la presencia de unos infiltrados pulmonares más pequeños que en el anterior ingreso. Se decide retirar por segunda vez la sertralina, con lo que la paciente recupera su capacidad autónoma, desaparecen la disnea y el dolor torácico, aumentando la saturación de oxígeno hasta el 93%.

Después de dos semanas de interrupción del tratamiento con sertralina se realiza una radiografía de tórax de control que confirma la disminución en la extensión de los infiltrados pulmonares.

Cabe destacar que durante todo el periodo la paciente presentó niveles de eosinófilos dentro del rango de normalidad.

La evolución clínica de la paciente permitió suspender definitivamente el tratamiento de sertralina, simvastatina, omeprazol, domperidona y vitamina D, manteniendo el resto de la medicación.

### Discusión

Se ha descrito un gran número de fármacos que pueden provocar toxicidad pulmonar, siendo los grupos más frecuentemente implicados los quimioterápicos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsivos, antiinflamatorios y drogas de abuso<sup>2,8</sup>.

No obstante, se desconoce la incidencia real de la toxicidad pulmonar por fármacos, principalmente porque estas reacciones adversas suelen presentarse de forma esporádica o idiosincrásica y no son notificadas a los Centros de Farmacovigilancia.

Por otra parte no existen signos, síntomas, pruebas de laboratorio ni criterios consensuados, por lo que pueden confundirse con otras enfermedades de similar sintomatología. Muchos de estos fármacos producen una neumonitis por hipersensibilidad similar a la alveolitis alérgica extrínseca. Existen además una serie de factores que predisponen al desarrollo de las lesiones pulmonares de origen farmacológico, entre los que destaca el tipo de fármaco y las dosis acumuladas, el tratamiento concomitante con quimioterapia o radioterapia, la oxigenoterapia a altas dosis, la enfermedad pulmonar previa o la insuficiencia renal<sup>8</sup>, algunos de ellos presentes en la paciente.

Los hallazgos clínicos son indistinguibles de otras EPID, como la aparición de tos poco productiva, disnea, hipoxemia y fiebre; la evolución puede ser lentamente progresiva o rápidamente fatal, dependiendo de la intensidad, de la exposición y del patrón morfológico afectado<sup>2</sup>.

La radiografía de tórax es inespecífica en hasta el 32% de los casos, motivo por el cual en la práctica clínica se prefiere un TAC torácico, en el que la presencia de patrones específicos quedan mejor definidos. En ellos se refleja un patrón intersticial difuso, un patrón ventila-

torio restrictivo con disminución de CO e infiltrados de predominio mononuclear<sup>8</sup>.

Las pruebas funcionales respiratorias son más sensibles que la radiografía, aunque dado su carácter inespecífico su uso queda relegado a un segundo plano. A este efecto, la prueba funcional más eficaz por su precocidad y singularidad es una alteración ventilatoria restrictiva con disminución de la transferencia de CO<sup>2,8</sup>.

La broncoscopia, si bien no proporciona un diagnóstico específico, constituye una exploración imprescindible para excluir otras enfermedades similares y orientar al diagnóstico de una EPID yatrogénica<sup>2,8</sup>.

Las biopsias pulmonares endoscópicas y el lavado broncoalveolar no son pruebas definitivas, aunque permiten un diagnóstico de exclusión de sarcoidosis por el predominio de linfocitos CD8. La gammagrafía con galio y la resonancia magnética nuclear no son útiles en estos pacientes<sup>2,8,9</sup>.

La Figura 1 presenta el procedimiento a seguir para el diagnóstico de una toxicidad pulmonar inducida por fármacos. La historia clínica resulta fundamental y debe reflejar la administración del fármaco (tipo, dosis y duración), junto con los principales factores predisponentes<sup>8</sup>.

Ante una sospecha de toxicidad pulmonar por un fármaco se ha de retirar el tratamiento, siendo en la mayoría de los casos una medida suficiente junto con el tratamiento de soporte, reservando la administración de corticoides para los casos más graves<sup>8</sup>.

El medicamento sospechoso se le suspendió a la paciente en dos ocasiones y en ambos casos se evidenció

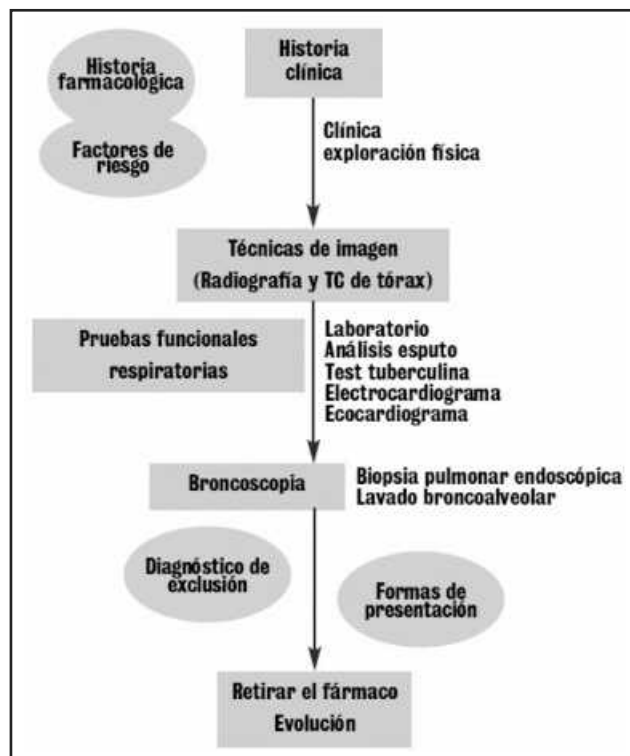


Figura 1. Esquema diagnóstico de la toxicidad pulmonar por fármacos.

una mejoría clínica, radiológica y funcional, por lo que se estableció un diagnóstico final de EPID por sertralina.

