



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

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

Editorial

- 43** **Directiva Europea de Medicamentos Falsificados: luces y sombras para la Farmacia Hospitalaria**
Ana Herranz, Eva Negro, Grupo de trabajo SEFH-CGCOF

Originales

- 45** **Monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico hospitalario mediante el programa paciente centinela**
María José Fernández-Megía, Isabel Font Noguera, Matilde Merino Sanjuán, José Luis Poveda Andrés
- 53** **Clasificación de los grupos de medicamentos según su nivel de riesgo en el ámbito hospitalario**
Noelia Vicente Oliveras, Covadonga Pérez Menéndez Conde, Ana María Álvarez Díaz, Teresa Bermejo Vicedo, Sagrario Martín-Aragón Álvarez, Beatriz Montero Errasquín, José Luis Calleja López, María Angeles Gálvez Múgica, Gema Nieto Gómez, Gemma García Menéndez, Sonia Chamarro Rubio, Eva Delgado-Silveira
- 62** **Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico**
Isabel Cuesta-López, Marina Sánchez-Cuervo, Ángel Candela-Toha, Juana Benedí-González, Teresa Bermejo-Vicedo
- 68** **Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles**
Cristina Crespo-Martínez, Mariola Sirvent-Ochando, Amparo Vázquez-Polo, Isabel Caba-Porras, Rosa M.ª Romero-Jiménez, Pilar Tejada-González

Revisión

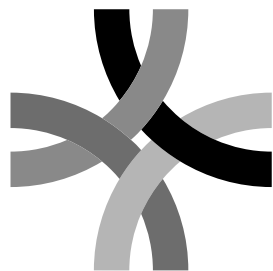
- 73** **Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos**
Ana Alejandra García-Robles, Eduardo López Briz, María Dolores Fraga Fuentes, Rocío Asensi Díez, Jesús Francisco Sierra Sánchez

Artículo especial

- 82** **Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas**
Raquel Fuentes-Trigoyen, Ana María Martín de Rosales Cabrera, Ana Cristina Riestra, María Nieves Vila, Carmela Dávila-Pousa, José María Alonso Herreros, Carmen López-Cabezas, Came Cañete, María Sagrario Pernía-López, Marta García-Palomo, Pedro Arriola Villalobos, Lucía Ibares-Frías, José Luis Urcelay Segura, Jacobo Ramón Yañez Martínez

Caso clínico

- 89** **Pericarditis refractaria tratada con éxito con anakinra en un paciente pediátrico**
Delia Fernández-Redondo, Carmen García-Muñoz, Marcos Nieves-Sedano, José-Miguel Ferrari-Piquero



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.F.H.



Directora

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

Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
mgorgas@vhebron.net

Responsable Área Publicaciones de la S.E.F.H.

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, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), 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



Farmacia
HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

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

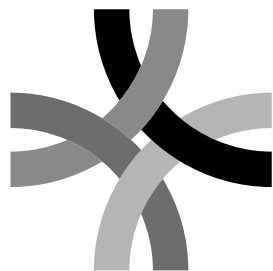
Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

SVP: 20-12-R-CM

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. María Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Canarias

D. Fernando Gutiérrez Nicolás

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufategui

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. M. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Ana Ortega Eslava

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

D. Juan Carlos Valenzuela Gámez

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. Garbiñe Lizeaga Cundin

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Principado de Asturias

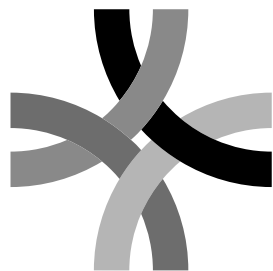
Dña. Cristina Calzón Blanco

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

Vocal de Residentes

D. Manuel Murillo Izquierdo



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
España
mgorgas@vhebron.net

Comité editorial

Ana Álvarez Díaz
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
aalvarezd@salud.madrid.org

Carlos Codina Jane
Hospital Clinic. Barcelona
España
ccodina@clinic.ub.es

Olga Delgado Sánchez
Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca
España
olga.delgado@ssib.es

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital de Urduliz - Alfredo Espinosa. OSI Uribe.
Urduliz. Bizkaia
España

mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

Eduardo López Briz
Hospital Universitario y Politécnico la Fe.
Valencia
España
lopez_edubri@gva.es

Luis Margusino Framiñan
Hospital Universitario. A Coruña
España
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

M.º Estela Moreno Martínez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España

mmorenoma@santpau.cat

Juan Pablo Ordovás Baines
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia
España
ordovas_jua@gva.es

M.º José Otero López
Hospital Universitario Salamanca.
Salamanca
España
mjotero@telefonica.net

Eva Delgado Silveira
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
eva.delgado@salud.madrid.org

Bernardo Santos Ramos
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Servicio Andaluz de Salud. Sevilla
España
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

Comité científico

Francisco Javier Blanco García
Hospital Universitario. A Coruña
España
fblagar@sergas.es

Gerardo Cajaraville
Fundación Onkologikoa.
San Sebastián
España
gcajaraville@onkologikoa.org

Ángel Carracedo Álvarez
Fundación Pública Gallega
de Medicina Genómica.
Galicia
España
angel.carracedo@usc.es

William W. Churchill
Brigham Health.
Boston. Massachusetts
Estados Unidos
wchurchill@partners.org

Pilar Garrido López
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
pilargarrido@gmail.com

Matthew C. Grissinger
Institute for Safe Medication Practice.
Horsham
Estados Unidos
mgrissinger@ismp.org

Juan Carlos Izpisua Belmonte
Salk Institute for Biological Studies.
La Jolla. California
Estados Unidos
belmonte@salk.edu

M. Antonia Mangués Bafalluy
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
mmangués@santpau.es

Santiago Moreno Guillén
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
smguillen@salud.madrid.org

Mirko Petrovic
Ghent University. Gent
Bélgica
mirko.petrovic@ugent.be

Marcela Rousseau
Asociación Argentina de
Farmacéuticos de Hospital.
Argentina
rousseau.marcela@gmail.com

Jesús Rodríguez Baño
Hospital Virgen del Rocío.
Sevilla
España
jesusb@us.es

María Sanjurjo Sáez
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid
España
maria.sanjurjo@salud.madrid.org

Anthony Sinclair
Birmingham Children's Hospital.
Birmingham
Inglaterra
anthony.Sinclair@bch.nhs.uk

Derek Stewart
Robert Gordon University. Aberdeen
Escocia
d.stewart@rgu.ac.uk

Paul Szumita
Brigham and Women's Hospital.
Boston. Massachusetts
Estados Unidos
pszumita@bwh.harvard.edu

INFORMACIÓN PARA AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA

NUEVAS NORMAS DE PUBLICACIÓN MAYO 2017

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español y en inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa. Los artículos originales, originales breves y las revisiones recibidos en español serán traducidos al inglés y se publicarán en ambas lenguas.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar la no aceptación del trabajo.

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

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista. Deben respetarse los principios éticos referentes a la autoría de trabajos y conflicto de intereses.

Todos los manuscritos serán evaluados por el comité editorial de la Revista y se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares» por revisores expertos designados por los editores. El comité editorial remitirá a los autores el informe anónimo de los revisores. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los autores deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente, si procede, se realizará una segunda evaluación del trabajo antes de emitir la decisión final sobre aceptación o no del manuscrito. En caso de que el trabajo sea publicable, se confirmará la aceptación del mismo. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los autores.

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

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del Comité editorial o previa solicitud de los autores interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el Director de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria. Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de las mismas características que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

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

Artículos especiales. Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los autores. Pueden ser documentos de consenso, documentos elaborados por los grupos de trabajo de la SEFH o conjuntamente con otras sociedades científicas, guías clínicas, etc. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede serán enviados a revisores externos.

Casos clínicos. Trabajos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso. Su estructura responderá al esquema introducción, descripción del caso y discusión.

Cartas al director. Se recogerán en esta sección:

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior. Si la carta hace referencia a un artículo publicado recientemente en la revista, se enviará al autor del mismo para que ejerza su derecho a réplica, si lo considera oportuno.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto máximo	Tablas y figuras máximo	Referencias máximo	Número de autores máximo
Editoriales	---	1.500 palabras		15	2
Originales	Estructurado 250 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 150 palabras	1.500 palabras	2	15	4
Revisión	Estructurado 250 palabras	5.500 palabras	6	100	4
Especiales	250 palabras	5.500 palabras	6	30	6
Casos clínicos	---	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	---	600 palabras	1	5	4

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

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

El texto debe presentarse en formato Word con letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere. Las unidades de medida se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separarán de las unidades mediante una coma y los millares se indicarán mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

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

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

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://dare.uvu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

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

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir las siguientes guías:

- Guía STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) para la publicación de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>
- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/>
- PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>

Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio Web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria: <http://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/index>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

Primer documento

Página del título: Constará de la siguiente información:

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

- Autores y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondientes. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los autores. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.

- Los autores deben definir su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

- Autor responsable del manuscrito y dirección

- Autor para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).

- Carta de presentación: Dirigida al Director de Farmacia Hospitalaria, con la firma y DNI de todos los autores, en la que solicite la valoración del trabajo para su publicación en Farmacia Hospitalaria.

- La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.

- Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo

- La declaración explícita de que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.

- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial cuando el trabajo haya sido aceptado para publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material.

- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para autores y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.

- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el Director de Farmacia Hospitalaria.

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

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.

- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.

- La aprobación de la versión final para su publicación.

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

En aquellos trabajos de consenso, multicéntricos, en los que hayan participado un número de autores superior al límite establecido en la revista, se podrá considerar la autoría colectiva. En este caso, se incluirá el nombre de los seis primeros autores, seguido del nombre que represente al Grupo o Proyecto. Los seis primeros autores aparecerán publicados en la cabecera del artículo, el resto se relacionarán como anexo, indicando su contribución de autoría.

Los autores se harán constar tanto en la primera página del título como en el apartado "Cesión de derechos" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío del trabajo, la declaración de que han leído y aprobado el manuscrito y que se cumplen los requisitos para la autoría. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

- **Financiación:** Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».
- **Agradecimientos:** Se expresarán a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.
- **Conflicto de interés:** Todos los artículos que se envíen a Farmacia Hospitalaria deben contener una declaración de los posibles conflictos de interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los autores, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. El Director podrá requerir a los autores que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial y se cumplimentará en el apartado "Financiación y conflicto de intereses" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>
- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen a los autores o la procedencia del trabajo.

- **Resumen:** En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés, con la única excepción de las editoriales, casos clínicos y las cartas al director, que en el caso de que lo incluyan, este también deberá ser en español e inglés (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) describir los mismos objetivos y resultados esenciales del artículo; 3) no incluir materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no utilizar abreviaturas.
- **Palabras clave:** Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director que pueden o no llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.
- Las palabras clave deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings (MeSH)* propuestos por la U.S. *National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
- **Abstract y keywords:** Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.
- **Aportación a la literatura científica:** En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

Describir en un párrafo de 100 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.

Añadir un segundo párrafo (también de 100 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general.

- **Introducción:** Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar al lector en el estado actual del tema estudiado, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo o su justificación.
- **Métodos:** Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, intervenciones realizadas, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.
 - Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes que finalizaron el estudio.En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Debe mencionarse la autorización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica si procede. Además, se deben especificar de forma breve las normas éticas seguidas por los investigadores, al margen de la información que se facilite en el apartado "Responsabilidades éticas" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

- **Resultados:** Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentarán de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de p). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.
- **Discusión:** Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:
 - Los hallazgos más relevantes.
 - La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
 - El significado y la aplicación práctica de los resultados.
 - La opinión sobre el tema de los propios autores.
 - Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
 - Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
 - Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, estas deben derivarse exclusivamente del estudio.En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura. Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

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

• **Figuras:** Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Es preferible presentarlas en dos dimensiones, con el fondo en blanco y con diferentes tonalidades de grises o tramas para distinguir entre los grupos ya que se publicaran siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos independiente de las tablas.

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

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito. Se procurará el empleo de referencias recientes, además de aquellas consideradas relevantes en el tema abordado. Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónico debe indicarse la fecha de esa publicación.

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

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

A continuación, pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado.

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

1. Artículo original o revisión:

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

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38(5):398-404. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmati E, Vázquez A, et al; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

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

- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
- Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Capítulo de libro:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. Informe científico o técnico:

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

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

7. Tesis doctoral:

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

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

8. Documentos legales:

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

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

9. Material electrónico

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/th/141_pdf002vol38n5.pdf
- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/th/141_pdf002vol38n5.pdf

Monografía en Internet:

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

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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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

OBLIGACIONES DEL AUTOR

Responsabilidades éticas

Todos los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/> y en Farmacia Hospitalaria) y cumplimentarán y enviarán el documento de responsabilidades, acuerdo de publicación y cesión de derechos (disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual) http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

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

El autor es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo, como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

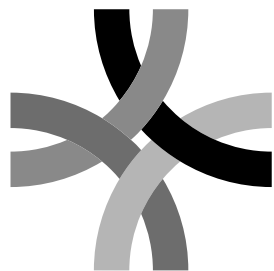
Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

Obtención de permisos

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material. También puede que sea necesario pedir permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan van a ser tratados en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo redactado por Vd. en la revista Farm Hosp. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo Vd. autoriza expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista Farm Hosp en los resúmenes anuales publicados por la SEFH en su página web <http://www.sefh.es> con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar con Vd.



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Sumario

Volumen 42. Número 2.
Marzo-Abril 2018

Editorial

- 43 Directiva Europea de Medicamentos Falsificados: luces y sombras para la Farmacia Hospitalaria
Ana Herranz, Eva Negro, Grupo de trabajo SEFH-CGCOF

Originales

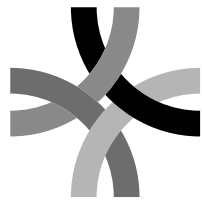
- 45 Monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico hospitalario mediante el programa paciente centinela
María José Fernández-Megía, Isabel Font Noguera, Matilde Merino Sanjuán, José Luis Poveda Andrés
- 53 Clasificación de los grupos de medicamentos según su nivel de riesgo en el ámbito hospitalario
Noelia Vicente Oliveros, Covadonga Pérez Menéndez Conde, Ana María Álvarez Díaz, Teresa Bermejo Vicedo, Sagrario Martín-Aragón Álvarez, Beatriz Montero Errasquín, José Luis Calleja López, María Angeles Gálvez Múgica, Gema Nieto Gómez, Gemma García Menéndez, Sonia Chamarro Rubio, Eva Delgado-Silveira
- 62 Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico
Isabel Cuesta-López, Marina Sánchez-Cuervo, Ángel Candela-Toha, Juana Benedí-González, Teresa Bermejo-Vicedo
- 68 Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles
Cristina Crespo-Martínez, Mariola Sirvent-Ochando, Amparo Vázquez-Polo, Isabel Caba-Porras, Rosa M.ª Romero-Jiménez, Pilar Tejada-González

Revisión

- 73 Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos
Ana Alejandra García-Robles, Eduardo López Briz, María Dolores Fraga Fuentes, Rocío Asensi Díez, Jesús Francisco Sierra Sánchez

Artículo especial

- 82 Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas
Raquel Fuentes-Irigoyen, Ana María Martín de Rosales Cabrera, Ana Cristina Riestra, María Nieves Vila, Carmela Dávila-Pousa, José María Alonso Herreros, Carmen López-Cabezas, Carme Cañete, María Sagrario Pernía-López, María García-Palomo, Pedro Arriola Villalobos, Lucía Ibares-Frías, José Luis Urcelay Segura, Jacobo Ramón Yañez Martínez



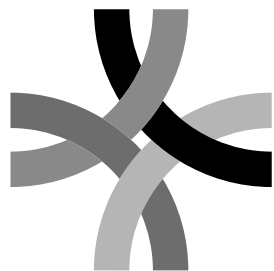
Sumario *(cont.)*

Volumen 42. Número 2.
Marzo-Abril 2018

Caso clínico

89 Pericarditis refractaria tratada con éxito con anakinra en un paciente pediátrico

Delia Fernández-Redondo, Carmen García-Muñoz, Marcos Nieves-Sedano, José-Miguel Ferrari-Piquero



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Contents

Volume 42. Number 2.
March-April 2018

Editorial

- 43 European Directive on Falsified Medicines: Lights and shadows for the Hospital Pharmacy

Ana Herranz, Eva Negro, Grupo de trabajo SEFH-CGCOF

Originals

- 45 Monitoring the quality of the hospital pharmacotherapeutic process by sentinel patient program

María José Fernández-Megía, Isabel Font Noguera, Matilde Merino Sanjuán, José Luis Poveda Andrés

- 53 Grading the potential safety risk of medications used in hospital care

Noelia Vicente Oliveros, Covadonga Pérez Menéndez Conde, Ana María Álvarez Díaz, Teresa Bermejo Vicedo, Sagrario Martín-Aragón Álvarez, Beatriz Montero Errasquín, José Luis Calleja López, María Angeles Gálvez Múgica, Gema Nieto Gómez, Gemma García Menéndez, Sonia Chamarro Rubio, Eva Delgado-Silveira

- 62 Impact of the implementation of vasoactive drug protocols on costs in the treatment of critically ill patients

Isabel Cuesta-López, Marina Sánchez-Cuervo, Ángel Candela-Toha, Juana Benedí-González, Teresa Bermejo-Vicedo

- 68 Survey on the use of zinc sulfate in parenteral nutrition in spanish hospitals

Cristina Crespo-Martínez, Mariola Sirvent-Ochando, Amparo Vázquez-Polo, Isabel Caba-Porras, Rosa M.º Romero-Jiménez, Pilar Tejada-González

Review

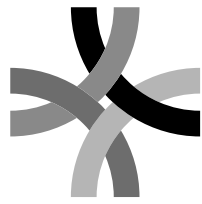
- 73 Review of oritavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections

Ana Alejandra García-Robles, Eduardo López Briz, María Dolores Fraga Fuentes, Rocío Asensi Díez, Jesús Francisco Sierra Sánchez

Special Article

- 82 Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations

Raquel Fuentes-Irigoyen, Ana María Martín de Rosales Cabrera, Ana Cristina Riestra, María Nieves Vila, Carmela Dávila-Pousa, José María Alonso Herreros, Carmen López-Cabezas, Carme Cañete, María Sagrario Pernía-López, María García-Palomo, Pedro Arriola Villalobos, Lucía Ibares-Frías, José Luis Urcelay Segura, Jacobo Ramón Yañez Martínez



Contents *(cont.)*

Volume 42. Number 2.
March-April 2018

Clinical case

89 Refractory pericarditis successfully treated with anakinra in a pediatric patient

*Delia Fernández-Redondo, Carmen García-Muñoz, Marcos Nieves-Sedano,
José-Miguel Ferrari-Piquero*

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

• Herranz A, Negro E, Grupo de trabajo SEFH-CGCOF. Directiva Europea de Medicamentos Falsificados: luces y sombras para la Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2018;42(2):43-44.



EDITORIAL

Directiva Europea de Medicamentos Falsificados: Luces y sombras para la Farmacia Hospitalaria

European Directive on Falsified Medicines: Lights and shadows for the Hospital Pharmacy

Ana Herranz, Eva Negro, Grupo de trabajo SEFH*-CGCOF**

*Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Autor para correspondencia

Ana Herranz Alonso

Correo electrónico:

aherranz.hgugm@salud.madrid.org

• Recibido el 20 de febrero de 2018;
• aceptado el 25 de febrero de 2018.

• DOI: 10.7399/fh.10997

La fabricación, distribución y venta de medicamentos falsificados es un negocio ilegal y muy lucrativo, que supone una amenaza mundial, con un impacto económico estimado de 10,2 billones de euros anuales a nivel europeo¹. La Agencia Europea del Medicamento define "medicamento falsificado"² como cualquier medicamento cuya presentación sea falsa con respecto a:

- Su identidad, incluidos el envase, el etiquetado, el nombre o composición (incluidos los excipientes) y la dosificación.
- Su origen, incluido el fabricante, el país de fabricación, el país de origen y el titular de la autorización de comercialización.
- Su historial, incluidos los registros y documentos relativos a los canales de distribución empleados.

En Europa han aparecido desde hace unos años medicamentos falsificados para tratamientos relacionados con estilos de vida, pero recientemente están surgiendo medicamentos falsificados para enfermedades graves, como tratamientos oncológicos. Estos productos suponen un riesgo muy importante para la salud de los pacientes y, por ello, las autoridades sanitarias de todo el mundo están desarrollando diversas iniciativas frente a este problema.

Desde el año 2009, la Unión Europea ha trabajado para prevenir la entrada de medicamentos falsificados en el canal legal. Esto ha derivado en una regulación europea recogida en la *Directiva 2011/62/UE*³, que modifica la *Directiva 2001/83/CE*, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal. El Reglamento Delegado 2016/161⁴ completa la regulación y establece las disposiciones detalladas relativas al sistema que consistirá en una verificación de los medicamentos extremo (fabricante) a extremo (punto de dispensación).

Como instrumento determinante para combatir los medicamentos falsificados en la cadena de suministros y mejorar la seguridad del paciente, tal y como exige la directiva anteriormente indicada, se ha creado la Organización Europea de Verificación de Medicamentos (EMVO, por sus siglas en inglés). La sociedad que gestiona el Sistema Español de Verificación de Medicamentos (SEVeM, S. L.) se constituyó en julio de 2016 y su consejo de administración está formado por Farmaindustria, la Asociación Española de Medicamentos Genéricos, la Federación de Distribuidores Farmacéuticos y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Además, cuenta con la participación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y recientemente se han incorporado el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) y las Comunidades Autónomas (CC. AA.). Su misión es velar porque se cumpla

con los requerimientos europeos, teniendo en cuenta el interés nacional. Desde su constitución, el SEVeM ha planificado la implantación del sistema en cuatro fases; Lanzamiento (2016), Desarrollo (2017), Pilotaje e Implantación progresiva (2018) y Operación (2019) que durará hasta el 2024. Hasta esta fecha convivirán medicamentos comercializados con anterioridad y posterioridad al 9 de febrero de 2019.

Los aspectos más relevantes del proceso de adaptación a la legislación mencionada para la Farmacia Hospitalaria⁵ son:

1. El sistema de autenticación y verificación de medicamentos afecta a los fabricantes de medicamentos, mayoristas y personas autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos en oficinas de farmacia y servicios de *farmacia de los centros asistenciales* (hospitales, centros de atención primaria, centros de vacunación, centros sociosanitarios, clínicas de diálisis, emergencias, mutuas, centros penitenciarios, etc.).
2. La regulación obliga a que cada envase de medicamentos que circule en la Unión Europea contenga:
 - a. *Identificador único (código único)* del envase que está registrado por el fabricante en un *Repositorio* central. Este código está impreso en el acondicionamiento secundario de los medicamentos en un *data-matrix*, que incluye además el código nacional, el lote y la fecha de caducidad.
 - b. *Dispositivo contra las manipulaciones* que muestre si el envase se ha abierto o alterado desde su salida de la fábrica.
3. La *verificación y autenticación* de los medicamentos en centros asistenciales se puede realizar en cualquier momento en el que el medicamento se encuentre en poder del centro, siempre que entre el suministro del medicamento al centro y su dispensación al paciente no medie venta. Para mantener la eficiencia de los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) parece que hay consenso europeo en que el menor impacto implicaría realizar este proceso en la recepción.



4. Estarán afectados a nivel general todos los medicamentos con receta excepto las soluciones de nutrición parenteral, las soluciones de diálisis, la irrigación, los gases medicinales, los radiofármacos y los medios de contraste y diagnóstico. A nivel nacional, hay que conocer los medicamentos con receta no obligados a incorporarlos al sistema ("Lista blanca") y aquellos sin receta que deberán llevar estos dispositivos ("Lista negra").
5. La puesta en marcha de protocolos de actuación en caso de detectarse una falsificación en coordinación con las autoridades sanitarias.
6. La definición de la utilidad de los datos para ser utilizados para otros fines, como por ejemplo la farmacovigilancia.

Son grandes las incertidumbres que genera el cumplimiento del reglamento, para cuya resolución es indispensable la colaboración de todas las partes implicadas y hacerlo de manera ágil, dado el estrecho margen con el que se cuenta hasta el 9 de febrero de 2019.

Desde el punto de vista de la Farmacia Hospitalaria nos surgen nuevas necesidades, ya que los SFH españoles tenemos un alto nivel de informatización y automatización, pero insuficiente para la puesta en marcha de la directiva. Algunas de estas necesidades son:

- a. Se va a requerir inversión en nuevos equipos y adaptación de los actuales como:
 - Escáneres que permitan la lectura de *datamatrix*.
 - Adaptación del *software* para captura de datos de *datamatrix*.
 - Nuevas estaciones de trabajo necesarias para proceder a la verificación en la recepción de los medicamentos.
- b. Se deben adaptar los sistemas de información para:
 - Contener la información de los medicamentos que deberían ser verificados ("lista blanca", "lista negra", muestras gratuitas, EEC, medicamento extranjeros, etc.).
 - Automatizar la captura de datos de lote y caducidad.
 - Adecuar los registros de entrada.
- c. Se deben desarrollar las interfaces necesarias para el acceso. La parte técnica de la integración será definida por el MSSSI en coordinación con las CC. AA., y los departamentos informáticos correspondientes definirán las condiciones de acceso al sistema desde terminales que se encuentren en la red del mismo (diseño de medidas de seguridad y nivel

de comunicaciones a desplegar, etc.). Los proveedores de sistemas de información deben conocer y desarrollar estas especificaciones.

- d. Se deben definir los cambios de procesos y requerimientos de personal. En un hospital medio se reciben cada año 4.602.246 unidades (11.008 albaranes) y en uno grande 22.400.000 (33.600 albaranes). La autenticación mediante lectura de cada envase de forma unitaria requerirá un técnico por cada 2.500.000 envases⁶. La única solución, ya trasladada a la industria farmacéutica, es la posibilidad de desactivar los identificadores únicos de forma agregada y reducir así la carga de trabajo. Para ello debemos tener un *software* capaz de desagregar los códigos y desactivar los identificadores de forma individualizada en el *repositorio*.
- e. Se debe prever la formación específica al personal de los Servicios de Farmacia.
- f. Se debe definir un cuadro de indicadores para evaluar la directiva en términos de eficiencia y efectividad.

La directiva no ofrece beneficios inmediatos para los SFH a no ser que contribuya a mejorar la identificación del medicamento en su acondicionamiento primario. Los SFH han invertido muchos esfuerzos y recursos en la seguridad y trazabilidad clínica de los medicamentos. Por ello, creemos necesario que aprovechando la puesta en marcha del Reglamento Delegado 2016/161 se deberían buscar soluciones a problemas que impactan en la trazabilidad de los medicamentos:

- Implantar soluciones que permitan automatizar la identificación del medicamento en su acondicionamiento primario⁷, al menos mediante el código de producto. Esto permitiría simplificar procesos en los SFH y que el medicamento pudiera ser escaneado en cada paso del proceso de elaboración, dispensación y administración⁸.
- Implantar soluciones para productos oncológicos, biológicos y hemoderivados que permitan la inclusión del lote y la caducidad en la identificación del medicamento para realizar la *trazabilidad* hasta el paciente. Ello permitiría una retirada eficiente y efectiva en caso de alarma sanitaria.

Es importante crear un marco de colaboración global Industria-Administración-SFH para impulsar actividades que aporten valor real al sistema sanitario y a la seguridad del paciente y no solo incrementen el coste y la burocracia de los procesos.

Bibliografía

1. European Union Intellectual Property OFFICE. Press release: release €10,2 billion lost every year across the EU due to fake medicines. [25/01/2018]. Disponible en: https://euiipo.europa.eu/tunnel-web/secure/webdav/guest/document_library/observatory/resources/research-and_studies/ip_infringement/study9/Press_release-pharmaceutical_sector_en.pdf
2. European Medicines Agency. Falsified medicines. [25/01/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000186.jsp
3. Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de Junio de 2011, que modifica la Directiva 2001/3/CE. [25/01/2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2011/174/100074-00087.pdf>
4. Commission Delegated Regulation. [25/01/2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2016_161/reg_2016_161_en.pdf
5. Verificación y autenticación de medicamentos. Requerimientos de los servicios de farmacia de centros asistenciales. CGCOF. Madrid [Monografía en internet] 2017 [25/01/2018]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/medicamentos/verificacion-autenticacion/Documents/2017-Verificacion-autenticacion-medicamentos.pdf>
6. Pinto de CN, Koshkouei MJ, Jeske M, Zeiler M, Brindley DA. The impact of the Falsified Medicines Directive in the Dispensing Operations of an Austrian Hospital Pharmacy. *Journal of Hospital & Medical Management*. 2017;3(1):4.
7. Escudero-Vilaplana, B, Manso-Manrique M, García-Sanz E, Sánchez-Guerrero A. Trazabilidad de medicamentos oncohematológicos a través de códigos de captura de datos. *Farm Hosp*. 2017;41(5):649-50.
8. Martínez Gabarrón J, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Sistemas de información en farmacia clínica aplicados a la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral: revisión sistemática. *Farm Hosp*. 2017;41(1):89-104.

Cómo citar este artículo:

· Fernández-Megía MJ, Font Noguera I, Merino Sanjuán M,
 · Poveda Andrés JL. Monitorización de la calidad del proceso
 · farmacoterapéutico hospitalario mediante el programa paciente
 · centinela. Farm Hosp. 2018;42(2):45-52.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico hospitalario mediante el programa paciente centinela

Monitoring the quality of the hospital pharmacotherapeutic process by sentinel patient program

María José Fernández-Megía¹, Isabel Font Noguera¹, Matilde Merino Sanjuán², José Luis Poveda Andrés¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ²Instituto Interuniversitario de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM), Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Autor para correspondencia

María José Fernández-Megía
 Servicio de Farmacia,
 Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
 Valencia, España
 Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
 46026 Valencia

Correo electrónico:
 fernandez_marmeg@gva.es

· Recibido el 9 de marzo de 2017;
 · aceptado el 10 de noviembre de 2017.
 · DOI: 10.7399/fh.10793

Resumen

Objetivo: Analizar los resultados del programa *paciente centinela* para la monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico en el paciente hospitalizado mediante indicadores basados en errores de medicación.

Método: *Diseño:* Estudio observacional, transversal y prospectivo. *Ámbito:* Hospital general de 1.000 camas. *Periodo:* mayo 2011-junio 2016. *Muestra:* Pacientes con cuatro o más medicamentos. *Variables:* Error de medicación, medicamentos prescritos, medicamentos y dosis preparadas, medicamentos administrados. Se definieron indicadores de seguridad a partir de los errores de medicación en cada fase del proceso farmacoterapéutico.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 334 de 746 pacientes presentaron algún error, lo que supuso un 44,8% (IC95%: 41,7 a 47,8). Se detectaron 564 errores de medicación (0,75 errores por paciente; IC95%: 0,7 a 0,8). Los indicadores de seguridad (errores de medicación por fase): omisión de registro de alergia 5,1% (38/746 pacientes); prescripción 2,3% (156/6.724 medicamentos); validación 0,6% (38/6.724 medicamentos), preparación: 2,6% (142/5.465 medicamentos) y administración: 3,7% (190/5.111 administraciones observadas). La evolución temporal de los indicadores, con gráficos de control estadístico, mostró procesos estables, excepto para la fase de administración. Las acciones de mejora propuestas fueron de normalización, formación y organización.

Conclusiones: El programa *paciente centinela* proporciona una visión global de la calidad del proceso farmacoterapéutico y fomenta la cultura de seguridad en el centro. Los gráficos de control estadístico han sido una herramienta útil para monitorizar los errores de medicación. El análisis de los errores de medicación ha servido para plantear acciones de mejora en cada una de las fases del proceso farmacoterapéutico.

Abstract

Objective: To analyze the results of *sentinel patient* program to monitoring the quality pharmacotherapeutic process in the hospitalized patient through medication errors.

Method: *Design:* Observational, prospective and transversal study. *Ambit:* General hospital of 1000 beds. *Period:* From May 2011 to June 2016. *Sample:* Patients with treatment prescribe within 24 hours of being admitted with 4 or more medications. *Variables:* Medication error, drugs prescribed, medications and doses dispensing, drugs administered. Safety indicators were defined based on medication errors at each stage of the pharmacotherapeutic process.

Results: Of the 746 patients studied, 334 had at least 1 medication error (44.8%; IC95%: 41.7-47.8). In the 746 treatments, 564 medication errors were detected (0.75 errors by patient; IC95%: 0.7-0.8). The safety indicators (medication error by stage) were: 5.1% (38/746 patients) for omission of allergy record; 2.3% (156/6724 drugs) for prescription; 0.6% (38/6724 drugs) for validation, 2.6% for dispensing (142/5465 drugs) and 3.7% (190/5111 administered drugs observed) for administration. The temporal evolution of the indicators, with graphs of statistical control showed stable processes, except for the administration. The proposed improvement actions were of a training, standardization and organizational type.

Conclusions: The *sentinel patient* program provides an overview of the quality of the pharmacotherapeutic process and promotes the safety culture at the center. Statistical control charts have been a useful tool for monitoring medication errors. The analysis of medication errors has served to propose improvement actions in each stage of the pharmacotherapeutic process.

PALABRAS CLAVE

Errores de medicación; Seguridad; Monitorización de la calidad.

KEYWORDS

Medication errors; Safety; Quality monitoring.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

Los estudios epidemiológicos publicados desde los años noventa han contribuido de forma importante al conocimiento de los eventos adversos ligados a la atención sanitaria en nuestro país¹. En el ámbito del medicamento, durante los últimos años, han sido muchos los estudios epidemiológicos publicados sobre la seguridad del medicamento^{2,5}. En el estudio ENEAS de 2005, la incidencia de pacientes hospitalizados con eventos adversos relacionados con la asistencia sanitaria fue de 9,3% (IC 95%: 8,6% -10,1%). Del total de eventos adversos, el 37,4% estaban relacionados con la medicación, siendo evitable un 34,8% de los mismos². En Atención Primaria, la prevalencia de pacientes con efectos adversos se cuantificó en 10,11% (IC95%: 9,48 a 10,74) y los medicamentos estuvieron relacionados en prácticamente la mitad (47,8%) de los casos³. Si la investigación se centró en conocer la prevalencia de errores de medicación (eventos prevenibles), en nuestro país los estudios mostraron proporciones entre el 7,22%^{6,7}.

Por consiguiente, la seguridad del medicamento constituye un problema de gran importancia y máxime cuando casi el 50% es prevenible² siendo necesario establecer actuaciones dirigidas tanto a la normalización de procesos como a la gestión de riesgos, tal como recomiendan los expertos en seguridad del paciente⁸. En este sentido, los programas de calidad pueden ser una herramienta adecuada para la gestión de riesgos en la utilización de medicamentos.

En el año 2011 el hospital objetivo de este estudio se trasladó a otro edificio, lo que supuso cambios estructurales y organizativos que llevaron al Servicio de Farmacia a implantar un proyecto de mejora de la calidad utilizando el método Lean Seis Sigma⁹. Este proyecto fue el punto de partida para establecer un programa de evaluación de la calidad del proceso farmacoterapéutico del paciente hospitalizado que permitiera establecer acciones de mejora y recomendaciones dirigidas a los profesionales implicados y a los gestores de proceso.