Aplicando el algoritmo de imputabilidad de Karch-Lasagna modificado, la reacción adversa se clasifica como definida<sup>10</sup> en base a la secuencia temporal, la mejoría de la paciente al retirar el medicamento, la reaparición de la patología tras la reexposición al mismo y la inexistencia de causas alternativas plausibles. Esta reacción adversa fue notificada al Centro Regional de Farmacovigilancia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses ni de relación económica.

### Bibliografía

- Zampatori M, Bna C, Poletti V, Spaggiari E, Ormitti F, Calabro E, Tognini G, Sverzellati N. Diagnostic imaging of diffuse infiltrative disease of the lung. *Respiration* 2004; 71:4-19.
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P: Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004, 71:301-326.
- Mora Cuesta VM, Martínez Meñaca A. Enfermedad pulmonar intersticial difusa. XXXIV Congreso SOCALPAR. Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabra de patología respiratoria. Casos clínicos. Salamanca 15-16 Mayo 2015.
- Agemed: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (Centro de Información de Medicamentos). Ficha técnica de sertralina [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 23/8/2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
- Capítulo 38: Rang HP, Dale MM. Fármacos utilizados en los trastornos afectivos. En: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacología*. 5ª Edición. Madrid: Editorial Elsevier. 2003.
- Thornton C, Maher TM, Hansell D, Nicholson AG, Wells AU. Pulmonary fibrosis associated with psychotropic drug therapy: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2009; 3:126.
- Barnés MT, Bascañana J, García B. Acute eosinophilic pneumonia associated with antidepressant agents. *Pharm World Sci* 1999; 21(5): 241-242.
- Haro Estarriol M, Conde Gali M. *et al.* Lesiones pulmonares inducidas por fármacos. Servicio de neumología y de Cirugía Torácica, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta (Girona). *Jano* 16-22 abril 2004. Vol. LXVI n° 1517: 61-64.
- Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25:25-36.
- Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. Manual de codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 1994.

Angel Luis Salcedo Mingoarranz, Ana Puebla Villaescusa, Lorena De Agustín Sierra, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz

*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid.*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: als.29@hotmail.com  
(Angel Luis Salcedo Mingoarranz).

Recibido el 6 de septiembre de 2016; aceptado el 12 de septiembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10647



## ÍNDICE DE AUTORES (Vol. 40-2016)

### A

Aguas Robustillo Cortés M., 272  
 Aldeyab M., 233  
 Alioto D., 52  
 Almeida Gonzalez C. V., 272  
 Alonso Herreros J. M., 385  
 Álvarez de Sotomayor M., 544  
 Álvarez Díaz A. M., 457  
 Álvarez Sala L. A., 187  
 Álvaro Alonso E. A., 131, 233  
 Amelia de la Rubia Nieto M., 63  
 Andújar Mateos A., 58  
 Apolo Carvajal F., 514  
 Aranguren Oyarzábal A., 514  
 Arco Prados Y., 246  
 Arévalo Serrano J., 371  
 Arias Moya M. A., 102  
 Arocas Casañ V., 63  
 Asensi Díez R., 316  
 Ashfield L., 233

### B

Barceló Bru M., 394  
 Bautista Paloma F. J., 477  
 Bécares Martínez F. J., 102  
 Benito Zazo N., 79  
 Bermejo San José F., 394  
 Bermejo Vicedo T., 504  
 Bianchi M., 491  
 Blanco Méndez J., 1, 352  
 Blázquez Álvarez M. J., 63  
 Borrego Izquierdo Y., 272  
 Bravo José P., 302  
 Briegas Morera D., 449  
 Bueno Juana E., 622

### C

Caballero Requejo C., 172  
 Cabañas Poy M. J., 427  
 Calderón Hernanz B., 371  
 Cáliz Hernández B., 514  
 Calleja Chuclá T., 141  
 Calleja Hernández M. A., 477  
 Calvo Alcántara M. J., 514  
 Calvo M. V., 486  
 Cantudo Cuenca M. D., 237  
 Cantudo Cuenca M. R., 237, 272  
 Cañamares Orbis I., 514, 569  
 Cañete Ramírez C., 427  
 Capilla Santamaría E., 514  
 Cárdbaga García E., 230  
 Castillo Bazán E., 102  
 Castro Rebollo P., 225  
 Castro Tubio E., 451

Catena J. M., 491  
 Cervera M., 486  
 Chaverri Fernández J. M., 3  
 Clemente Bautista S., 427  
 Climente Martí M., 36, 341  
 Clopés Estela A., 316  
 Codina Jané C., 457  
 Colautti M., 491  
 Collado Borrell R., 25, 279  
 Contreras Rey M. B., 246  
 Corregidor Luna L., 227  
 Cotrina Luque J., 477  
 Crespo C., 412, 486  
 Cruz Jentoft A. J., 504  
 Cruz Martos E., 514  
 Cuesta M., 412

### D

de Agustín Sierra L., 624  
 de Andrés Nogales F., 187  
 de Castro Acuña Iglesias N., 604  
 de la Cruz Merino L., 134  
 de Miguel Bouzas J. C., 333, 451  
 de Vera Floristán C. V., 622  
 del Río García J., 63  
 Delgado Silveira E., 504  
 Díaz Madriz J. P., 3  
 Díez Del Pino A., 447  
 Dolza L., 491

### E

Egea Guerrero J. J., 44  
 Elías I., 187  
 Enma Fernández de Uzquiano E., 209  
 Escobar Rodríguez I., 287, 569  
 Escudero Vilaplana V., 25  
 Espinosa Bosch M., 316  
 Esteban Alba C., 569

### F

Fernández Alonso E., 225  
 Fernández Arias I., 579  
 Fernández de Palencia Espinosa M. A., 63  
 Fernández Espínola S., 287  
 Fernández Fernández R., 225  
 Fernández Ferreiro A., 1, 352  
 Fernández Gabriel E., 141  
 Fernández Polo A., 427  
 Fernández Shaw Toda C., 165  
 Fernández Villalba E., 302  
 Ferrari Piquero J. M., 52, 165  
 Flores Moreno S., 477  
 Forné C., 412

Forte Pérez Minayo M., 102  
 Freire M., 209  
 Freire Vazquez M. C., 333  
 Frías Ruiz P., 341

### G

Galán Ramos N., 371  
 Gallego Muñoz C., 137, 453  
 Galván Banqueri M., 477  
 García Agudo S., 316  
 García Benayas E., 227  
 García Bragado F., 187  
 García Díaz B., 227, 330, 624  
 García Lobato C., 449  
 García Lobato E., 449  
 García Marco D., 165  
 García Mina Freire M., 302  
 García Molina O., 63  
 García Molina Sáez C., 172  
 García Navia J. T., 44  
 García Queiruga M., 141  
 García Reina L., 447  
 García Robles A., 79  
 García Rodicio S., 486  
 García Romero M., 412  
 Gaspar Carreño M., 118, 385  
 Gil López M., 55  
 Gil Martínez M., 352  
 Gilmore F., 233  
 Gimeno Ballester V., 486  
 Gómez Álvarez S., 36  
 Gómez Serranillos I. R., 529  
 Gómez Valbuena I., 52  
 Gomis Muñoz P., 486  
 González Barcala F. J., 604  
 González Barcia M., 1, 352  
 González D., 209  
 González di Lauro S. X., 427  
 González Haba Peña E., 496  
 González Martínez M., 514  
 González P., 187  
 González Portela C., 451  
 Gracia Gutiérrez A., 622  
 Guerrero Navarro N., 453  
 Gutiérrez García M. L., 279  
 Gutiérrez Pérez I., Trojan M., 455  
 Guzmán Ramos M. I., 237

### H

Hernández Griso M., 36  
 Hernández Sánchez M. V., 165  
 Hernández Segurado M., 102  
 Hernando Verdugo M., 230  
 Herranz Alonso A. M., 496

Herranz Alonso A., 25  
 Herrero A., 209  
 Herrero Poch L., 333, 451  
 Hidalgo Correas F. J., 227, 330, 624

**I**

Ibáñez García S., 25  
 Iglesias Peinado I., 496  
 Izquierdo García E., 569  
 Izquierdo Navarro M. C., 230

**J**

Jesús Lamas M., 1  
 Jiménez Cerezo M. J., 165  
 Jiménez Díaz G., 371  
 Jiménez Galán R., 90, 272  
 Jiménez Torres J., 118  
 Jimeno Demuth F. J., 150

**K**

Kyung Kim H., 579

**L**

Lamas M. J., 352  
 Lancharro P. M., 604  
 Lavilla P., 209  
 Leganés Ramos A., 131  
 Legaria Gaztambide E., 330  
 Lombardero Pin M., 447  
 López Briz E., 124  
 López Centeno B., 279  
 López Montenegro Soria M. A., 341  
 López Sánchez P., 385  
 Lucena Campillo A., 330

**M**

Manrique Rodríguez S., 496  
 Manso G., 150  
 Manzano García M., 237  
 Marcos Rodríguez J. A., 134  
 Márquez Peiró J. F., 118  
 Martín Aragón Álvarez S., 504  
 Martín de Rosales Cabrera A. M., 131  
 Martín Herranz M. I., 141  
 Martín Vila A., 529  
 Martínez Camacho M., 165  
 Martínez Casanova N., 514  
 Martínez López L. M., 141  
 Martínez Nieto C., 79  
 Martínez Sánchez E., 514  
 Martínez Sánchez M. L., 529  
 Martínez Sesmero J. M., 219, 287  
 Mateo Carmona J., 63  
 Mateos Egido E., 447  
 Matoses Chirivella C., 58  
 Montes Escalante I. M., 90  
 Moreno Carvajal M. T., 371  
 Moreno Gálvez M., 496  
 Moreno R., 385  
 Morillo Verdugo R., 90, 272, 544  
 Moure González J. D.,  
 Moya Gil A., 341

Muñoz García M., 504

**N**

Navarro A., 187  
 Navarro Aznárez H., 287  
 Navarro Ruiz A., 58  
 Nicieza García M. L., 150  
 Nucete Gallego B., 447

**O**

Onteniente Candela M., 172  
 Ortiz Ureña A., 3  
 Otero Espinar F. J., 1, 352  
 Otero Villalustre C., 447  
 Oyagüez I., 187

**P**

Palchik V., 491  
 Pardo M., 352  
 Parra Alonso E., 453  
 Pascual Pascual S. I., 412  
 Pelegrín Torres P., 102  
 Pérez Calvo J. I., 622  
 Pérez Castán P., 496  
 Pérez Encinas M., 131, 165, 233, 260, 279  
 Pérez Huertas P., 79  
 Pérez Labaña F., 36  
 Pérez Moreno M. A., 477  
 Pérez Pons J. C., 486  
 Pérez Serrano Lainosa M. D., 14  
 Peris Martí J. F., 302  
 Piñeiro Ces A., 352  
 Piñeiro Corrales G., 486, 529  
 Piñera Salmerón P., 172  
 Porta Oltra B., 36  
 Poveda Andrés J. L., 79, 124, 394  
 Prado Mel E., 55  
 Puebla Villaescusa A., 624  
 Pujal Herranz M., 436