El objetivo del presente trabajo es analizar los resultados del programa *paciente centinela*, establecido para monitorizar la calidad del proceso farmacoterapéutico en el paciente hospitalizado mediante indicadores basados en errores de medicación.

Métodos

Aspectos éticos: El programa *paciente centinela* fue autorizado por el Comité de Investigación Biomédica del hospital y por las Direcciones Médica y de Enfermería. Los registros impresos y electrónicos excluyeron datos de identificación de pacientes.

Diseño: Estudio observacional, transversal y prospectivo. Periodo de estudio: mayo 2011-junio 2016.

Ámbito: Hospital general con 1.000 camas, 850 con sistema de prescripción electrónica asistida, 715 camas de adultos con sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias y 135 camas de pediatría con sistema de dispensación por *stock* en planta.

Proceso farmacoterapéutico: La prescripción médica, la validación farmacéutica y la administración y registro de ésta se realizaron de manera integrada a través de un programa de prescripción electrónica asistida. El Servicio de Farmacia preparó los carros de medicación con reparto diario con ayuda de armarios semiautomatizados conectados al programa de prescripción.

Organización del grupo trabajo: Compuesto por farmacéuticos observadores que seleccionaron los pacientes y revisaron cada una de las fases del proceso farmacoterapéutico para analizar la calidad y detectar errores de medicación. Y por farmacéuticos evaluadores encargados de la formación de los observadores, la actualización del protocolo de trabajo y la revisión de los datos recogidos. Para evaluar el grado de acuerdo o concordancia entre los observadores y los evaluadores en la detección de errores de medicación se utilizó el índice de Kappa utilizando los criterios de Landis y Koch. Este análisis se realizó cada vez que se incorporaron nuevos observadores, obteniéndose un valor medio de 0,72 (concordancia buena).

Criterios de inclusión: Pacientes en las 24 horas siguientes a su hospitalización con cuatro o más medicamentos, en unidad de hospitalización con sistema de prescripción electrónica y dispensación de medicamentos en dosis unitaria.

Criterios de exclusión: Pacientes ingresados en unidades de críticos, neonatos, pediatría y urgencias, debido al perfil asistencial del paciente y a las características del sistema de distribución de medicamentos en estas unidades. Los tratamientos de fluidoterapia intravenosa sin electrolitos y la quimioterapia parenteral fueron excluidos del análisis.

Muestra y muestreo: El tamaño muestral se calculó considerando una prevalencia del 50% de pacientes con algún error de medicación en cualquiera de las fases del proceso farmacoterapéutico, un nivel de confianza del 95%, una precisión del método de observación del 5% y un tamaño de población de 40.000 ingresos en 12 meses. Para determinar el tamaño de muestra de las oportunidades de error en las distintas fases del proceso farmacoterapéutico evaluadas (prescripción, validación, preparación y administración) se consideró una proporción de error del 10%, un nivel de confianza del 95%, una precisión del método de observación del 5% y un tamaño de población de dos millones de medicamentos en un periodo de 12 meses. El muestreo se realizó de lunes a jueves entre las 13:00 y 14:00 horas a partir del listado de pacientes con tratamientos prescritos y validados seleccionando dos pacientes de la misma unidad de hospitalización.

Unidad de análisis: Para las fases de prescripción y validación: medicamentos prescritos o que debían estarlo (oportunidades de error para la prescripción y validación). Fase de preparación: medicamentos y dosis preparadas, y prescritos y no dispensados (oportunidades de error para la preparación). Fase de administración: dosis administradas en horario 8:00 a 9:00h y dosis prescritas y no administradas (oportunidades de error para la administración).

Fuente de datos: Se revisaron los siguientes documentos: tratamiento farmacológico, historia clínica del paciente, listado de preparación de los carros de medicación y hoja de administración de medicamentos.

Variable principal: Error de medicación (EM) definido como cualquier incidente en cada una de las fases del proceso farmacoterapéutico.

Método de detección de los errores: Los EM en las fases de prescripción y la validación farmacéutica se identificaron mediante la revisión del tratamiento farmacológico (conciliación, cumplimiento de protocolos, ajuste según función renal etc.); en la fase de preparación a través de la revisión de cajetines en el Servicio de Farmacia y en la fase de administración por observación directa de la administración de la medicación correspondiente al horario 8:00- 9:00 horas del día siguiente al muestreo. Si no se podía observar esta última fase (alta, traslado a UCI/REA) el caso fue excluido. Los EM se clasificaron en función de la fase del proceso farmacoterapéutico y del tipo, según las recomendaciones actualizadas del Grupo de trabajo Ruiz-Jarabo¹⁰.

Variables: Número de medicamentos prescritos, número de medicamentos y dosis preparadas, número de medicamentos administrados observados, tipos de EM, causas, recomendaciones y acciones de mejora. Los indicadores de seguridad para cada fase del proceso farmacoterapéutico se expresaron como relación porcentual de EM respecto a las oportunidades de error. La evaluación de la calidad se realizó por comparación con un valor objetivo establecido en base a la experiencia en el ámbito del estudio y/o bibliografía consultada^{9,11,12}.

Análisis estadístico: Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y como porcentajes y su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Las variables cuantitativas se describieron como medidas de tendencia central (media o mediana según criterios de normalidad) y dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico). Se utilizaron los gráficos de control estadístico para analizar la evolución de los EM en cada fase (gráficos de proporciones). La significación estadística se definió como un valor de $p < 0,05$ y el intervalo de confianza del 95%. Los datos recogidos por los observadores fueron introducidos en el programa Minitab Statistical Software 17[®] versión gratuita distribuida por Minitab Inc para su análisis estadístico.

Resultados

Durante el periodo de estudio se revisaron 746 tratamientos correspondientes a 746 pacientes. Se analizaron un total de 6.724 medicamentos prescritos, 5.465 medicamentos y 9.187 dosis preparadas y 5.111 administraciones de medicamentos observadas. La media de medicamentos por tratamiento fue de 9 (SD: 3,4), las dosis preparadas 12,4 (SD: 5,9) y las administraciones de medicamentos observadas 6,8 (SD: 2,7). El número de pacientes que presentó algún error fue 334 (44,8% de los pacientes;

Tabla 1. Indicadores de seguridad utilizados en las distintas fases del proceso farmacoterapéutico.

Indicador	Criterio	Métrica: tasa	Cálculo	Resultado	Objetivo
Pacientes con EM	Pacientes en los que se ha detectado algún error en cualquier fase del proceso farmacoterapéutico.	$\frac{\text{N}^\circ \text{ pacientes con EM}}{\text{N}^\circ \text{ total pacientes}} \times 100$	334/746	44,8 %	40 %
EM por paciente	Errores detectados por paciente.	$\frac{\text{N}^\circ \text{ total de EM detectados}}{\text{N}^\circ \text{ total pacientes}} \times 100$	564/746	0,75	1
Registro alergia	Pacientes con alergia NO registrada en el programa de prescripción.	$\frac{\text{N}^\circ \text{ pacientes sin registro alergia}}{\text{N}^\circ \text{ total pacientes}} \times 100$	38/746	5,1 %	2 %
EM prescripción	Prescripciones realizadas por el médico que se adecuan a la situación clínica del paciente, protocolos, guías y procedimientos.	$\frac{\text{N}^\circ \text{ EM de prescripción}}{\text{N}^\circ \text{ total de medicamentos (líneas prescritas)}} \times 100$	156/6.724	2,3 %	2 %
EM validación	Prescripciones realizadas por el médico que están validadas por el farmacéutico considerando la situación clínica del paciente, protocolos, guías y procedimientos.	$\frac{\text{N}^\circ \text{ EM de validación}}{\text{N}^\circ \text{ total de medicamentos (líneas validadas)}} \times 100$	38/6.724	0,6 %	0,5 %
EM preparación	Medicamentos preparados y dispensados que son correctos, nombre, presentación, dosis, etc.	$\frac{\text{N}^\circ \text{ EM de preparación}}{\text{N}^\circ \text{ total de medicamentos preparados}} \times 100$	142/5.465	2,6 %	4 %
		$\frac{\text{N}^\circ \text{ EM de preparación}}{\text{N}^\circ \text{ total de dosis preparadas}} \times 100$	142/9.187	1,5 %	2 %
EM administración	Medicamentos administrados que son correctos, horario, método de administración, etc.	$\frac{\text{N}^\circ \text{ EM de administración}}{\text{N}^\circ \text{ total de administraciones observadas}} \times 100$	190/5.111	3,7 %	4 %

EM: error de medicación

IC95%: 41,7 a 47,8). Se detectaron 564 EM (0,75 errores por paciente; IC95%: 0,7 a 0,8). En la tabla 1 se muestran los indicadores de seguridad calculados para monitorizar la calidad del proceso farmacoterapéutico con su correspondiente valor objetivo. La distribución porcentual por fase del proceso farmacoterapéutico de los 564 errores detectados fue: 27% prescripción, 7% validación farmacéutica, 25% preparación, 33% administración (7% restante: omisión del registro de alergia en el programa de prescripción electrónica). La evolución temporal de algunos de los indicadores de seguridad se expone en las figuras 1-4. Se propusieron recomendaciones por cada EM detectado dirigidas al profesional implicado de forma verbal o escrita y en el caso de los de EM de prescripción mediante mensajes a través del programa de prescripción electrónica, que fueron de normalización, formación y organización. Además, se propusieron acciones de mejora a los gestores del proceso y al equipo directivo (Servicio de Farmacia, Dirección de Enfermería y Dirección Médica del hospital). En la tabla 2 se exponen los tipos de EM detectados más frecuentes, sus causas y las acciones de mejora propuestas.

Discusión

El programa de calidad *paciente centinela* ha permitido la detección de los EM y así monitorizar la calidad del proceso farmacoterapéutico, similar a una auditoría que compara los indicadores de seguridad con un valor objetivo y estudia la variabilidad de los mismos a lo largo del tiempo.

El método de trabajo permitió evaluar la calidad del proceso farmacoterapéutico de una forma global, más que ofrecer un enfoque epidemiológico de prevalencia de EM, ya que en un mismo paciente, se monitorizó la calidad de dicho proceso a través de la detección de EM. Además, el grupo de trabajo abordó la gestión de los EM incluyendo el análisis de las causas y la propuesta de acciones de mejora.

Los resultados obtenidos en el presente estudio son difíciles de comparar con otros publicados debido a diferencias en el método utilizado en la detección de los EM, en los circuitos de utilización de medicamentos y a la diferente clasificación de los errores, entre otros. Blasco *et al.*¹³ diseñan un método para investigar los EM a través de un estudio observacional y prospectivo, y aunque los resultados obtenidos por estos autores son difi-

les de comparar con el presente estudio, el método de trabajo utilizado es muy similar. Estos autores detectan los EM a partir de la observación del punto final (administración) informando un índice global de error del 12,8% (número de EM respecto del total de oportunidades de error) y 0,9 EM por paciente y día.

En un estudio observacional realizado en seis hospitales de Cataluña, se registran diariamente los EM originados en cada una de las fases del proceso farmacoterapéutico. Estos autores obtienen una tasa de EM de 16,94 errores por 100 paciente-día, siendo la fase de preparación-dispensación la de mayor proporción de errores, el 48% del total de EM detectados, posiblemente debido a que la preparación de medicamentos se llevaba a cabo de manera manual en algunos de los hospitales estudiados¹⁴. Sin embargo, en nuestro estudio el grado de automatización de la fase de preparación fue superior, siendo la fase de administración la que presentó mayor número de EM, representado un 33% del total de EM.

El indicador *omisión del registro de alergia* mostró un valor superior al valor objetivo marcado del 2%. Se propusieron acciones de mejora no solo focalizadas en el factor humano, sino dirigidas a la modificación del programa de prescripción, como la optimización en el registro, el volcado automático y la obligatoriedad de registro, implantadas en 2017.

La tasa de *error en la fase de prescripción* fue del 2,3%, valor muy próximo al valor objetivo propuesto. Aun así, este dato fue superior al obtenido en el mismo centro en el año 2006 cuyo cifra fue de 0,9%¹¹. La prescripción electrónica puede disminuir los errores relacionados con dosis incorrectas pero pueden aparecer otro tipo de errores asociados a la tecnología que pueden llegar al paciente y ocasionarle daño tal como apuntan otros autores^{15,16}. En un estudio realizado en hospitales británicos se comunica una tasa de error de prescripción de 8,8 EM por 100 medicamentos, posiblemente debido a que solo 3 de los 20 hospitales participantes en el estudio disponían de prescripción electrónica¹⁷. En otros dos estudios en hospitales con prescripción electrónica se obtienen datos similares al presente estudio, con 0,8 y 2,65 EM por 100 prescripciones analizadas^{8,19}. Los EM más frecuentes fueron la no realización de intercambio terapéutico, la selección incorrecta del medicamento y los errores de conciliación. Las principales causas de los errores en esta fase fueron el incumplimiento de normas y protocolos, la falta de destreza en el manejo del programa de prescripción

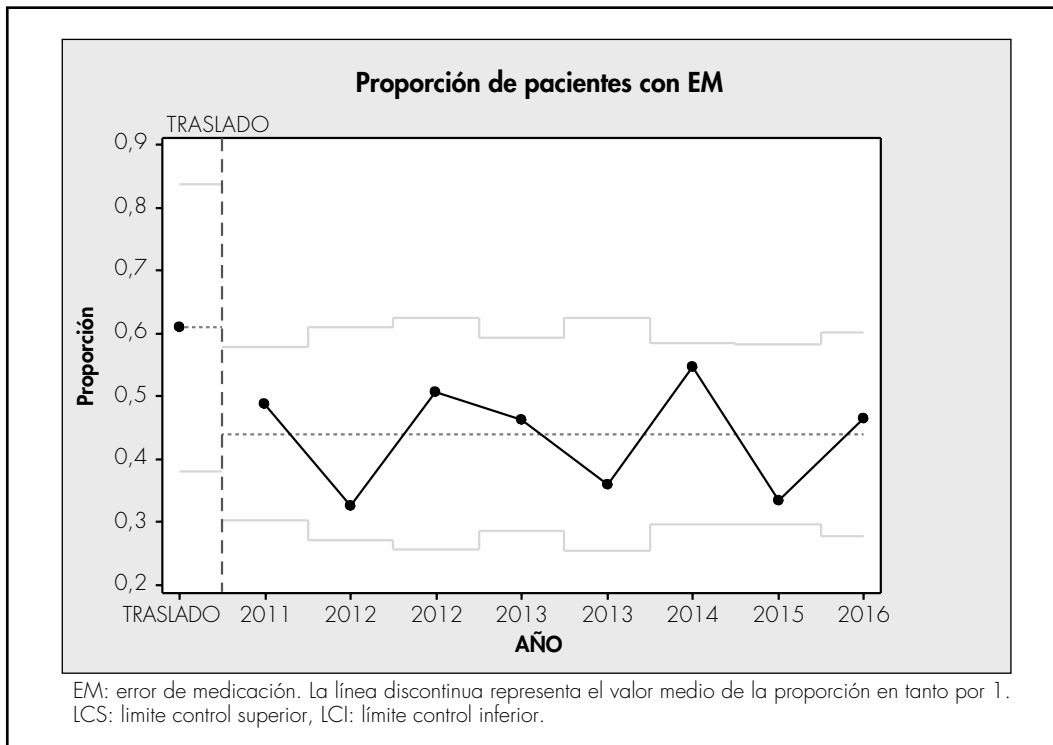


Figura 1. Gráfico de control estadístico de proporción de pacientes con EM.

electrónica y la falta de conocimiento sobre el paciente, de manera similar a lo comunicado para otros autores^{18,19}.

En cuanto a la *evolución temporal de los errores de prescripción* se apreció una disminución importante en relación con la fase inicial del estudio, del 7 al 2,3% al finalizar el estudio. Esta reducción podría atribuirse a la implantación de varias acciones de mejora durante el periodo de estudio. La actualización de la guía de intercambio terapéutico y de la base de

datos del programa de prescripción electrónica ha reducido la selección incorrecta de medicamento. En 2014 el servicio de farmacia realizó un estudio de la fatiga por alertas para mantener aquellas relevantes en el programa de prescripción electrónica²⁰. Zenziper *et al.*²¹ describen la implementación de un sistema de soporte a la decisión clínica en un sistema de prescripción electrónica y concluyen que para asegurar la efectividad y minimizar la fatiga de alertas es necesario una continua revisión y ajuste de

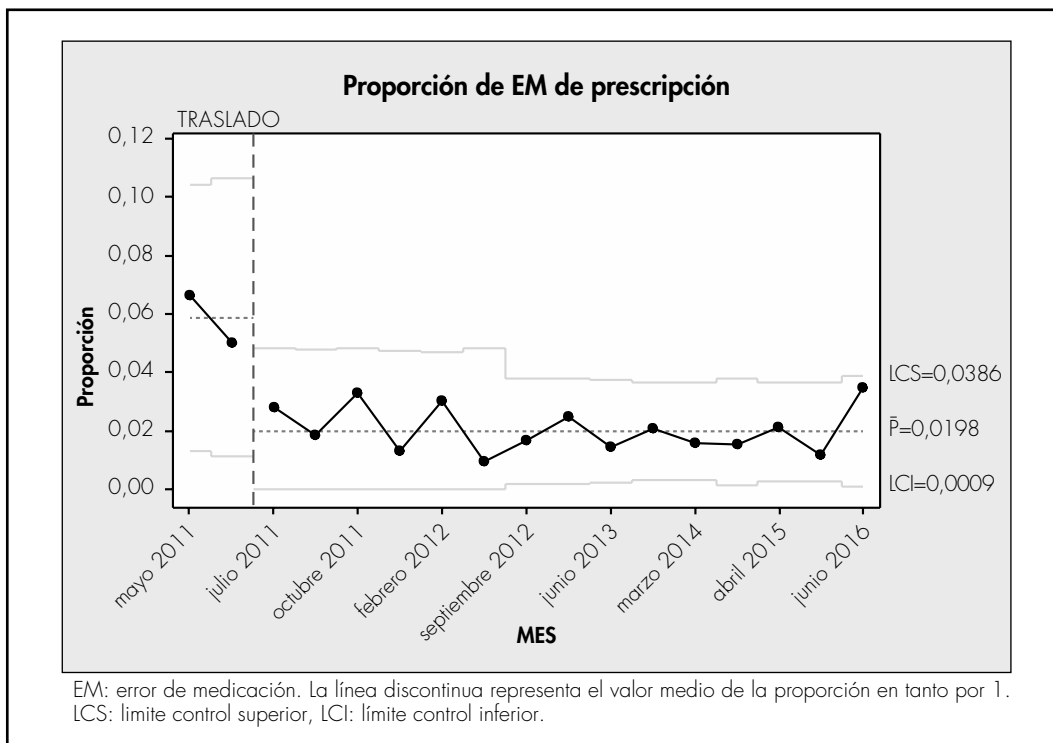


Figura 2. Gráfico de control estadístico de los EM en la fase de prescripción.