**R**

Ramírez Cruz S., 624  
 Ramírez Hernández M., 3  
 Rangel Mayoral J. F., 449  
 Ribed Sánchez A., 25  
 Ribera Pibernat M., 394  
 Ripa Ciaurriz C., 486  
 Robustillo Cortes M. A., 544  
 Rodríguez Camacho J. M., 371  
 Rodríguez Garrido V., 427  
 Rodríguez Lucena F. J., 58  
 Roig Carbajosa G., 427  
 Romero Carreño E., 134  
 Romero Garrido J. A., 385  
 Romero Jiménez R. M., 486  
 Romero Ventosa E. Y., 529  
 Ruano M., 209

**S**

Saborido Cansino M. C., 237  
 Sáez Belló M., 341  
 Sáez de la Fuente J., 569

Sáez Lleó C., 302  
 Salamano M., 491  
 Salcedo Mingoarranz A. L., 624  
 Salgueiro Vázquez M. E., 150  
 Samartín Ucha M., 529  
 Sánchez Gómez E., 246  
 Sánchez Pedrosa A., 237  
 Sánchez Rubio Ferrández J., 219, 287  
 Sánchez Sánchez M. T., 230  
 Sánchez Sancho P., 341  
 Sanjurjo Sáez M., 25, 496  
 Sanmartín Fenollera P., 279  
 Sanromán Álvarez L., 394  
 Santana Martínez S., 134  
 Santiago Varela M., 352  
 Santolaya Perrín R., 371  
 Santos Morín L., 447  
 Sanz Márquez S., 165  
 Selva Otaolaurruchi J., 118  
 Seoane Pillado T., 141  
 Serrano Garrote O., 52  
 Sierra Sánchez J. F., 371  
 Sobrino C., 209  
 Solà Bonada N., 457  
 Soler Company E., 14  
 Soto J., 187  
 Soy Muner D., 225  
 Suárez del Olmo D., 227  
 Such Díaz A., 569

**T**

Taberner Bonastre M. T., 14  
 Taberner Bonastre P., 14  
 Tapias G., 412  
 Tejada P., 486  
 Tejero Juste C., 622  
 Tordera Baviera M., 79  
 Tornero López Javier, 44  
 Toro Chico P., 260  
 Traverso M. L., 491  
 Trejos Morales K., 3  
 Trujillano Ruiz A., 172

**U**

Urbieta Sanz E., 172  
 Usaralde Pérez A., 260

**V**

Valero García S., 124  
 Vázquez C., 486  
 Vázquez Gutiérrez T., 44  
 Velasco Rocas L., 328  
 Ventura Cerdá J. M., 287  
 Victoria Manzano Martín M., 137  
 Vila Clérigues N., 124  
 Vilches Arenas A., 44  
 Villamañán E., 209  
 Villamayor Blanco L., 333  
 Villarreal Arévalo A. L., 544

**Z**

Zavaleta Monestel E., 3

## ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE (Vol. 40-2016)

### Aclaramiento renal

Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica, 3

### Adecuación

Adecuación de la teriparatida y grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas en un área de gestión sanitaria, 237

### Adherencia

Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR, 90

Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C, 569

### Adherencia a la medicación

Dispositivos de administración de Factor VIII en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la adherencia, 579

### Adherencia terapéutica

Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica, 141

Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing., 394

### Administración oral de medicamentos

Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA, 514

### Agentes antivirales directos

Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C, 569

### Agentes citostáticos

Uso de los sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia, 102

### Agentes hipoglucemiantes

Tratamiento hipoglucemiante del paciente diabético en el Servicio de Urgencias, 172

### Alarmas clínicas

Comparación entre el método de validación farmacéutica tradicional *versus* validación farmacéutica asistida en pacientes hospitalizados, 165

### Alerta

Diseño de un aplicativo para el registro de implantes, gestión de alertas e incidentes relacionados con productos sanitarios como herramienta para el responsable de vigilancia de productos sanitarios, 118

### Anciano frágil

Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros socio-sanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades, 302

### Angiodisplasias

Fracaso terapéutico a talidomida en paciente con sangrado intestinal recurrente debido a angiodisplasias, 230

### Anticoagulante

Coste-efectividad de apixaban *versus* heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso, 187

### Antineoplásicos

Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas cerrados mediante simulación con fluoresceína, 496

### Apixaban

Coste-efectividad de apixaban *versus* heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso, 187

### Aplicaciones

Aplicaciones de *smartphone* para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas?, 25

### Atención farmacéutica

Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros socio-sanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades, 302

Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO, 544

### Atención Hospitalaria

Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial, 529

### Atención Primaria de Salud

Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial, 529

### Automatización

Comparación entre el método de validación farmacéutica tradicional *versus* validación farmacéutica asistida en pacientes hospitalizados, 165

### Beers

Concordancia entre los criterios STOPP 2009 y los Beers 2003 en el momento del ingreso hospitalario, 504

### Calidad

Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención, 385

Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia, 486

### Calidad de vida relacionada con la salud

Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C, 569

### Cáncer

Aplicaciones de *smartphone* para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas?, 25

**Cáncer de pulmón no microcítico**

Nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH, 316

Efectividad y seguridad del pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, 477

**Centro de asistencia social**

Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiéndola realidad para cubrir las necesidades, 302