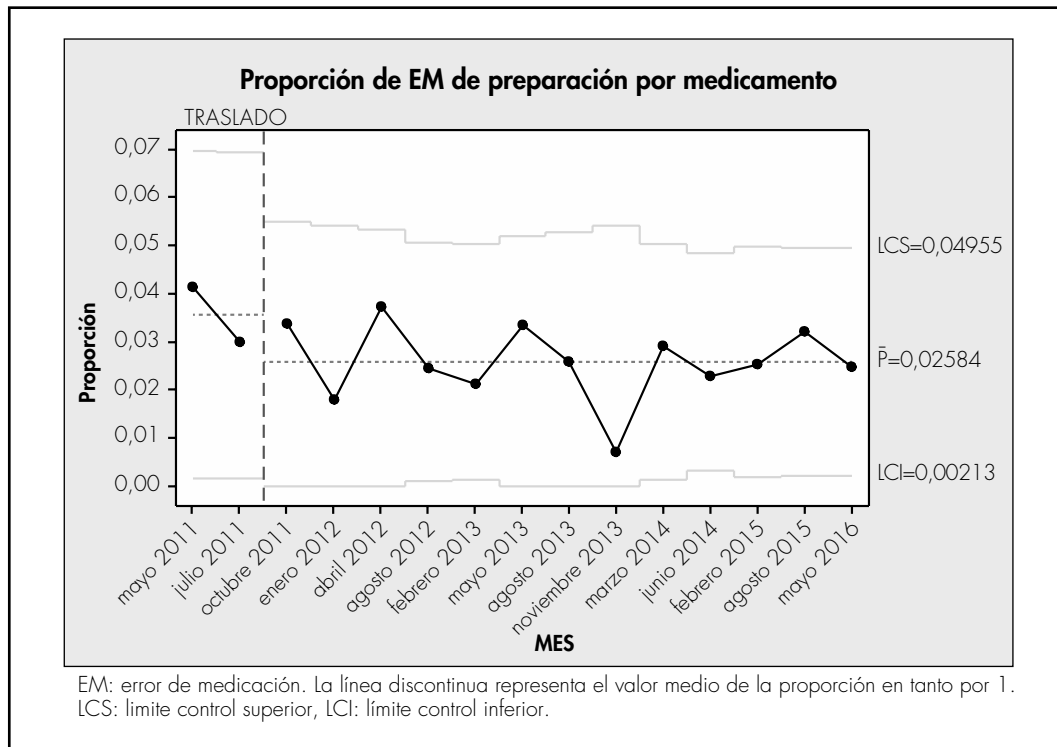


Figura 3. Gráfico de control estadístico de los EM en la fase de preparación por medicamento.

las mismas a la unidad clínica que lo utiliza. La formación y entrenamiento es fundamental para mejorar la seguridad en el manejo del programa de prescripción electrónica^{22,23}. Los farmacéuticos de área clínica se encargan de la formación de nuevos médicos, aunque queda pendiente la formación planificada de los médicos de plantilla.

La tasa de error en la fase de validación respecto al número de oportunidades de error fue del 0,6%, valor cercano al objetivo propuesto. Ha sido

la fase del proceso farmacoterapéutico con menor tasa de error, ya que esta fase fue una revisión de la prescripción médica con módulos de ayuda a la toma de decisiones integradas en el programa de prescripción electrónica (ajuste por insuficiencia renal, registro de alergia, dosis máxima, alertas de seguridad etc.). Los EM en esta fase han sido difíciles de comparar porque la mayoría de los estudios consultados incluyen la transcripción de los tratamientos desde el formato papel a formato electrónico y este paso

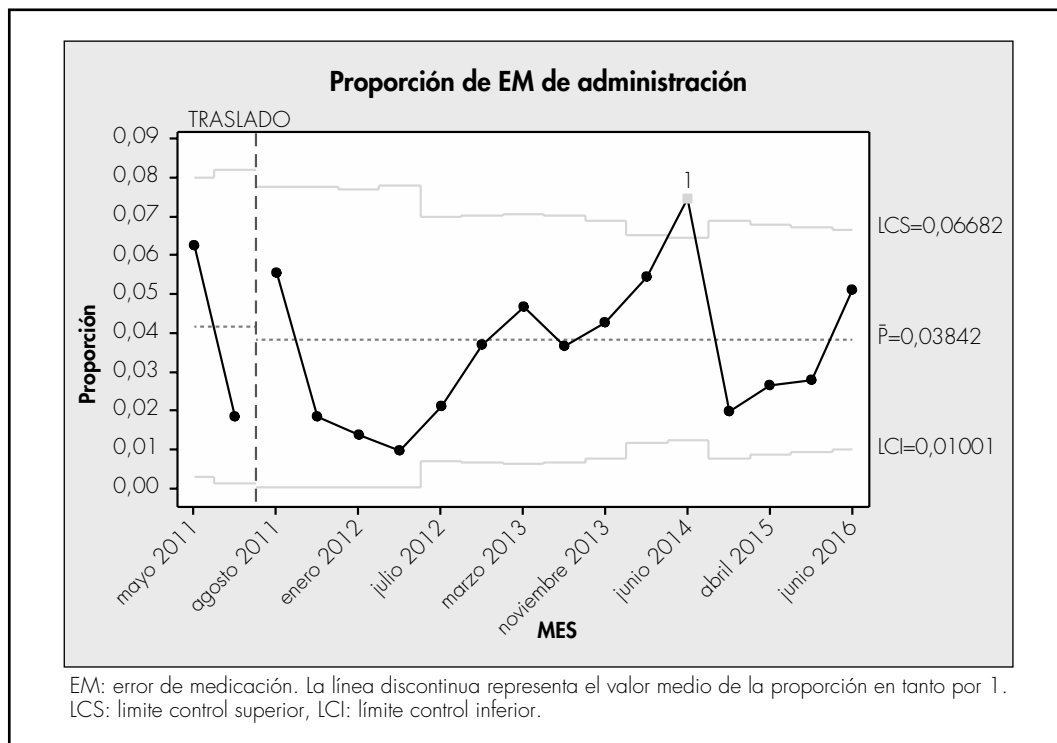


Figura 4. Gráfico de control estadístico de los EM en la fase de administración.

Tabla 2. Análisis cualitativo de los EM más frecuentes detectados, causas y acciones de mejora propuestas con grado de implantación: S (sí); N (no); P (parcialmente implantado)

Fase	Tipos de EM	Causas	Acciones de mejora
Registro alergia N=38	- Omisión del registro	- Falta de destreza en manejo del programa de prescripción electrónica - Falta de conocimiento sobre el paciente	- Transferencia automática de alergia desde historia clínica al programa de prescripción electrónica.(S)
Prescripción médica N=156	- Intercambio terapéutico (34%) - Selección incorrecta del medicamento (18%) - Conciliación (15%)	- Incumplimiento de normas y protocolos - Falta de destreza en manejo del programa de prescripción electrónica - Falta de conocimiento sobre el paciente	- Módulo intercambio terapéutico para los medicamentos no incluidos en guía del hospital.(N) - Revisión de guía farmacoterapéutica y guía de intercambio terapéutico.(S) - Programa de formación sobre conciliación.(S) - Implicación del paciente en su tratamiento farmacológico.(N) - Formación reglada y planificada de nuevos médicos en el programa de prescripción electrónica.(S) - Formación continuada de programa de prescripción electrónica para médicos.(N) - Estudio de fatiga de alertas.(S)
Validación farmacéutica N=38	- Duplicidad terapéutica (21%) - Intercambio terapéutico (17%) - Conciliación (12%)	- Descuido - Incumplimiento de normas y protocolos - Falta de conocimiento paciente	- Formación continuada de programa de prescripción electrónica para farmacéuticos.(P) - Reducción del ratio pacientes validados/farmacéutico.(N)
Preparación N=142	- Medicamento erróneo (30%) - Medicamento omitido (46%)	- Descuido - Incumplimiento de normas	- Revisión de carros de medicación.(N) - Implantación de varios repartos diarios de carros de medicación.(P) - Lectura de código barras para llenado de armarios y carros.(N) - Mejora de circuitos de trabajo.(S) - Mejora de condiciones ambientales y de ruido.(S)
Administración N=190	- Método de administración (53%) - Horario (21%)	- Incumplimiento de normas y protocolos - Sobrecarga de trabajo	- Fomentar cumplimiento de normas de administración.(S) - Lector óptico para los medicamentos previo a la administración.(P) - Preparación de medicamentos intravenosos desde el Servicio de Farmacia.(P) - Revisión y actualización de métodos de administración. (S) - Cursos de formación promovidos por el Comité de Calidad.(S) - Mejora de la base de datos del programa de prescripción electrónica.(S) - Autoevaluación del seguimiento de las normas de administración de medicamentos.(S)

es más sensible de sufrir errores. Aun así, en otros estudios se comunican tasas de error de transcripción-validación de 1,6%¹¹ y 0,82%¹⁴. Gorbach *et al.*²³ analizan los EM introducidos por el farmacéutico en la verificación de los tratamientos farmacológicos, obteniendo 4,87 EM por cada 100.000 prescripciones. El perfil de EM de validación y sus causas fueron similares a los de prescripción, ya que la mayoría de los errores de validación son errores de prescripción no detectados por el farmacéutico.

La *evolución temporal de los errores de validación* mostró un proceso estable, a pesar de que el porcentaje de error de validación se ha incrementado ligeramente durante los últimos meses del estudio debido al aumento de la cobertura de la población atendida que supuso un aumento en el número de validaciones farmacéuticas, sobre todo en horario de guardia.

La *tasa de error en la fase de preparación* respecto al número de oportunidades de error fue de 2,6% y de 1,6% respecto a los medicamentos y a las dosis respectivamente, no superando en ambos casos el objetivo propuesto. En un estudio realizado en nuestro centro para monitorizar los errores de dispensación a través de la revisión y el seguimiento aleatorio de los carros de medicación, se comunica un 1,8% de error por medicamento preparado, valor ligeramente inferior al obtenido en el presente trabajo². Álvarez-Díaz *et al.*²⁴ en un hospital general de 1.070 camas con sistema de prescripción electrónica y dosis unitaria (situación similar a nuestro estudio) informan de una tasa de error de preparación del 2,2% y consideran que la aplicación de nuevas tecnologías, en concreto la prescripción electrónica, contribuye a disminuir los EM en esta fase.

El análisis de los errores de preparación de medicamentos a través de *los gráficos de control* estadístico mostró una disminución progresiva, desde el 4% inicial hasta el 2,5% al final del estudio. Desde 2011 se implantaron acciones para aumentar la seguridad de esta fase: modificación de circuitos de trabajo, mejora de condiciones ambientales y de ruido, etc.

La *tasa de errores en la fase de administración* fue del 3,7%, valor inferior al valor objetivo del 4%, aunque superior al obtenido en un estudio previo que fue del 2,1%¹¹. Es importante resaltar que la definición de error de administración es muy amplia, abarcando aspectos como las discrepancias en el horario de administración, la administración del medicamento con o sin alimentos, la identificación del paciente previo a la administración etc., por lo que las tasas de error varían del 2% al 22% según el estudio consultado^{14,25,26}. El método y el horario fueron los errores de administración más frecuentes, al igual que en otros trabajos revisados^{25,27}. Los errores de horario en la mayoría de casos pueden no tener relevancia clínica, si bien para determinados fármacos un retraso en la administración puede ocasionar el desarrollo de eventos adversos o reclamaciones por parte del paciente.

Los EM de administración mostraron una mayor variabilidad a lo largo de tiempo, que podría deberse a la dificultad de la observación de esta fase y a la heterogeneidad de los hábitos de trabajo de las unidades de hospitalización. Este indicador al inicio del estudio fue del 6% y se redujo hasta el 3,7%, con amplias oscilaciones durante el periodo de realización del estudio. La revisión y actualización de los métodos de administración en

el programa de prescripción electrónica y la formación de profesionales podrían ser responsables de la mejora de la calidad en esta fase. La preparación de las mezclas intravenosas en el servicio de farmacia o la adquisición de medicamentos listos para su uso, podrían reducir los EM derivados de la dilución, además de reducir los tiempos de preparación y administración de medicamentos por parte del personal de enfermería de sala.

Una de las limitaciones de este estudio es la relacionada con el método de detección de EM basado en la revisión y la observación directa, por la posible alteración del comportamiento de los profesionales al saberse observados y aspectos de fiabilidad intra y entre observadores. Por otra parte, el método utilizado en este estudio así como la selección de pacientes al ingreso favorece la detección de errores técnicos y no tanto la detección de errores terapéuticos, por lo que es posible que algunos aspectos terapéuticos hayan quedado infra detectados. Por último, señalar que en este trabajo no se han recogido datos referentes al perfil de los profesionales implicados en los errores, como la antigüedad, puesto de trabajo, y, por tanto, no se ha estudiado la posible relación entre los errores detectados y estas variables.

En conclusión, el programa *paciente centinela* proporciona una visión global de la calidad del proceso farmacoterapéutico y fomenta la cultura de seguridad en el centro. Los gráficos de control estadístico han sido una herramienta útil para monitorizar los errores de medicación. El análisis de los errores de medicación ha servido para plantear acciones de mejora en cada una de las fases del proceso farmacoterapéutico.

Financiación

Sin financiación

Bibliografía

- Estrategia de seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2015-2020 [monografía en internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [Consultado: 20-01-2017] Disponible en <http://www.msssi.gob.es>
- Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remon C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-López P, Limón-Ramírez R, Terol-García E, *et al.* 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.
- Estudio APEAS: estudio sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T y Grupo de Trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: Eventos adversos ligado a la asistencia en los servicios de urgencia de hospitales españoles. *Emergencias.* 2010;22:415-28.
- Merino P, Martín MC, Alonso A, Gutiérrez I, Álvarez J, Becerril F, *et al.* Errores de medicación en los servicios de Medicina Intensiva españoles. *Med Intensiva.* 2013;37(6):391-9.
- Climent C, Font-Noguera I, Poveda-Andrés JL, López-Briz E, Peiró S. Errores de medicación en un hospital terciario con tres sistemas de distribución de medicamentos diferentes. *Farm Hosp.* 2008;32(1):18-24.
- Lacasa C, Ayestarán A, Coordinadoras del Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación (EMOPEM). Estudio Multicéntrico Español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007-2011) *Farm Hosp.* 2012;36(5):356-67.
- Vicent C, Amalberti R. Seguridad del paciente. Estrategias para una asistencia sanitaria más segura. 1ª Ed. Madrid: Modus Laborandi S.L.; 2016.
- Font-Noguera I, Fernández-Megía MJ, Ferrer-Riquelme AJ, Balasch I Parisi S, Edo-Solsona MD, Poveda-Andrés JL. Mejora del proceso farmacoterapéutico del paciente hospitalizado mediante la metodología Lean Six Sigma. *Rev Calid Asist.* 2013;28(6):370-80.
- Otero López MJ, Castaño Rodríguez B, Pérez Encinas M, Codina Jane C, Tames Alonso MJ, Sánchez Muñoz T, *et al.* Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp.* 2008;32(1):38-52.
- Font-Noguera I, Climent C, Poveda-Andrés J. Calidad del proceso farmacoterapéutico a través de errores de medicación en un hospital terciario. *Farm Hosp.* 2008;32(5):274-9.
- Pérez-Cebrián M, Font-Noguera I, Doménech-Moral L, Bosó-Ribelles V, Romero-Boyeró P, Poveda-Andrés JL. Monitorización de errores de medicación en dispensación individualizada mediante el método del carro centinela. *Farm Hosp.* 2011;35(4):180-8.
- Blasco Segura P, Mariño E, Aznar Saliente M, Pol Yangües E, Alós Almiñana M, Castells Molina M, *et al.* Desarrollo de un método observacional prospectivo de estudio de Errores de Medicación para su aplicación en hospitales. *Farm Hosp.* 2001;25(5):253-73.
- Pastó Cardona L, Masuet Aumatell C, Bara Oliván B, Castro Cels I, Clopés Estela A, Pérez Vives F, *et al.* Estudio de incidencia de los errores de medicación en los procesos de utilización del medicamento: prescripción, transcripción, validación, preparación, dispensación y administración en el ámbito hospitalario. *Farm Hosp.* 2009;33(5):257-68.
- Radley DC, Wasserman MR, Olsho LE, Shoemaker SJ, Spranca MD, Bradshaw B. Reduction in medication errors in hospitals due to adoption of computerized provider order entry systems. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20(3):470-6.
- Cheung KC, van der Veen W, Bouvy ML, Wensing M, van den Bemt PM, de Smet PA. Classification of medication incidents associated with information technology. *J Am Med Inform Assoc.* 2014 Feb;21:63-70.
- Villamañón E, Larrubia Y, Ruano M, Vélez M, Armada E, Herrero A, *et al.* Potential medication errors associated with computer prescriber order entry. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(4):577-83.
- Ashcroft DM, Lewis PJ, Tully MP, Farragher TM, Taylor D, Wass V, *et al.* Prevalence, Nature, Severity and Risk Factors for Prescribing Errors in Hospital Inpatients: Prospective Study in 20 UK Hospitals. *Drug Saf.* 2015;38(9):833-43.
- Hellot-Guersing M, Jarre C, Molina C, Leromain AS, Derharoutunian C, Gadot A, *et al.* Medication errors related to computerized physician order entry at the hospital: Record and analysis over a period of 4 years. *Ann Pharm Fr.* 2016;74(1):61-70.
- Cuéllar Monreal MJ, Reig Aguado J, Font Noguera I, Poveda Andrés JL. Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma. *Farm Hosp.* 2017;41(1):14-30.
- Zenziper Y, Kurnik D, Markovits N, Ziv A, Shamiss A, Halkin H, *et al.* Implementation of a clinical decision support system for computerized drug prescription entries in a large tertiary care hospital. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(5):289-94.
- Samaranayake NR, Cheung ST, Chui WC, Cheung BM. Technology-related medication errors in a tertiary hospital: a 5-year analysis of reported medication incidents. *Int J Med Inform.* 2012;81(12):828-33.
- Gorbach C, Blanton L, Lukawski BA, Varkey AC, Pitman EP, Garey KW. Frequency of and risk factors for medication errors by pharmacists during order verification in a tertiary care medical center. *Am J Health Syst Pharm.* 2015 Sep 1;72(17):1471-4.
- Álvarez Díaz AM, Delgado Silveira E, Pérez Menéndez-Conde C, Pintor Recuenco R, Gómez de Salazar López de Silanes E, Serna Pérez J, *et al.* Nuevas tecnologías aplicadas al proceso de dispensación de medicamentos. Análisis de errores y factores contribuyentes. *Farm Hosp.* 2010;34(2):59-67.