**Citomegalovirus**

Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso, 52

**Citotoxicidad ocular**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Colirio amikacina**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Colirio cefazolina**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Colirio ceftazidima**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Colirio colistina**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Colirio gentamicina**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Colirio imipenem**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Colirio vancomicina**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Colirios antibióticos reforzados**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Complejidad farmacoterapéutica**

Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR, 90

**Conciliación**

Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida, 333

**Conciliación de la medicación**

Análisis de la actividad de conciliación de la medicación establecida al ingreso hospitalario, 246

**Conciliación terapéutica**

Tratamiento hipoglucemiante del paciente diabético en el Servicio de Urgencias, 172

**Consentimiento informado**

El consentimiento informado en investigación clínica; ¿Entienden los pacientes lo que firman?, 209

**Contaminación**

Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas, 427

**contaminación de superficie**

Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas cerrados mediante simulación con fluoresceína, 496

**Contaminación superficial**

Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente, 604

**Continuidad asistencial**

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, 371

**Continuidad de la Atención al Paciente**

Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial, 529

**Coste-efectividad**

Coste-efectividad de apixaban *versus* heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso, 187

Nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH, 316

**Creatinina**

Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica, 3

**Criterios Beers**

Criterios de Beers *versus* STOPP en pacientes mayores, polimedicados y residentes en la comunidad, 150

**Criterios STOPP**

Criterios de Beers *versus* STOPP en pacientes mayores, polimedicados y residentes en la comunidad, 150

**Deglución**

Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA, 514

**Desarrollo tecnológico**

Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica, 341

**Diabetes mellitus**

Tratamiento hipoglucemiante del paciente diabético en el Servicio de Urgencias, 172

**Dislipemia**

Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR, 90

**Docetaxel**

Nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH, 316

**Dosis práctica clínica**

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, 412

**Efectividad**

Comparación entre la efectividad y la seguridad renal del tenofovir y el entecavir en pacientes con hepatitis B crónica, 279

Efectividad y seguridad del pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, 477

**Efectivo**

Aplicaciones de *smartphone* para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas?, 25

**Elaboración**

Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención, 385

**Electrónica**

Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida, 333

**Embolia pulmonar**

Coste-efectividad de apixaban *versus* heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso, 187

**Encuestas y cuestionarios**

Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia, 486

**Enfermedad crónica**

Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing., 394

**Ensayo clínico**

Evaluación de la calidad del etiquetado de muestras para investigación clínica, 79

**Ensayos de uso compasivo**

Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica, 63

**Entecavir**

Comparación entre la efectividad y la seguridad renal del tenofovir y el entecavir en pacientes con hepatitis B crónica, 279

**Errores de medicación**

Comparación entre el método de validación farmacéutica tradicional *versus* validación farmacéutica asistida en pacientes hospitalizados, 165

Análisis de la actividad de conciliación de la medicación establecida al ingreso hospitalario, 246

Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica, 341

**Errores médicos**

Evaluación de la calidad del etiquetado de muestras para investigación clínica, 79

**España**

Percepción de los profesionales sanitarios sobre la profilaxis pre-exposición al VIH en España (Estudio PERPPRES), 287

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, 412

**Espasticidad infantil**

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, 412

**Estabilidad**

Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles, 260

Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas, 427

**Esterilidad**

Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas, 427

**Estratificación**

Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO, 544

**Etiqueta de medicamentos**

Evaluación de la calidad del etiquetado de muestras para investigación clínica, 79

**Experiencia autorreferida**

Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C, 569

**Exposición laboral**

Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente, 604

**Exposición ocupacional**

Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral, 36

Uso de los sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia, 102

**Factor VIII**

Dispositivos de administración de Factor VIII en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la adherencia, 579

**Farmacéutico clínico**

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, 371

**Farmacéuticos**

Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial, 529

**Fármaco citostáticos**

Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral, 36

**Farmacocinética**

Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica, 3

Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica, 341

**Farmacoepidemiología**

Prescripción de medicamentos oncológicos en un Servicio de Oncología: adecuación a las guías de práctica clínica, 491

**Fármacos analgésicos**

Efecto de una dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general. Estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo., 44

**Fármacos citostáticos**

Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente, 604

**Fármacos peligrosos**

Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas cerrados mediante simulación con fluoresceína, 496

**Forma farmacéutica**

Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA, 514

**Formación**

Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia, 486



**Formulación**

Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas, 427

**Guías de Práctica Clínica**

Prescripción de medicamentos oncológicos en un Servicio de Oncología: adecuación a las guías de práctica clínica, 491

**Hemofilia A**

Dispositivos de administración de Factor viii en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la adherencia, 579

**Hepatitis B crónica**

Comparación entre la efectividad y la seguridad renal del tenofovir y el entecavir en pacientes con hepatitis B crónica, 279

**Hospitalización**

Quimioterapia al final de la vida; análisis de la práctica clínica en pacientes adultos onco-hematológicos con cáncer, 14

**Imatinib**

Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica, 141

**Incidentes productos sanitarios**

Diseño de un aplicativo para el registro de implantes, gestión de alertas e incidentes relacionados con productos sanitarios como herramienta para el responsable de vigilancia de productos sanitarios, 118

**Infección**

Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso, 52

**Inflamación**

Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing., 394

**Ingreso**

Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida, 333

**Inhibidor de la bomba de protones**

¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico ambulatorio?, 436

**Innovación organizacional**

Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica, 341

**Insulina**

Tratamiento hipoglucemiante del paciente diabético en el Servicio de Urgencias, 172

**Intervención farmacéutica**

Análisis de la actividad de conciliación de la medicación establecida al ingreso hospitalario, 246

¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico ambulatorio?, 436

**Investigación clínica**

El consentimiento informado en investigación clínica; ¿Entienden los pacientes lo que firman?, 209

**Ketamina**

Efecto de una dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general. Estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo., 44

**Laparotomía**

Efecto de una dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general. Estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo., 44

**Leflunomida**

Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso, 52

**Legibilidad**

El consentimiento informado en investigación clínica; ¿Entienden los pacientes lo que firman?, 209

**Leucemia mieloide crónica**

Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica, 141

**Lidocaína**

Efecto de una dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general. Estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo., 44

**M-Salud**

Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO, 544

**Manipulación segura**

Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente, 604

**Matriz de riesgo**

Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles, 260

**Medicación**

Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida, 333

**Medicamento**

Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención, 385

**Medicamento citotóxico**

Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles, 260

**Medicamentos biopeligrosos**

Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades, 124

**Medicamentos oncológicos**

Prescripción de medicamentos oncológicos en un Servicio de Oncología: adecuación a las guías de práctica clínica, 491

**Medio ambiente**

Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención, 385

**Motivación**

Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO, 544

**Muerte**

Quimioterapia al final de la vida; análisis de la práctica clínica en pacientes adultos onco-hematológicos con cáncer, 14

**Neoplasia**

Quimioterapia al final de la vida; análisis de la práctica clínica en pacientes adultos onco-hematológicos con cáncer, 14

**Nintedanib**

Nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH, 316

**NIOSH, actualización guías**

Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades, 124

**Nutrición parenteral**

Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia, 486

**Paciente oncológico**

¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico ambulatorio?, 436

**Pacientes Polimedicados**

Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial, 529

**Pediatría**

Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas, 427

**Pemetrexed**

Efectividad y seguridad del pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, 477

**Período perioperatorio**

Efecto de una dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general. Estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo., 44

**Persistencia de la medicación**

Persistencia entre las estrategias terapéuticas *single-tablet* y *less drug* en pacientes VIH+ previamente tratados, 272

**Personas mayores**

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, 371

**Pie equino**

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, 412

**Plasma rico en plaquetas**

Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención, 385

**Polifarmacia**

Criterios de Beers *versus* STOPP en pacientes mayores, polimedicados y residentes en la comunidad, 150

**Preparación de fármacos**

Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas cerrados mediante simulación con fluoresceína, 496

**Preparación de medicamentos**

Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles, 260

**Prescripción**

Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida, 333

Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos, 457

**Prescripción de medicamentos**

Comparación entre el método de validación farmacéutica tradicional *versus* validación farmacéutica asistida en pacientes hospitalizados, 165

**Prescripción inadecuada**

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, 371

**Prescripción potencialmente inapropiada**

Criterios de Beers *versus* STOPP en pacientes mayores, polimedicados y residentes en la comunidad, 150

Concordancia entre los criterios STOPP 2009 y los Beers 2003 en el momento del ingreso hospitalario, 504

**Prescripciones de medicamentos**

Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica, 63

**Prevención**

Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención?, 219

**Problemas relacionados con los medicamentos**

Análisis de la actividad de conciliación de la medicación establecida al ingreso hospitalario, 246

Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial, 529

**Producto sanitario**

Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención, 385

**Profilaxis**

Dispositivos de administración de Factor VIII en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la adherencia, 579

**Profilaxis pre-exposición**

Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención?, 219

**Profilaxis preexposición**

Percepción de los profesionales sanitarios sobre la profilaxis preexposición al VIH en España (Estudio PERPPRES), 287

**Programas Estratégicos**

Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial, 529

**Queratitis bacterianas**

Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, 352

**Quimioterapia**

Quimioterapia al final de la vida; análisis de la práctica clínica en pacientes adultos onco-hematológicos con cáncer, 14

**Recomendación**

Adecuación de la teriparatida y grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas en un área de gestión sanitaria, 237

**Recomendaciones**

Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing., 394

**Registros electrónicos de salud**

Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica, 341

**Resistente**

Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso, 52

**Revisión de la medicación**

Comparación entre el método de validación farmacéutica tradicional *versus* validación farmacéutica asistida en pacientes hospitalizados, 165

**Riesgos laborales**

Medicamentos biopeligrosos: nuevos retos, nuevas oportunidades, 124

**Sangrado gastrointestinal**

Fracaso terapéutico a talidomida en paciente con sangrado intestinal recurrente debido a angiodisplasias, 230

**Satisfacción**

Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C, 569

**Seguridad**

Efectividad y seguridad del pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, 477

**Seguridad del paciente**

Análisis de la actividad de conciliación de la medicación establecida al ingreso hospitalario, 246

**Seguridad renal**

Comparación entre la efectividad y la seguridad renal del tenofovir y el entecavir en pacientes con hepatitis B crónica, 279

**Seguro**

Aplicaciones de *smartphone* para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas?, 25

**Servicio de Farmacia Clínica**

Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica, 3

**Servicio de Urgencias**

Tratamiento hipoglucemiante del paciente diabético en el Servicio de Urgencias, 172

**Sistema abierto**

Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención, 385

**Sistema cerrado**

Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención, 385

**sistema cerrado de transferencia**

Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas cerrados mediante simulación con fluoresceína, 496

**Sistema cerrado de transferencia de fármacos**

Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral, 36

**Sistemas cerrados**

Uso de los sistemas cerrados en el Servicio de Farmacia, 102

**Sistemas de administración**

Dispositivos de administración de Factor viii en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la adherencia, 579

**Sistemas de alerta de medicación**

Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos, 457

**Sistemas de información en salud**

Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica, 341

**Sistemas de soporte a la decisión**

Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos, 457

**Smartphone**

Aplicaciones de *smartphone* para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas?, 25