Agradecimientos

A los farmacéuticos en prácticas por su participación como observadores en este trabajo, a los farmacéuticos del área de farmacoterapia, al personal de enfermería de farmacia y de las unidades de hospitalización por su colaboración y al equipo directivo del hospital por su apoyo en la mejora del sistema de utilización de medicamentos.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

Este artículo pretende mostrar un método de monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico a través de la determinación de indicadores de seguridad, que incluye no solo la determinación de errores de medicación, sino las recomendaciones directas al personal implicado para corregir o evitar el error. La evolución temporal y el análisis de variabilidad de los indicadores de cada fase se realizan mediante los gráficos control que permiten detectar los puntos que no cumplen las especificaciones de calidad previamente establecidas. Además, el programa de evaluación continua de la calidad descrito promueve la cultura de seguridad en el centro hospitalario y sirve para impulsar acciones de mejora en la utilización de medicamentos.

25. Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Administration Errors in Health Care Settings: A Systematic Review of Direct Observational Evidence. *Ann Pharmacother.* 2013;47:237-56.
26. Rodríguez-González CG, Herranz-Alonso A, Martín-Barbero ML, Durán-García E, Durango-Limarquez MI, Hernández-Sampelayo P, *et al.* Prevalence of medication administration errors in two medical units with automated prescription and dispensing. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(1):72-8.
27. Teunissen R, Bos J, Pot H, Pluim M, Kramers C. Clinical relevance of and risk factors associated with medication administration time errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(12):1052-6.

How to cite this article:

· Fernández-Megía MJ, Font Noguera I, Merino Sanjuán M,
· Poveda Andrés JL. Monitoring the quality of the hospital
· pharmacotherapeutic process by sentinel patient program.
· Farm Hosp. 2018;42(2):45-52.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Monitoring the quality of the hospital pharmacotherapeutic process by sentinel patient program

Monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico hospitalario mediante el programa paciente centinela

María José Fernández-Megía¹, Isabel Font Noguera¹, Matilde Merino Sanjuán², José Luis Poveda Andrés¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain. ²Instituto Interuniversitario de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM), Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Valencia, Spain.

Author of correspondence

María José Fernández-Megía
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitari i Politècnic La Fe,
Valencia, España
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia

Correo electrónico:
fernandez_marmeg@gva.es

Recibido el 9 de marzo de 2017;
aceptado el 10 de noviembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10793

Abstract

Objective: To analyze the results of *sentinel patient* program to monitor the quality pharmacotherapeutic process in the hospitalized patient through medication errors.

Method: *Design:* Observational, prospective and transversal study. *Ambit:* General hospital of 1,000 beds. *Period:* From May 2011 to June 2016. *Sample:* Patients with treatment prescribe within 24 hours of being admitted with 4 or more medications. *Variables:* Medication error, drugs prescribed, medications and doses dispensing, drugs administered. Safety indicators were defined based on medication errors at each stage of the pharmacotherapeutic process.

Results: Of the 746 patients studied, 334 had at least 1 medication error (44.8%; IC95%: 41.7-47.8). In the 746 treatments, 564 medication errors were detected (0.75 errors by patient; IC95%: 0.7-0.8). The safety indicators (medication error by stage) were: 5.1% (38/746 patients) for omission of allergy record; 2.3% (156/6724 drugs) for prescription; 0.6% (38/6724 drugs) for validation, 2.6% for dispensing (142/5465 drugs) y 3.7% (190/5111 administered drugs observed) for administration. The temporal evolution of the indicators, with graphs of statistical control showed stable processes, except for the administration. The proposed improvement actions were of a training, standardization and organizational type.

Conclusions: The *sentinel patient* program provides an overview of the quality of the pharmacotherapeutic process and promotes the safety culture at the center. Statistical control charts have been a useful tool for monitoring medication errors. The analysis of medication errors has served to propose improvement actions in each stage of the pharmacotherapeutic process.

KEYWORDS

Medication errors; Safety; Quality monitoring.

PALABRAS CLAVE

Errores de medicación; Seguridad; Monitorización de la calidad.

Resumen

Objetivo: Analizar los resultados del programa *paciente centinela* para la monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico en el paciente hospitalizado mediante indicadores basados en errores de medicación.

Método: *Diseño:* Estudio observacional, transversal y prospectivo. *Ámbito:* Hospital general de 1.000 camas. *Periodo:* mayo 2011-junio 2016. *Muestra:* Pacientes con cuatro o más medicamentos. *Variables:* Error de medicación, medicamentos prescritos, medicamentos y dosis preparadas, medicamentos administrados. Se definieron indicadores de seguridad a partir de los errores de medicación en cada fase del proceso farmacoterapéutico.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 334 de 746 pacientes presentaron algún error, lo que supuso un 44,8% (IC95%: 41,7 a 47,8). Se detectaron 564 errores de medicación (0,75 errores por paciente; IC95%: 0,7 a 0,8). Los indicadores de seguridad (errores de medicación por fase): omisión de registro de alergia 5,1% (38/746 pacientes); prescripción 2,3% (156/6.724 medicamentos); validación 0,6% (38/6.724 medicamentos), preparación: 2,6% (142/5.465 medicamentos) y administración: 3,7% (190/5.111 administraciones observadas). La evolución temporal de los indicadores, con gráficos de control estadístico, mostró procesos estables, excepto para la fase de administración. Las acciones de mejora propuestas fueron de normalización, formación y organización.

Conclusiones: El programa *paciente centinela* proporciona una visión global de la calidad del proceso farmacoterapéutico y fomenta la cultura de seguridad en el centro. Los gráficos de control estadístico han sido una herramienta útil para monitorizar los errores de medicación. El análisis de los errores de medicación ha servido para plantear acciones de mejora en cada una de las fases del proceso farmacoterapéutico.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Beginning in the 1990s, epidemiological studies conducted in Spain have significantly improved our understanding of adverse events in health-care¹. In recent years, there have been many epidemiological studies on drug safety^{2,5}. The Estudio Nacional sobre Efectos Adversos ligados a la Hospitalización (ENEAS) 2005 study found an incidence of adverse events related to medical errors in hospitalized inpatients of 9.3% (confidence interval of 95% [95%CI], 8.6%–10.1%). Of the total number of adverse events, 37.4% were related with medication, of which 34.8% were considered avoidable². One study found that the prevalence of patients who experienced adverse effects in primary care was 10.11% (95%CI, 9.48%–10.74%), and that medication was involved in almost half (47.8%) of the cases³. Research on medication errors (i.e., preventable events) in Spain has found rates of 7% to 22%^{6,7}.

These data show that drug safety is not only a major concern, but that almost 50% of adverse events are preventable². Experts in patient safety have recommended the implementation of actions addressing the standardisation of processes and risk management⁸. Quality programs may be effective tools to improve risk management in the use of medication.

The hospital in which this study was conducted was transferred to a different location in 2011. This move involved structural and organizational changes that led the pharmacy service to implement a quality improvement project using the Lean Six Sigma method⁹. This project was the starting point to establish a program to assess the quality of the pharmacotherapeutic process in hospitalized inpatients, with the aim of implementing recommendations and improvement actions addressed to the staff and process managers.

The aim of the present study was to analyse the results of the *sentinel patient* program, which was established to monitor the quality of the pharmacotherapeutic process in hospitalized inpatients using medication error (ME) indicators.

Methods

Ethical aspects: The *sentinel patient* program was authorized by the biomedical research committee of the hospital and by the medical and nursing management. The printed and electronic records excluded any data that could identify the patient.

Design: Observational prospective cross-sectional study. Study period: May 2011–June 2016.

Setting: General hospital with 1,000 beds: of these, 850 were included in an assisted electronic prescription system, 715 adult beds were included in a unit dose drug dispensing system, and 135 paediatric beds were included in a floor stock dispensing system.

Pharmacotherapeutic process: Integrated electronic assisted prescription software was used for medical prescription, pharmaceutical validation, and drug administration and drug administration record management. The pharmacy service prepared the medication carts for daily distribution using semi-automated dispensing cabinets connected to the prescription software.

Organization of the working group: A team of pharmacist observers selected the patients and reviewed each stage of the pharmacotherapeutic process to analyse its quality and detect MEs. Pharmacist evaluators trained the observers, updated the work protocol, and reviewed the collected data. The degree of agreement or concordance between observers and evaluators in the detection of MEs was assessed using the Cohen kappa coefficient applying the criteria of Landis and Koch. This analysis was conducted each time new observers were incorporated in the group. The degree of agreement or concordance had a mean value of 0.72 (good agreement).

Inclusion criteria: Patients with 4 or more medications within 24 hours of hospitalization, in a hospitalization unit with electronic prescription and unit dose drug dispensing systems.

Exclusion criteria: Patients admitted to critical care units, neonates, paediatric patients, and emergency patients according to the patient's care profile and the characteristics of the medication distribution system in these units. The analysis excluded intravenous fluid therapy without electrolytes and parenteral chemotherapy.

Sample and sampling: Sample size was calculated based on the assumption that 50% of patients would experience a ME at some stage of the pharmacotherapeutic process, using a confidence level of 95%, an error rate of 5% in the observation method, and a population size of 40,000 admissions over 12 months. To determine the sample size of opportunities for error at each stage of the pharmacotherapeutic process under evaluation (prescription, validation, preparation, and administration), we assumed an error rate of 10%, a confidence level of 95%, an error rate of 5% in the observation method, and a population size of 2 million drugs over 12 months. Sampling was performed from Monday to Thursday between 1:00 p.m. and 2:00 p.m., selecting 2 patients from the same hospitalization unit from the list of patients with prescribed and validated treatments.

Unit of analysis: Prescription and validation stages: drugs that were or should have been prescribed (opportunities for error in prescription and validation). Preparation stage: drugs and prepared doses, and drugs prescribed but not dispensed (opportunities for error in preparation). Administration stage: doses administered from 8:00 a.m. to 9:00 a.m. and doses prescribed but not administered (opportunities for error in administration).

Data source: Pharmacological treatment record, patient clinical history record, medication cart preparation record, and medication administration sheet.

Main variable: Medication errors (ME) defined as any incident in each stage of the pharmacotherapeutic process.

Error detection method: MEs in the prescription and pharmaceutical validation stages were identified through a review of the pharmacological treatment (reconciliation, adherence with protocols, and adjustment according to renal function, etc); MEs in the preparation stage were identified by reviewing pharmacy drawers in the pharmacy service; and MEs in the administration stage were identified by direct observation between 8:00 a.m. and 9:00 a.m. on the day after sampling. If the administration stage could not be observed (discharge, transfer to ICU/PACU), the case was excluded from analysis. MEs were classified according to their type and the stage of the pharmacotherapeutic process according to the updated recommendations of the Ruiz-Jarabo Working Group¹⁰.

Variables: number of drugs prescribed, number of medications and doses prepared, number of medication administrations observed, type of ME, cause of ME, and recommendations and improvement actions. Safety indicators for each stage of the pharmacotherapeutic process were expressed as the ratio between MEs and opportunities for error. Quality evaluation was conducted by comparison with a target value that was based on experience in the study setting and the literature consulted^{9,11,12}.

Statistical analysis: Categorical variables are expressed as absolute frequencies and percentages with their confidence intervals of 95% (95%CI). Quantitative variables are expressed as measures of central tendency (mean or median based on the assumption of a normal distribution) and dispersion (standard deviation, interquartile range). The evolution of MEs in each stage were analysed using statistical control charts (proportions graphs). A P value of <.05 was used as a cutoff for statistical significance (95%CI). All statistical analyses of the data collected by the observers were performed using the free version of Minitab Statistical Software 17® (Minitab Inc, Pennsylvania, USA).

Results

During the study period, 746 treatments corresponding to 746 patients were reviewed. In total, 6,724 prescribed drugs, 5,465 prepared medications, 9,187 prepared doses, and 5,111 drug administrations were analysed. The median number of drugs tested per treatment was 9 (standard deviation [SD] 3.4), the median number of prepared doses was 12.4 (SD 5.9), and the median number of observed drug administrations was 6.8 (SD 2.7). A total of 334 patients experienced an error (44.8% of the patients; 95%CI, 41.7%–47.8%). In total, 564 MEs were detected (0.75 errors per patient; 95%CI, 0.7%–0.8%). Table 1 shows the safety indicators used to assess the quality of the pharmacotherapeutic process with their corresponding target values. The percentage distribution of the 564 observed errors by stage of the pharmacotherapeutic process was as follows: prescription 27%, pharmaceutical validation 7%, preparation 25%, administration 33%. Omission of an allergy record in the electronic prescription software accounted for the remaining 7%. Figures 1 to 4

Tabla 1. Safety indicators used in the different stages of the pharmacotherapeutic process.

Indicator	Criterion	Measure: Rate	Calculation	Result	Target
Patients with MEs	Patients in whom an error was detected at any stage of the pharmacotherapeutic process.	$\frac{\text{No. of patients with ME}}{\text{Total number of patients}} \times 100$	334/746	44.8 %	40%
MEs per patient	Errors detected by patient.	$\frac{\text{Total number of MEs detected}}{\text{Total number of patients}} \times 100$	564/746	0.75	1
Allergy record	Patients with allergy NOT recorded in the prescription software.	$\frac{\text{No. of patients without allergy record}}{\text{Total number of patients}} \times 100$	38/746	5.1 %	2%
Prescription MEs	Prescriptions made by the doctor that are adapted to the patient's clinical situation, protocols, guidelines and procedures.	$\frac{\text{No. prescription MEs}}{\text{Total number of medications (prescribed lines)}} \times 100$	156/6,724	2.3 %	2%
Validation MEs	Prescriptions made by the doctor that are validated by the pharmacist considering the patient's clinical situation, protocols, guidelines and procedures.	$\frac{\text{No. of validation MEs}}{\text{Total number of medicines (validated lines)}} \times 100$	38/6,724	0.6 %	0,5%
Preparation MEs	Medications prepared and dispensed that have the correct name, presentation, dosage, etc.	$\frac{\text{No. of preparation MEs}}{\text{Total number of medicines prepared}} \times 100$	142/5,465	2.6 %	4%
		$\frac{\text{No. of preparation MEs}}{\text{Total number of prepared doses}} \times 100$	142/9,187	1.5 %	2%
Administration MEs	Administered drugs that are correct, schedule, method of administration, etc.	$\frac{\text{No. of administration MEs}}{\text{Total number of monitored administrations}} \times 100$	190/5,111	3.7 %	4%

ME, medication error

show the evolution of the security indicators over time. The members of staff associated with the detected MEs received verbal or written recommendations. In the case of prescription MEs, they received recommendations on standardization, training, and organization via the electronic prescription software. In addition, process managers and the hospital management (pharmacy service, nursing management, and medical management) received proposals on improvement actions. Table 2 shows the most frequently detected types of MEs, their causes, and the proposed improvement actions.

Discussion

The *sentinel patient* quality control program allowed the detection of MEs, thus making it possible to monitor the quality of the pharmacotherapeutic process similar to the way in which an audit compares safety indicators with a target value and studies their variability over time.

Rather than using an epidemiological approach to investigate the prevalence of MEs, we applied a method that enabled us to assess the overall quality of the pharmacotherapeutic process by monitoring the different stages of the process in the same patient through the detection of MEs. In addition, the working group analysed the management and causes of MEs and also proposed improvement actions.

The results of this study are difficult to compare with those of other studies due to the use of different ME detection methods, differences in drug circuits, and the use of different ME classifications, among others. Blasco *et al.*¹³ conducted an observational prospective study applying a modified Barker-McConell observational method to study MEs. Although the results

obtained by these authors are difficult to compare with those of the present study, the methods used in the 2 studies are very similar. These authors found a general rate of administration MEs of 12.8% (number of MEs to total opportunities for error) and 0.9 MEs per patient per day.

An observational study conducted in 6 hospitals in Catalonia recorded MEs per day in each stage of the pharmacotherapeutic process¹⁴. The study found a rate of 16.94 observed MEs per 100 patient-days. The highest ME rate (48%) was found in the preparation-dispensation stage. A possible explanation for this result is that drug preparation was performed manually in some of the case study hospitals¹⁴. However, in the present study, there was a higher degree of automation in the preparation stage, and the highest ME rate (33%) was found in the administration stage.

The error rate of omission of allergy record was higher than the target value of 2%. The proposed improvement actions not only addressed the human factor, but also addressed the modification of prescription software, such as record optimization, automatic memory dump, and mandatory record keeping, all of which were implemented in 2017.

The rate of errors in the prescription stage was 2.3%, which was very close to the target value. Even so, this value was higher than the value (0.9%) found in the same hospital in 2006¹¹. Electronic prescription systems can reduce dose errors, but other types of errors associated with this technology can appear that could affect the patient and cause harm, as pointed out by other authors^{15,16}. A study conducted in British hospitals reported a prescription error rate of 8.8 MEs per 100 drugs, possibly because only 3 of the 20 participant hospitals used an electronic prescription system¹⁷. Two other studies conducted in hospitals with electronic prescription systems found a prescription error rate of 0.8 and 2.65 MEs

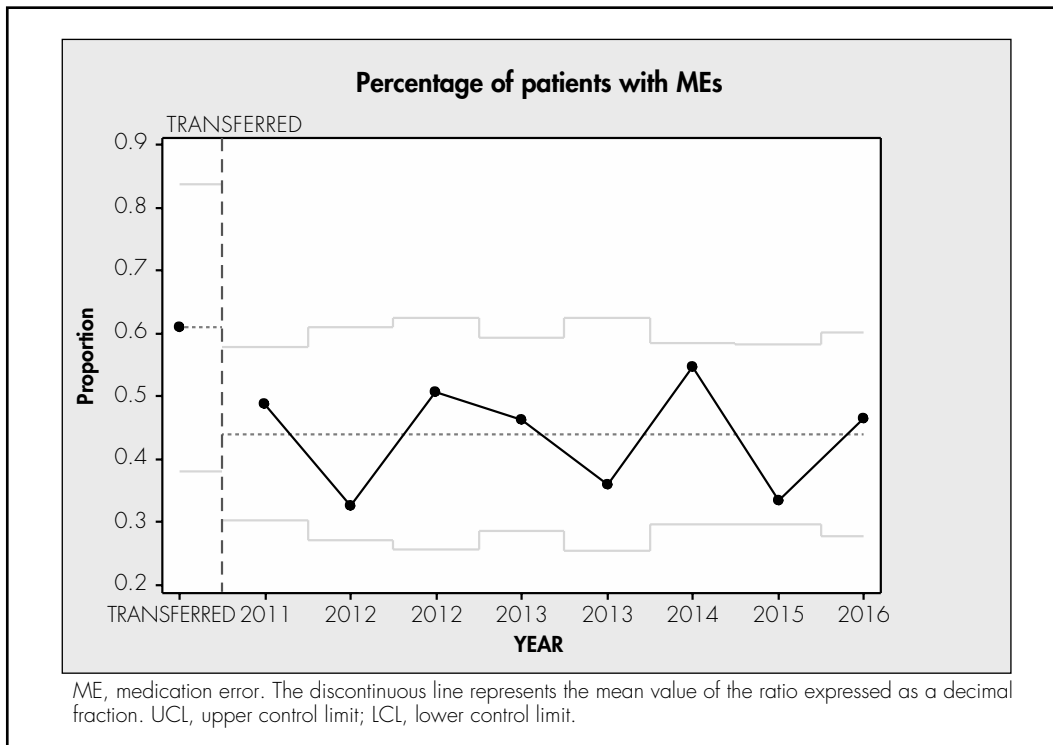


Figura 1. Statistical control chart of the percentage of patients with MEs.

per 100 prescriptions analysed, respectively^{18,19}. These rates are similar to the rate reported in the present study. The most frequent MEs were lack of therapeutic exchange, incorrect drug selection, and reconciliation errors. The main causes of error at this stage were as follows: non-compliance with norms and protocols, lack of skill in the use of electronic prescription software, and the lack of knowledge about the patient. These results are in line those reported in the literature^{18,19}.

There was a significant decrease in prescription errors over time from 7% at the initial stage of the study to 2.3% at the final stage of the study. This decrease may have been due to the implementation of several improvement actions over the study period. The update of the therapeutic exchange guide and the electronic prescription software database led to a decrease in incorrect drug selection. In 2014, the pharmacy service of our hospital conducted a study on alert fatigue with the aim of only retaining

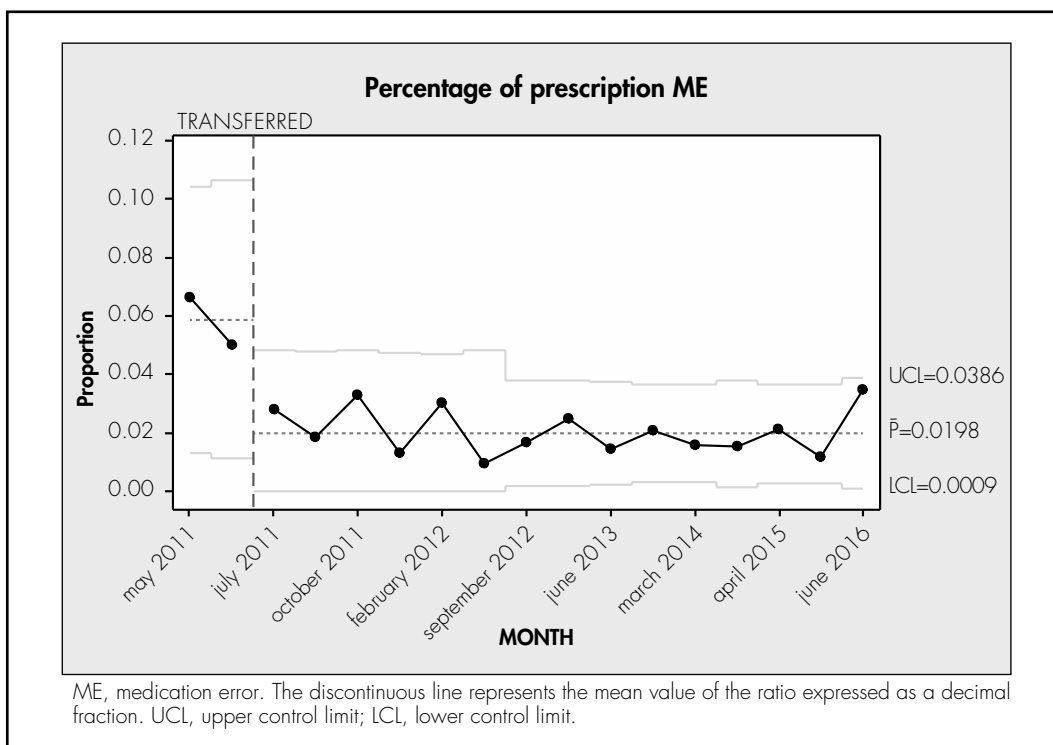


Figura 2. Statistical control chart of MEs in the prescription stage.

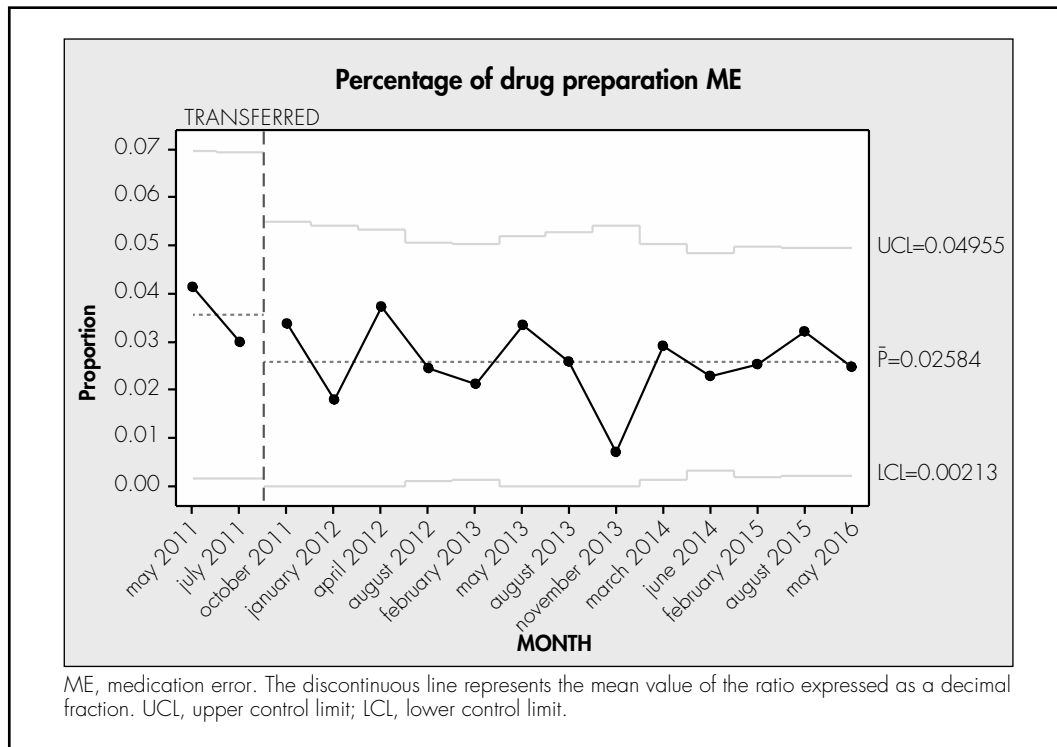


Figura 3. Statistical control chart of MEs in the drug preparation stage.

the relevant alert fields in the electronic prescription software²⁰. Zenziper *et al.*²¹ described the implementation of a clinical decision-making support system within an electronic prescription system. To ensure effectiveness and minimize alert fatigue, they suggested that the system should be under constant review and adjusted to the needs of the clinical unit using it. Training and practice are key to improving safety in the use of electronic prescription software^{22,23}. Clinical pharmacists are responsible for training

new doctors in its use, although the structured training of staff doctors remains pending.

The rate of errors in the validation stage to the number of opportunities for error was 0.6%, which was very close to the target value. This stage of the pharmacotherapeutic process had the lowest rate of errors, probably due to the use of decision support modules integrated in the electronic prescription software (adjustment for renal failure, allergy record, maxi-

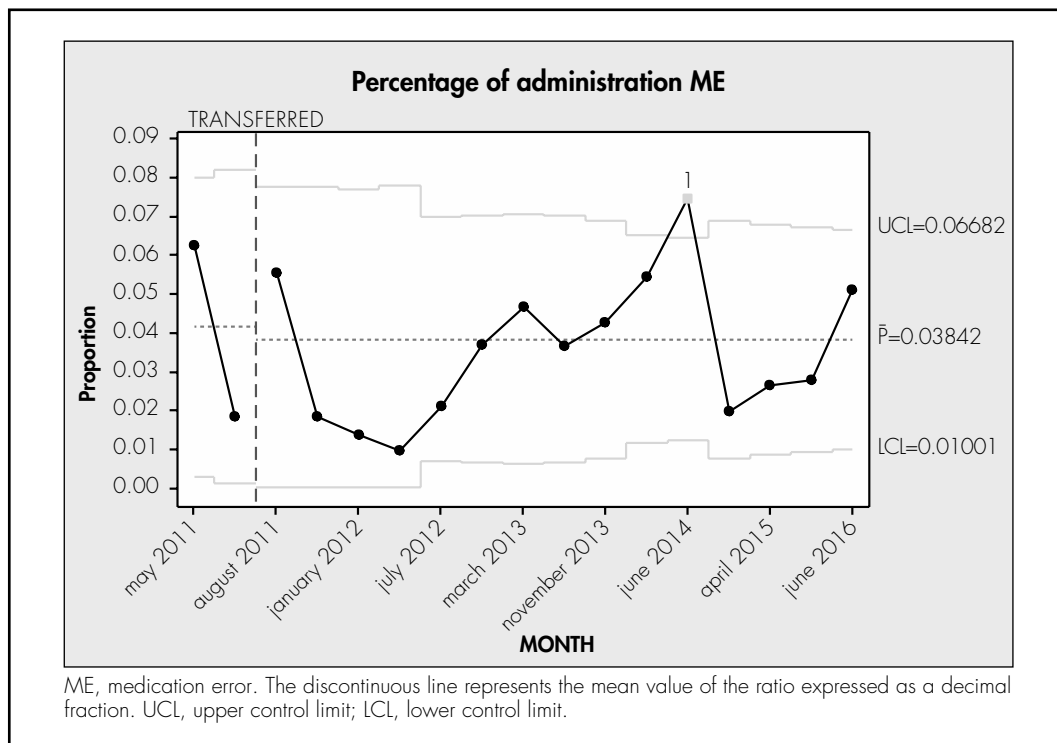


Figura 4. Statistical control chart of MEs in the administration stage.

Table 2. Qualitative analysis of the most frequently detected MEs, their causes, and suggested improvement actions with their degree of implementation: Y (yes); N (no); P (partial implementation)

Stage	Types of MEs	Causes	Improvement actions
Allergy record N=38	- Allergy record omission	- Lack of skill in managing the electronic prescription software - Lack of knowledge about the patient	- Automatic transfer of allergy from medical record to electronic prescription program (Y)
Medical prescription N=156	- Therapeutic exchange (34%) - Incorrect drug selection (18%) - Reconciliation (15%)	- Nonadherence with standards and protocols - Lack of skill in managing the electronic prescription software - Lack of knowledge about the patient	- Therapeutic exchange module for drugs not included in the hospital guide (N) - Review of pharmacotherapeutic guide and therapeutic exchange guide (Y) - Training program on reconciliation (Y) - Involve the patient in his/her pharmacological treatment (N) - Formal structured training of new doctors in electronic prescription software (Y) - Continuous training for doctors in electronic prescribing software (N) - Alert fatigue study (Y)
Pharmaceutical validation N=38	- Therapeutic duplication (21%) - Therapeutic exchange (17%) - Reconciliation (12%)	- Oversight - Nonadherence with standards and protocols - Lack of knowledge about the patient	- Continuous training for pharmacists in electronic prescription software (P) - Reduction of the validated patients/pharmacist ratio (N)
Preparation N=142	- Incorrect drug (30%) - Omitted drug (46%)	- Oversight - Nonadherence with protocols	- Review of medication carts (N) - Implementation of several daily deliveries of medication carts (P) - Barcode reader for filling cabinets and carts (N) - Improvement of work circuit (Y) - Improvements in environmental and noise conditions (Y)
Administration N=190	- Method of administration (53%) - Schedule (21%)	- Nonadherence with standards and protocols - Work overload	- Promote adherence with administration protocols (Y) - Optical reader for medications prior to administration (P) - Preparation of intravenous medications by the pharmacy service (P) - Review and update of administration methods (Y) - Training courses promoted by the Quality Committee (Y) - Improvement of the electronic prescription software database (Y) - Self-evaluation of adherence with medication administration protocols (Y)

num dose, security alerts, etc) to review medical prescriptions. The observed ME rate at this stage is difficult to compare to ME rates found in other studies because the majority of these studies included the transcription of treatment records from paper to digital format. This step is more prone to error. Even so, other studies have reported transcription-validation error rates of 1.6%¹¹ and 0.82%¹⁴. Gorbach *et al.*²³ analysed MEs caused by the pharmacist in the verification of pharmacological treatments, obtaining 4.87 MEs per 100,000 prescriptions. The profile of validation MEs and their causes were similar to those of prescription MEs, since most of the validation errors were prescription errors not detected by the pharmacist.

The evolution of validation errors remained stable over time, although the percentage of validation errors increased slightly in the final period of the study. This result was due to an increase in the number of services provided to patients, which involved an increase in the number of pharmaceutical validations, especially during on-call service hours.

The rates of errors in the drug preparation stage and dose preparation stage compared with the opportunity for error were 2.6% and 1.6%, respectively. Neither of these percentages exceeded the target value. A study was conducted at our hospital to monitor dispensing errors through the review and random tracking of medication carts.¹² The rate of errors per drug prepared was 1.8%, which was slightly lower than the per-

centage found in the present work. Álvarez-Díaz *et al.*²⁴ conducted a study in a 1070-bed general hospital with an electronic prescription and unit dose system, which was similar setting to that described in the present study. They found a preparation error rate of 2.2%, and suggested that the application of new technologies, particularly electronic prescription, may contribute to the reduction of MEs at this stage.

The statistical control charts showed that there had been a steady decrease in medication preparation errors from 4% at the beginning of the study to 2.5% at the end of the study. Since 2011, actions have been implemented to increase safety in this stage, such as changes in work rounds, improvements in environmental conditions, and reductions in noise levels.

The rate of errors in the administration stage was 3.7%, which was lower than the target value of 4%, but higher than the value of 2.1% found in a previous study¹¹. It is important to note that the definition of administration error is very broad, covering aspects such as discrepancies in administration time, administration of the drug with or without food, identification of the patient prior to administration. Thus, different studies have reported error rates that range from 2% to 22%^{14,25,26}. As reported in other studies^{25,27}, the most frequent errors in the administration stage were administration method and timing errors. Timing errors may not be of clini-

cal relevance in most cases, although delays in administration of specific drugs may cause adverse events or legal claims by the patient.