**Sobreprescripción**

¿Existe una sobreprescripción de inhibidores de la bomba de protones en el paciente oncohematológico en tratamiento oncoespecífico ambulatorio?, 436

**Soporte de decisión**

Comparación entre el método de validación farmacéutica tradicional *versus* validación farmacéutica asistida en pacientes hospitalizados, 165

**STOPP**

Concordancia entre los criterios STOPP 2009 y los Beers 2003 en el momento del ingreso hospitalario, 504

**Tenofovir**

Comparación entre la efectividad y la seguridad renal del tenofovir y el entecavir en pacientes con hepatitis B crónica, 279

**Teriparatida**

Adecuación de la teriparatida y grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas en un área de gestión sanitaria, 237

**Thalidomide**

Fracaso terapéutico a talidomida en paciente con sangrado intestinal recurrente debido a angiodisplasias, 230

**Toxinas botulínicas**

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, 412

**Transición Asistencial**

Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial, 529

**Tratamiento antirretroviral**

Persistencia entre las estrategias terapéuticas *single-tablet y less drug* en pacientes VIH+ previamente tratados, 272

**Triturar**

Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA, 514

**Tromboembolismo venoso**

Coste-efectividad de apixaban *versus* heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso, 187

**Trombosis venosa profunda**

Coste-efectividad de apixaban *versus* heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso, 187

**Urgencias**

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, 371

**Usos fuera de lo indicado**

Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica, 63

**Vigilancia productos sanitarios**

Diseño de un aplicativo para el registro de implantes, gestión de alertas e incidentes relacionados con productos sanitarios como herramienta para el responsable de vigilancia de productos sanitarios, 118

**VIH**

Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR, 90

Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención?, 219

Persistencia entre las estrategias terapéuticas *single-tablet* y *less drug* en pacientes VIH+ previamente tratados, 272

Percepción de los profesionales sanitarios sobre la profilaxis preexposición al VIH en España (Estudio PERPPRES), 287

Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO, 544

#### **Virus de la hepatitis C**

Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C, 569

## ÍNDICE GENERAL (Vol. 40-2016)

### VOL. 40. ENERO-FEBRERO 2016. N.º 1

#### EDITORIAL

- **Retos en la formulación magistral oftálmica, 1**  
*Anxo Fernández-Ferreiro, Miguel González-Barcia, Francisco J Otero Espinar, José Blanco Méndez y María Jesús Lamas*

#### ORIGINALES

- **Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica, 3**  
*José Miguel Chaverri-Fernández, Esteban Zavaleta-Monestel, José Pablo Díaz-Madriz, Angie Ortiz-Ureña, Mónica Ramírez-Hernández y Karina Trejos-Morales*
- **Quimioterapia al final de la vida; análisis de la práctica clínica en pacientes adultos onco-hematológicos con cáncer, 14**  
*Pilar Taberner Bonastre, María Teresa Taberner Bonastre, Enrique Soler Company y María Dolores Pérez-Serrano Lainosa*
- **Aplicaciones de smartphone para pacientes con cáncer; ¿qué conocemos sobre ellas?, 25**  
*Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Sara Ibáñez-García, Almudena Ribed-Sánchez, María Sanjurjo-Sáez y Ana Herranz-Alonso*
- **Evaluación de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboración de quimioterapia parenteral, 36**  
*Sandra Gómez-Álvarez, Begoña Porta-Oltra, Marta Hernández-Griso, Francisca Pérez-Labaña y Mónica Climente-Martí*
- **Efecto de una dosis de lidocaína y ketamina sobre el consumo intraoperatorio de opioides en pacientes sometidas a cirugía ginecológica electiva bajo anestesia general. Estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo, 44**  
*Jusset Teresa García-Navia, Javier Tornero López, Juan José Egea-Guerrero, Ángel Vilches Arenas and Tiburcio Vázquez Gutiérrez*

#### CARTAS AL DIRECTOR

- **Uso de leflunomida en infección de citomegalovirus resistente: a propósito de un caso, 52**  
*Isabel Gómez Valbuena, Daniele Alioto, Olga Serrano Garrote y José Miguel Ferrari Piquero*
- **Neumonitis intersticial por mesalazina en paciente con colitis ulcerosa, 55**  
*Elena Prado Mel y María Gil López*
- **Individualización posológica de enoxaparina en un obeso extremo mediante la monitorización del factor anti-Xa, 58**  
*Arantxa Andújar Mateos, Carmen Matoses Chirivella, Francisco José Rodríguez Lucena y Andrés Navarro Ruiz*

#### OTROS

- **Revisores de originales publicados 2015, 60**
- **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2015, 62**

### VOL. 40. MARZO-ABRIL 2016. N.º 2

#### ORIGINALES

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

#### ARTÍCULO DE OPINIÓN

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

#### CARTAS AL DIRECTOR

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

#### IN MEMORIAM

- **Roberto Marín Gil (1979-2016), 139**

## VOL. 40. MAYO-JUNIO 2016. N.º 3

## ORIGINALES

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

## ARTÍCULOS DE OPINIÓN

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

## CARTAS AL DIRECTOR

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

## VOL. 40. JULIO-AGOSTO 2016. N.º 4

## EDITORIAL

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

## ORIGINALES

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

## ARTÍCULOS DE OPINIÓN

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

## CARTAS AL DIRECTOR

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

## VOL. 40. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2016. N.º 5

## ORIGINALES

- **Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida**, 333  
*Lucía Villamayor-Blanco, Leticia Herrero-Poch, Jose Carlos de-Miguel-Bouzas y M.ª Carmen Freire-Vazquez*
- **Resultados en salud de la integración del informe de monitorización farmacocinética en la historia clínica electrónica**, 341  
*Marina Sáez Belló, Ana Moya Gil, M.ª Ángeles López-Montenegro Soria, Pablo Sánchez Sancho, Pau Frías Ruiz y Mónica Climente Martí*