The rate of MEs in the administration stage not only decreased over the study period (6% at the beginning of the study and 3.7% at the end of the study), but also oscillated during the study period. This result may have been due to the difficulty of monitoring this stage and to the heterogeneity of working protocols at different hospitalization units. The observed improvement in MEs during this stage may have been due to the review and updating of administration methods in the electronic prescription software, and to staff training. The preparation of intravenous mixtures in the pharmacy service or the acquisition of ready-to-use medicines could reduce MEs associated with the dilution process, as well as shortening the time needed by ward nursing staff for medication preparation and administration.

One of the limitations of this study is the ME detection method used, which was based on review and direct monitoring. The staff involved in the study were aware that they were being monitored, and therefore may have modified their behaviour. In addition, issues concerning intra- and inter-observer reliability should be taken into account. Furthermore, the detection method used in this study and the selection of patients at admission may have favoured the detection of technical errors over the detection of therapeutic errors, leading to their underdetection. Finally, no data were collected on the characteristics of the staff (e.g., seniority or position) involved in the errors, and so it was not possible to analyse potential associations between these variables and the MEs observed.

In conclusion, use of the *sentinel patient* program provides a general overview of the quality of the pharmacotherapeutic process and promotes a safety culture in hospitals. Statistical control charts are useful tools for monitoring MEs. Following the analysis of MEs in our hospital, improvement

actions have been proposed for each stage of the pharmacotherapeutic process.

Funding

No funding.

Acknowledgements:

To the interning pharmacists for their participation in this study as observers, to the pharmacotherapists, the pharmacy nursing staff and inpatient unit staff for their collaboration, and to the hospital management team for their support in improving the medication use system.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

This article presents a method to monitor the quality of the pharmacotherapeutic process using safety indicators. The method not only identifies medication errors, but also provides direct recommendations to the staff involved in the error in order to correct or prevent the error. Statistical control charts are used to analyse variability in the indicators at each stage of the process over time. Thus, points can be detected at which previously established quality specifications are not fulfilled. The continuous quality control program described in this study promotes a culture of safety at hospitals, and is a tool to promote improvement actions related to medication use.

Bibliography

- Estrategia de seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2015-2020 [monografía en internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [Consultado: 20-01-2017] Disponible en <http://www.msssi.gob.es>
- Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remon C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-López P, Limón-Ramírez R, Terol-García E, *et al.* 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.
- Estudio APEAS: estudio sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T y Grupo de Trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: Eventos adversos ligado a la asistencia en los servicios de urgencia de hospitales españoles. *Emergencias.* 2010;22:415-28.
- Merino P, Martín MC, Alonso A, Gutiérrez I, Álvarez J, Becerril F, *et al.* Errores de medicación en los servicios de Medicina Intensiva españoles. *Med Intensiva.* 2013;37(6):391-9.
- Climent C, Font-Noguera I, Poveda-Andrés JL, López-Briz E, Peiró S. Errores de medicación en un hospital terciario con tres sistemas de distribución de medicamentos diferentes. *Farm Hosp.* 2008;32(1):18-24.
- Lacasa C, Ayestarán A, Coordinadoras del Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación (EMOPEM). Estudio Multicéntrico Español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007-2011) *Farm Hosp.* 2012;36(5):356-67.
- Vicent C, Amalberti R. Seguridad del paciente. Estrategias para una asistencia sanitaria más segura. 1ª Ed. Madrid: Modus Laborandi S.L; 2016.
- Font-Noguera I, Fernández-Megía MJ, Ferrer-Riquelme AJ, Balasch I Parisi S, Edo-Solsona MD, Poveda-Andrés JL. Mejora del proceso farmacoterapéutico del paciente hospitalizado mediante la metodología Lean Six Sigma. *Rev Calid Asist.* 2013;28(6):370-80.
- Otero López MJ, Castaño Rodríguez B, Pérez Encinas M, Codina Jane C, Tames Alonso MJ, Sánchez Muñoz T, *et al.* Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp.* 2008;32(1):38-52.
- Font-Noguera I, Climent C, Poveda-Andrés J. Calidad del proceso farmacoterapéutico a través de errores de medicación en un hospital terciario. *Farm Hosp.* 2008;32(5):274-9.
- Pérez-Cebrián M, Font-Noguera I, Doménech-Moral I, Bosó-Ribelles V, Romero-Boyer P, Poveda-Andrés JL. Monitorización de errores de medicación en dispensación individualizada mediante el método del carro centinela. *Farm Hosp.* 2011;35(4):180-8.
- Blasco Segura P, Mariño E, Aznar Saliente M, Pol Yangües E, Alós Almiñana M, Castells Molina M, *et al.* Desarrollo de un método observacional prospectivo de estudio de Errores de Medicación para su aplicación en hospitales. *Farm Hosp.* 2001;25(5):253-73.
- Pastó Cardona L, Masuet Aumatell C, Bara Oliván B, Castro Cels I, Clopés Estela A, Páez Vives F, *et al.* Estudio de incidencia de los errores de medicación en los procesos de utilización del medicamento: prescripción, transcripción, validación, preparación, dispensación y administración en el ámbito hospitalario. *Farm Hosp.* 2009;33(5):257-68.
- Radley DC, Wasserman MR, Olsho LE, Shoemaker SJ, Spranca MD, Bradshaw B. Reduction in medication errors in hospitals due to adoption of computerized provider order entry systems. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20(3):470-6.
- Cheung KC, van der Veen W, Bouvy ML, Wensing M, van den Bemt PM, de Smet PA. Classification of medication incidents associated with information technology. *J Am Med Inform Assoc.* 2014 Feb;21:63-70.
- Villamañán E, Larrubia Y, Ruano M, Vélez M, Armada E, Herrero A, *et al.* Potential medication errors associated with computer prescriber order entry. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(4):577-83.
- Ashcroft DM, Lewis PJ, Tully MP, Farragher TM, Taylor D, Wass V, *et al.* Prevalence, Nature, Severity and Risk Factors for Prescribing Errors in Hospital Inpatients: Prospective Study in 20 UK Hospitals. *Drug Saf.* 2015;38(9):833-43.
- Hellot-Guersing M, Jarre C, Molina C, Leromain AS, Derharoutunian C, Gardot A, *et al.* Medication errors related to computerized physician order entry at the hospital: Record and analysis over a period of 4 years. *Ann Pharm Fr.* 2016;74(1):61-70.
- Cuéllar Monreal MJ, Reig Aguado J, Font Noguera I, Poveda Andrés JL. Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma. *Farm Hosp.* 2017;41(1):14-30.
- Zenziper Y, Kurnik D, Markovits N, Ziv A, Shamiss A, Halkin H, *et al.* Implementation of a clinical decision support system for computerized drug prescription entries in a large tertiary care hospital. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(5):289-94.

22. Samaranyake NR, Cheung ST, Chui WC, Cheung BM. Technology-related medication errors in a tertiary hospital: a 5-year analysis of reported medication incidents. *Int J Med Inform.* 2012;81(12):828-33.
23. Gorbach C, Blanton L, Lukawski BA, Varkey AC, Pitman EP, Garey KW. Frequency of and risk factors for medication errors by pharmacists during order verification in a tertiary care medical center. *Am J Health Syst Pharm.* 2015 Sep 1;72(17):1471-4.
24. Álvarez Díaz AM, Delgado Silveira E, Pérez Menéndez-Conde C, Pintor Recuenco R, Gómez de Salazar López de Silanes E, Serna Pérez J, *et al.* Nuevas tecnologías aplicadas al proceso de dispensación de medicamentos. Análisis de errores y factores contribuyentes. *Farm Hosp.* 2010;34(2):59-67.
25. Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Administration Errors in Health Care Settings: A Systematic Review of Direct Observational Evidence. *Ann Pharmacother.* 2013;47:237-56.
26. Rodríguez-González CG, Herranz-Alonso A, Martín-Barbero ML, Duran-García E, Durango-Limarquez MI, Hernández-Sampelayo P, *et al.* Prevalence of medication administration errors in two medical units with automated prescription and dispensing. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(1):72-8.
27. Teunissen R, Bos J, Pot H, Pluim M, Kramers C. Clinical relevance of and risk factors associated with medication administration time errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(12):1052-6.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Vicente Oliveros N, Pérez Menéndez Conde C, Álvarez Díaz AM, Bermejo Vicedo T, Martín-Aragón Álvarez S, Montero Errasquín B, et al.
- Grading the potential safety risk of medications used in hospital care.
- Farm Hosp. 2018;42(2):53-61.



ORIGINALS

Grading the potential safety risk of medications used in hospital care

Clasificación de los grupos de medicamentos según su nivel de riesgo en el ámbito hospitalario

Noelia Vicente Oliveros¹, Covadonga Pérez Menéndez Conde², Ana María Álvarez Díaz², Teresa Bermejo Vicedo², Sagrario Martín-Aragón Álvarez³, Beatriz Montero Errasquín⁴, José Luis Calleja López⁵, María Angeles Gálvez Múgica³, Gema Nieto Gómez⁶, Gemma García Menéndez⁷, Sonia Chamarro Rubio⁸, Eva Delgado-Silveira²

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ³Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain. ⁴Servicio de Geriatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ⁵Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ⁶Área Hospitalización, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ⁷Servicio de Traumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ⁸Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

Autor para correspondencia

Noelia Vicente Oliveros
Ctra. De Colmenar Viejo, km. 9,100, 28034
Madrid, España.

Correo electrónico:
noeliavoliveros@gmail.com

• Recibido el 17 de septiembre de 2017;
• aceptado el 13 de noviembre de 2017.
• DOI: 10.7399/fh.10840

Abstract

Objective: The aim of this study was to stratify medications used in hospital care according to their potential risk.

Method: The RAND/UCLA Appropriateness Method was used. Anatomical Therapeutic Chemical subgroups were classified according to their potential risk. A literature search, bulletins, and alerts issued by patient safety organizations were used to identify the potential safety risk of these subgroups. Nine experts in patient/medication safety were selected to score the subgroups for their appropriateness in the classification. Two evaluation rounds were conducted: the first by email and the second by a panel meeting.

Results: A total of 298 Anatomical Therapeutic Chemical subgroups were evaluated. They were classified into three scenarios (low, medium, and high risk). In the first round, 266 subgroups were classified as *appropriate* to the assigned scenario, 32 were classified as *uncertain*, and none were classified as *inappropriate*. In the second round, all subgroups were classified as *appropriate*. The most frequent subgroups in the low-risk scenario belonged to group A "Alimentary tract and metabolism" (44%); the most frequent in the medium-risk scenario belonged to group J "Antiinfectives for systemic use" (32%); and the most frequent in the high-risk scenario belonged to group L "Antineoplastic and immunomodulating agents" (29%) and group N "Nervous system" (26%).

Resumen

Objetivo: Estratificar los medicamentos utilizados en el ámbito hospitalario según el riesgo de provocar daño al paciente.

Método: Se utilizó la metodología RAND/UCLA para clasificar los subgrupos terapéuticos del código Anatómica, Terapéutica, Química según el riesgo de provocar daño al paciente. Para ello se realizó una revisión de la evidencia disponible en publicaciones, boletines y alertas de organismos de seguridad del paciente. A continuación se seleccionaron nueve expertos en seguridad del paciente/medicamento para evaluar la clasificación de los subgrupos terapéuticos: una primera ronda de evaluación por vía telemática y una segunda ronda en una reunión presencial en la que se presentaron y discutieron los resultados de la primera.

Resultados: Se evaluaron 298 subgrupos terapéuticos. Se clasificaron en tres escenarios (riesgo bajo, medio y alto). En la primera ronda se clasificaron 266 subgrupos como *adecuados* al escenario asignado, 32 subgrupos fueron clasificados como *inciertos* y ninguno fue clasificado como *inapropiado*. En la segunda ronda, todos los subgrupos fueron clasificados como *adecuados*. Los subgrupos más frecuentes en el escenario de riesgo bajo pertenecieron al Grupo A: "Tracto alimentario y metabolismo" (44%), en el de riesgo medio al Grupo J: "Antiinfecciosos para uso sistémico" (32%), y en el de riesgo alto al Grupo L: "Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores" (29%) y al Grupo N: "Sistema nervioso" (26%).

KEY WORDS

Risk assessment; Risk management; Medication errors; Hospital; RAND/UCLA Appropriateness Method.

PALABRAS CLAVE

Gestión del riesgo; Evaluación del riesgo; Errores de medicación; Hospital; Método RAND/UCLA.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

9-point scale, where 1 indicated "completely inappropriate" and 9 indicated "completely appropriate". Agreement was defined as no more than 2 panel members rating the indicator as being outside the same 3-point region as the observed median (i.e., 1-3, 4-6, 7-9). The median panel rating and interquartile range were calculated. Any median ratings that fell exactly between the 3-point boundaries (3.5 and 6.5) were included in the higher appropriateness category.

ATC subgroups with a median rating in the top third of the scale (7-9) without disagreement were classified as *appropriate*, those with intermediate median ratings (4-6) or any median with disagreement were classified as *uncertain*, and those with median ratings in the bottom third (1-3) without disagreement were classified as *inappropriate*.

The second round comprised a face-to-face meeting during which the results of the first round were presented. Each panel member received an individualized evaluation questionnaire with the panelist's own rating from round one, the overall panel median rating from round one, and the anonymised frequency distribution of the ratings for purposes of comparison. During the meeting, the moderator introduced the ATC subgroups that had been classified as *inappropriate* or *uncertain* during round one. The experts discussed each of these ATC subgroups with the option of changing the assigned scenario. Changes were made by panel consensus. Finally, the members individually and anonymously re-evaluated the ATC subgroups. The results obtained from the second round were analysed and classified using the same methods as those used in the first round.

Results

Review of information and definition of scenarios

A total of 593 articles were reviewed, of which 38 were initially selected based on the title and abstract screening. After reviewing the full text of the articles, 19 were finally selected. The main reasons for exclusion were not reporting the number or percentage of incidents associated with

each medication (n=8), not reporting the severity or the potential risk of the incidents associated with each medication /medication class (n=7), or not including in-hospital events (n=4).

The scenarios comprised three lists: low-risk (*scenario 1*), medium-risk (*scenario 2*), and high-risk medications (*scenario 3*). The *low-risk list* contained the ATC subgroups unlikely to cause patient discomfort or clinical deterioration; *medium-risk list* contained the ATC subgroups with the potential to cause moderate discomfort or clinical deterioration; and *high-risk list* contained the ATC subgroups with the potential to cause severe discomfort or clinical deterioration.

The literature review and web search yielded 47 subgroups that were classified as *low-risk*, 136 subgroups as *medium-risk*, and 115 subgroups as *high-risk*.

Results of the evaluation rounds

A total of 298 ATC groups were evaluated and rated. Sixty-one (21%) of the ATC subgroups included in the HPG were classified as *low-risk*, 126 (42%) as *medium-risk*, and 111 (37%) as *high-risk*. The most frequent ATC subgroups in the *low-risk list* belonged to group A "Alimentary tract and metabolism" (44%, n=27), the most frequent in the *medium-risk list* belonged to group J "Antiinfectives for systemic use" (32%, n=40), and the most frequent in the *high-risk list* belonged to groups L "Antineoplastic and immunomodulating agents" (29%, n=32) and N "Nervous system" (26%, n=29) (see Figure 1).

Nine experts were selected to serve on the panel. All 9 completed the first round and 8 completed the second.

In the first round, 266 ATC subgroups were classified as *appropriate*, 32 were classified as *uncertain*, and none were classified as *inappropriate*. In the second round, the experts met face-to-face to re-evaluate the ATC subgroups classified as *uncertain*. After discussion, 12 subgroups remained in the same class, whereas 20 subgroups changed class by consensus (Table 2). The final rating panel classified all subgroups as *appropriate*.

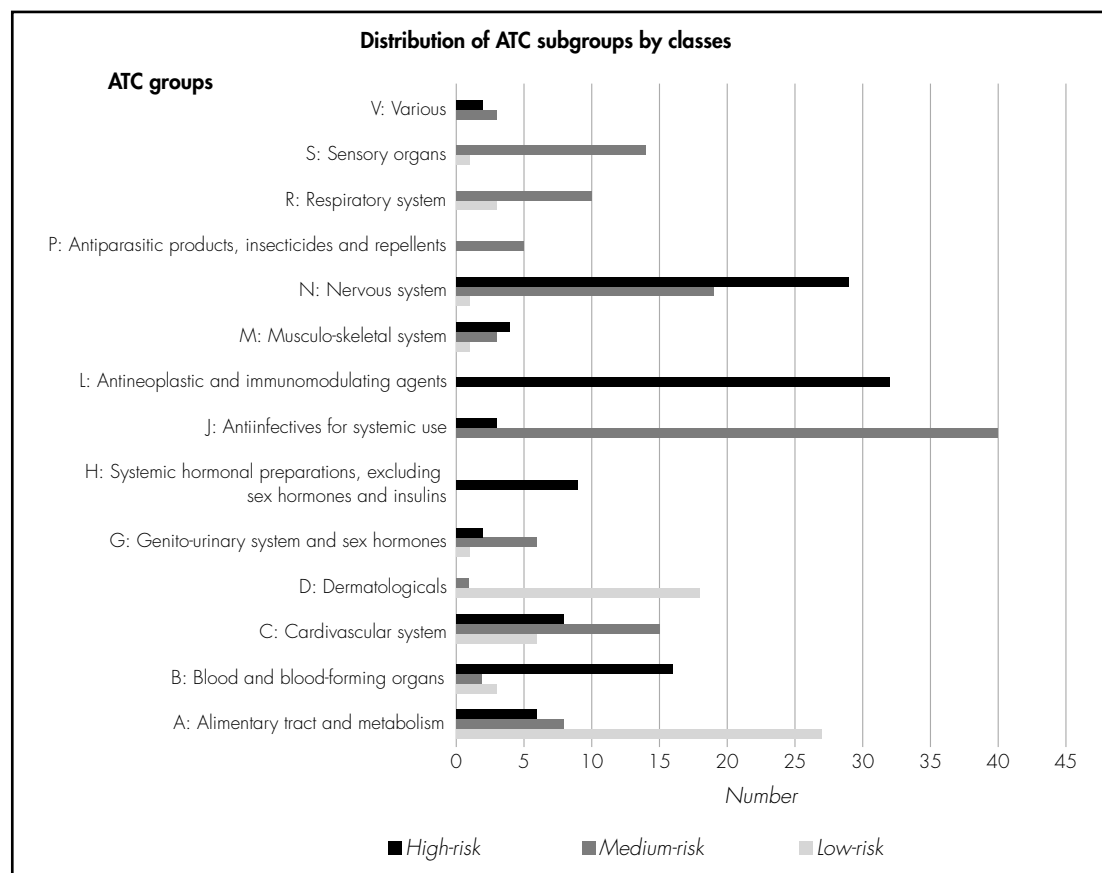


Figure 1. Distribution of ATC subgroups by medication class.