- **Evaluación de la toxicidad ocular *in vitro* de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria**, 352  
*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*
- **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**, 371  
*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*
- **Plasma rico en plaquetas: actualización de los sistemas empleados para su obtención**, 385  
*Raquel Moreno, Marisa Gaspar Carreño, José María Alonso Herreros, José Antonio Romero Garrido y Piedad López-Sánchez*
- **Documento interdisciplinar de recomendaciones para mejorar la adherencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones Adhing**, 394  
*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*
- **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**, 412  
*Gloria Tapias, Mar García-Romero, Carlos Crespo, Maribel Cuesta, Carles Forné y Samuel Ignacio Pascual-Pascual*
- **Calidad microbiológica de las formulaciones orales líquidas pediátricas**, 427  
*M.ª José Cabañas Poy, Carme Cañete Ramírez, Sabina X González de Lauro, Virginia Rodríguez Garrido, Gloria Roig Carbajosa, Aurora Fernández-Polo y Susana Clemente Bautista*

#### COMUNICACIÓN BREVE

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

#### CARTAS AL DIRECTOR

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

#### VOL. 40. NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2016. N.º 6

#### ARTÍCULO ESPECIAL

- **Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos**, 457  
*Núria Solà Bonada, Ana María Álvarez Díaz, Carlos Codina Jané y TECNO Work Group of the SEFH*

#### ORIGINALES

- **Efectividad y seguridad del pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía**, 477  
*María Antonia Pérez-Moreno, Jesús Cotrina-Luque, Mercedes Galván-Banqueri, Sandra Flores-Moreno, Francisco Javier Bautista-Paloma y Miguel Ángel Calleja-Hernández*
- **Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia**, 486  
*Rosa M.ª Romero Jiménez, Pilar Gomis Muñoz, Cristina Crespo, Guadalupe Piñeiro, Juan Carlos Pérez-Pons, Sonsoles García Rodicio, Carmen Ripa Ciaurriz, Vicente Gimeno Ballester, Cristina Vázquez, Mercedes Cervera, M.ª Victoria Calvo y Pilar Tejada*
- **Prescripción de medicamentos oncológicos en un Servicio de Oncología: adecuación a las guías de práctica clínica**, 491  
*Valeria Palchik, María Luz Traverso, Marisel Colautti, Mariela Bianchi, Lucía Dolza, José María Catena y Mercedes Salamano*
- **Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas cerrados mediante simulación con fluoresceína**, 496  
*Eva González-Haba Peña, Silvia Manrique Rodríguez, Ana M.ª Herranz Alonso, Patricia Pérez Castán, Mónica Moreno Gálvez, Irene Iglesias Peinado y María Sanjurjo Sáez*
- **Concordancia entre los criterios STOPP 2009 y los Beers 2003 en el momento del ingreso hospitalario**, 504  
*María Muñoz García, Eva Delgado Silveira, Sagrario Martín-Aragón Álvarez, Teresa Bermejo Vicedo y Alfonso José Cruz-Jentoft*
- **Adecuación de la medicación oral en personas institucionalizadas en residencias de mayores a los que se les tritura la medicación: Estudio ADECUA**, 514  
*Francisco Apolo Carvajal, María González Martínez, Elena Capilla Santamaría, Betsabé Cáliz Hernández, Iciar Cañamares Orbis, Nuria Martínez Casanova, Eugenia Martínez Sánchez, Ainhoa Aranguren Oyarzábal, María José Calvo Alcántara y Encarnación Cruz Martos*
- **Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial**, 529  
*Elena Yaiza Romero-Ventosa, Marisol Samartín-Ucha, Alicia Martín-Vila, María Lucía Martínez-Sánchez, Isabel Rey Gómez-Serranillos y Guadalupe Piñeiro-Corralles*
- **Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO**, 544  
*Ramón Morillo Verdugo, Andrea Lisbeth Villarreal Arévalo, María Álvarez de Sotomayor y María de las Aguas Robustillo Cortes*
- **Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C**, 569  
*Irene Cañamares Orbis, Javier Sáez de la Fuente, Elsa Izquierdo García, Concepción Esteban Alba, Ana Such Díaz e Ismael Escobar Rodríguez*

**COMUNICACIÓN BREVE**

- **Dispositivos de administración de Factor VIII en la hemofilia A. Barreras y estímulos para la-adherencia, 579**  
*Isabel Fernández-Arias y Hae Kyung Kim*

**REVISIÓN**

- **Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente, 604**  
*Pablo Martín Lancharro, Nuria de Castro-Acuña Iglesias, Francisco-Javier González-Barcala y José Domingo Moure González*

**CARTAS AL DIRECTOR**

- **Mioclónias asociadas al tratamiento con ciprofloxacino, 622**  
*Esperanza Bueno Juana, Carmen Vicente de Vera Floristán, Anyuli Gracia Gutiérrez, Juan Ignacio Pérez Calvo y Carlos Tejero Juste*
- **Infiltrados pulmonares asociados a la administración de sertralina, 624**  
*Angel Luis Salcedo Mingoarranz, Ana Puebla Villaescusa, Lorena de Agustín Sierra, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas y Benito García Díaz*
- **Índice Anual, 627**

**FIN DEL VOLUMEN 40**