Table 2. ATC subgroups classified as *uncertain* in the first round and changes after the second round

Scenario: Round 1	ATC subgroups	Scenario: Round 2
1 (<i>low-risk</i>)	A12CC Magnesium	Class 1
	A12CX Other mineral products	Class 1
	A12BA Potassium	Class 2
2 (<i>medium-risk</i>)	A01AB Antiinfectives and antiseptics for local oral treatment	Class 1
	C10AA HMG CoA reductase inhibitors	Class 1
	C10AB Fibrates	Class 1
	C10AC Bile acid sequestrants	Class 1
	D01AC Imidazole and triazole derivatives	Class 1
	D05AA Tars	Class 1
	D05AX Other antipsoriatics for topical use	Class 1
	D06AX Other antibiotics for topical use	Class 1
	D06BB Antivirals	Class 1
	D07AB Corticosteroids, moderately potent (group II)	Class 1
	D07AC Corticosteroids, potent (group III)	Class 1
	D07CC Corticosteroids, potent, combinations with antibiotics	Class 1
	D09 MEDICATED DRESSINGS	Class 1
	D11 OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	Class 1
	M04AA Preparations inhibiting uric acid production	Class 1
	C02CA Alpha-adrenoreceptor antagonists	Class 2
	C02KX Other antihypertensives	Class 2
	D06BA Sulfonamides	Class 2
	J05AB Nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors	Class 2
	J05AD Phosphonic acid derivatives	Class 2
	M05BA Bisphosphonates	Class 2
	M01A ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STEROIDS	Class 2
	M04AC Preparations with no effect on uric acid metabolism	Class 2
N02BA Salicylic acid and derivatives	Class 2	
N02BB Pyrazolones	Class 2	
3 (<i>high-risk</i>)	N04AA Tertiary amines	Class 2
	N04BA Dopa and dopa derivatives	Class 2
	N04BC Dopamine agonists	Class 2
	N04BX Other dopaminergic agents	Class 2

Table 3 shows the final lists of ATC subgroups according to their potential risk.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to stratify medications used in hospital care according to their potential risk (low to high-risk). The RAM was used to classify the ATC subgroups included in the HPG into low, medium, and high potential risk. In the first evaluation round, 32 groups were classified as *uncertain*. Because the potential risk of a medication is driven by the clinical characteristics of the patient¹⁸, the majority of the disagreements between experts could have been due to their experience in attending and treating different types of patients. However, we believe that the final results were enriched by the different criteria applied by the experts.

Some subgroups classified as *uncertain* were subject to further discussion. These subgroups included some dermatological subgroups, some subgroups which belong to group C10 "Lipid-modifying agents", and some anti-Parkinson drug subgroups. The dermatological subgroups were finally reclassified as *low-risk*. This classification is consistent with those reported by other studies that consider this group to have no association with patient harm^{19,20}. The subgroups that belong to group C10 "Lipid-modifying agents"

were also reclassified as *low-risk*. The expert panel considered that the potential risk for inpatients was low. Authors such as Saeder *et al.*²¹ have also classified fibrates as low risk. The anti-Parkinson drug subgroups were reclassified as *medium-risk*, although the nervous system group is associated with severe adverse events²². According to the clinical experience of the experts, severe adverse events are uncommon with anti-Parkinson drugs. This reclassification is consistent with the high-alert medication list for patients with chronic disease, which excluded anti-Parkinson drugs (see Otero *et al.*²³).

The methodology used in this study has some limitations. Firstly, although the RAM has objective characteristics, it also has subjective ones because it measures opinions²⁴. However, this method has advantages over other methods used to reach consensus, because it uses confidential ratings and group discussion. It has good reproducibility and is considered to be a rigorous method that can be used whenever a combination of scientific evidence and expert opinion is required^{23,25}. Secondly, the results of the RAM always depend on the composition of the expert panel⁹. The RAM panel included physicians and nurses from different medical specialties, and pharmacists with different types of clinical expertise. Thus, several fields were covered by experts with deep knowledge of all medications assessed in this study.

Table 3. Final lists of ATC subgroups according to their potential safety risk

Low-risk subgroups	Medium-risk subgroups	High-risk subgroups
A01AB Antiinfectives and antiseptics for local oral treatment	A03F PROPULSIVES	A03BA Belladonna alkaloids, tertiary amines
A02A ANTACIDS	A04AA Serotonin (5HT3) antagonists	A03BB Belladonna alkaloids, semisynthetic, quaternary ammonium compounds
A02BA H2-receptor antagonists	A04AD Other antiemetics	A10A INSULINS AND ANALOGUES
A02BC Proton pump inhibitors	A07AA Antibiotics	A10BA Biguanides
A02BX Other drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease	A07DA Antipropulsives	A10BB Sulfonamides, urea derivatives
A03AX Other drugs for functional gastrointestinal disorders	A07EA Corticosteroids acting locally	A10BF Alpha glucosidase inhibitors
A05AA Bile acid preparations	A07EC Aminosalicilic acid and similar agents	B01AA Vitamin K antagonists
A06AA Softeners, emollients	A12BA Potassium	B01AB Heparin group
A06AB Contact laxatives	B02BC Local hemostatics	B01AC Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
A06AC Bulk-forming laxatives	B03XA Other antianemic preparations	B01AD Enzymes
A06AD Osmotically acting laxatives	C02CA Alpha-adrenoreceptor antagonists	B01AE Direct thrombin inhibitors
A06AG Enemas	C02KX Other antihypertensives	B01AX Other antithrombotic agents
A07CA Oral rehydration salt formulations	C03AA Thiazides, plain	B02AA Amino acids
A09AA Enzyme preparations	C03BA Sulfonamides, plain	B02AB Proteinase inhibitors
A11AA Multivitamins with minerals	C03CA Sulfonamides, plain	B02BA Vitamin K
A11BA Multivitamins, plain	C03DA Aldosterone antagonists	B02BD Blood coagulation factors
A11CA Vitamin A, plain	C03EA Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents	B05AA Blood substitutes and plasma protein fractions
A11CC Vitamin D and analogues	C07AA Beta blocking agents, non-selective	B05BA Solutions for parenteral nutrition
A11DA Vitamin B1, plain	C07AB Beta blocking agents, selective	B05BB Solutions affecting the electrolyte balance
A11DB Vitamin B1 in combination with vitamin B6 and/or vitamin B1	C07AG Alpha and beta blocking agents	B05BC Solutions producing osmotic diuresis
A11GA Ascorbic acid (vitamin C), plain	C08CA Dihydropyridine derivatives	B05X I.V. SOLUTION ADDITIVES
A11HA Other plain vitamin preparations	C08DA Phenylalkylamine derivatives	B06AB Other hem products
A11JA Combinations of vitamins	C08DB Benzothiazepine derivatives	C01A CARDIAC GLYCOSIDES
A12AA Calcium	C09A ACE INHIBITORS, PLAIN	C01B ANTIARRHYTHMICS, CLASS I AND III
A12AX Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs	C09C ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	C01CA Adrenergic and dopaminergic agents
A12CC Magnesium	D06BA Sulfonamides	C01CE Phosphodiesterase inhibitors
A12CX Other mineral products	G03A HORMONAL CONTRACEPTIVES FOR SYSTEMIC USE	C01CX Other cardiac stimulants
B03A IRON PREPARATIONS	G03H ANTIANDROGENS	C01D VASODILATORS USED IN CARDIAC DISEASES
B03BA Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	G03X OTHER SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	C01EA Prostaglandins
B03BB Folic acid and derivatives	G04BD Drugs for urinary frequency and incontinence	C01EB Other cardiac preparations
C04A PERIPHERAL VASODILATORS	G04BE Drugs used in erectile dysfunction	G02A OXYTOCICS
C05AA Corticosteroids	G04CB Testosterone-5-alpha reductase inhibitors	G02CB Prolactin inhibitors
C05BA Heparins or heparinoids for topical use	J01AA Tetracyclines	H01A ANTERIOR PITUITARY LOBE HORMONES AND ANALOGUES
C10AA HMG CoA reductase inhibitors	J01CA Penicillins with extended spectrum	H01B POSTERIOR PITUITARY LOBE HORMONES
C10AB Fibrates	J01CE Beta-lactamase sensitive penicillins	H01C HYPOTHALAMIC HORMONES
C10AC Bile acid sequestrants	J01CF Beta-lactamase resistant penicillins	H02A CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, PLAIN

Table 3 (cont.). Final lists of ATC subgroups according to their potential safety risk

Low-risk subgroups	Medium-risk subgroups	High-risk subgroups
D01AC Imidazole and triazole derivatives	J01CR Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	H03A THYROID PREPARATIONS
D02AB Zinc products	J01DB First-generation cephalosporins	H03B ANTITHYROID PREPARATIONS
D02AC Soft paraffin and fat products	J01DC Second-generation cephalosporins	H04A GLYCOGENOLYTIC HORMONES
D03BA Proteolytic enzymes	J01DD Third-generation cephalosporins	H05BA Calcitonins
D05AA Tars	J01DE Fourth-generation cephalosporins	H05BX Other anti-parathyroid agents
D05AX Other antipsoriatics for topical use	J01DF Monobactams	J06AA Immune sera
D06AX Other antibiotics for topical use	J01DH Carbapenems	J06BA Immunoglobulins, normal human
D06BB Antivirals	J01EC Intermediate-acting sulfonamides	J06BB Specific immunoglobulins
D07AB Corticosteroids, moderately potent (group II)	J01EE Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives	L01AA Nitrogen mustard analogues
D07AC Corticosteroids, potent (group III)	J01FA Macrolides	L01AB Alkyl sulfonates
D07CC Corticosteroids, potent, combinations with antibiotics	J01FF Lincosamides	L01AC Ethylene imines
D08AC Biguanides and amidines	J01GA Streptomycins	L01AD Nitrosoureas
D08AF Nitrofurans derivatives	J01GB Other aminoglycosides	L01AX Other alkylating agents
D08AG Iodine products	J01MA Fluoroquinolones	L01BA Folic acid analogues
D08AJ Quaternary ammonium compounds	J01XA Glycopeptide antibacterials	L01BB Purine analogues
D08AL Silver compounds	J01XB Polymyxins	L01BC Pyrimidine analogues
D09 MEDICATED DRESSINGS	J01XD Imidazole derivatives	L01CA Vinca alkaloids and analogues
D11 OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	J01XE Nitrofurans derivatives	L01CB Podophyllotoxin derivatives
G01AX Other antiinfectives and antiseptics	J01XX Other antibacterials	L01CD Taxanes
M04AA Preparations inhibiting uric acid production	J02AA Antibiotics	L01CX Other plant alkaloids and natural products
N02BE Anilides	J02AB Imidazole derivatives	L01DA Actinomycines
R01AA Sympathomimetics, plain	J02AC Triazole derivatives	L01DB Anthracyclines and related substances
R01AD Corticosteroids	J02AX Other antimycotics for systemic use	L01DC Other cytotoxic antibiotics
R05CB Mucolytics	J04AB Antibiotics	L01XA Platinum compounds
S01XA Other ophthalmologicals	J04AC Hydrazides	L01XB Methylhydrazines
	J04AK Other drugs for treatment of tuberculosis	L01XC Monoclonal antibodies
	J04AM Combinations of drugs for treatment of tuberculosis	L01XE Protein kinase inhibitors
	J05AB Nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors	L01XX Other antineoplastic agents
	J05AC Cyclic amines	L02AB Progestogens
	J05AD Phosphonic acid derivatives	L02AE Gonadotropin releasing hormone analogues
	J05AE Protease inhibitors	L02BA Anti-estrogens
	J05AF Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors	L02BB Anti-androgens
	J05AG Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	L02BG Aromatase inhibitors
	J05AH Neuraminidase inhibitors	L02BX Other hormone antagonists and related agents
	J05AR Antivirals for treatment of HIV infections, combinations	L03AA Colony stimulating factors
	J05AX Other antivirals	L03AB Interferons
	M01A ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STERIODS	L03AC Interleukins
	M04AC Preparations with no effect on uric acid metabolism	L03AX Other immunostimulants
	M05BA Bisphosphonates	L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

Table 3 (cont.). Final lists of ATC subgroups according to their potential safety risk

Low-risk subgroups	Medium-risk subgroups	High-risk subgroups
	N02BA Salicylic acid and derivatives	L04AX Other immunosuppressants
	N02BB Pyrazolones	M03AB Choline derivatives
	N02CC Selective serotonin (5HT1) agonists	M03AC Other quaternary ammonium compounds
	N04AA Tertiary amines	M03AX Other muscle relaxants, peripherally acting agents
	N04BA Dopa and dopa derivatives	M03BX Other centrally acting agents
	N04BC Dopamine agonists	N01AB Halogenated hydrocarbons
	N04BX Other dopaminergic agents	N01AF Barbiturates, plain
	N05BA Benzodiazepine derivatives	N01AH Opioid anesthetics
	N05BB Diphenylmethane derivatives	N01AX Other general anesthetics
	N05CD Benzodiazepine derivatives	N01BA Esters of aminobenzoic acid
	N05CF Benzodiazepine related drugs	N01BB Amides
	N05CM Other hypnotics and sedatives	N01BX Other local anesthetics
	N06AA Non-selective monoamine reuptake inhibitors	N02AA Natural opium alkaloids
	N06AB Selective serotonin reuptake inhibitors	N02AB Phenylpiperidine derivatives
	N06AX Other antidepressants	N02AE Oripavine derivatives
	N06BA Centrally acting sympathomimetics	N02AX Other opioids
	N06BX Other psychostimulants and nootropics	N03AA Barbiturates and derivatives
	N06D ANTI-DEMENTIA DRUGS	N03AB Hydantoin derivatives
	N06DX Other anti-dementia drugs	N03AD Succinimide derivatives
	P01BB Biguanides	N03AE Benzodiazepine derivatives
	P01BD Diaminopyrimidines	N03AF Carboxamide derivatives
	P01CB Antimony compounds	N03AG Fatty acid derivatives
	P01CX Other agents against leishmaniasis and trypanosomiasis	N03AX Other antiepileptics
	P02CA Benzimidazole derivatives	N05AA Phenothiazines with aliphatic side-chain
	R03AC Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	N05AD Butyrophenone derivatives
	R03AK Adrenergics and other drugs for obstructive airway diseases	N05AE Indole derivatives
	R03BA Glucocorticoids	N05AH Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines
	R03BB Anticholinergics	N05AL Benzamides
	R03CC Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	N05AN Lithium
	R03DA Xanthines	N05AX Other antipsychotics
	R05DA Opium alkaloids and derivatives	N07AA Anticholinesterases
	R06AB Substituted alkylamines	N07BB Drugs used in alcohol dependence
	R06AD Phenothiazine derivatives	N07BC Drugs used in opioid dependence
	R06AX Other antihistamines for systemic use	N07XX Other nervous system drugs
	S01AA Antibiotics	V03AB Antidotes
	S01AD Antivirals	V08A X-RAY CONTRAST MEDIA, IODINATED
	S01AE Fluoroquinolones	
	S01BA Corticosteroids, plain	
	S01BC Antiinflammatory agents, non-steroids	
	S01CA Corticosteroids and antiinfectives in combination	
	S01EA Sympathomimetics in glaucoma therapy	

Table 3 (cont.). Final lists of ATC subgroups according to their potential safety risk

Low-risk subgroups	Medium-risk subgroups	High-risk subgroups
	S01EB Parasympathomimetics	
	S01EC Carbonic anhydrase inhibitors	
	S01ED Beta blocking agents	
	S01EE Prostaglandin analogues	
	S01FA Anticholinergics	
	S01FB Sympathomimetics excl. antiglaucoma preparations	
	S01HA Local anesthetics	
	V03AC Iron chelating agents	
	V03AE Drugs for treatment of hyperkalemia and hyperphosphatemia	
	V03AF Detoxifying agents for antineoplastic treatment	

The lists that were created provide an objective measure that could be used during routine data collection of MEs in order to reduce subjectivity and provide a standard by which the severity of an ME can be assessed and measured. These medication lists could be a useful tool for future patient/medication safety studies, leading to better prevention measures and the improved management of follow-up activities after the detection of an ME.

Ideally, these lists could be integrated into an electronic tool to facilitate resource allocation for patients at high risk of severe MEs. It is relevant to individualize the risk assessment for each patient undergoing drug therapy^{21,26}. Given that resources are limited, the same intervention is currently provided to all patients in our hospital, even though they may receive medications with a higher risk of adverse events. The integration of these lists into an electronic tool would assist in patient stratification.

A RAM was used to classify ATC subgroups by their potential risk (low, medium, or high). The main contribution of this study is to make these reference lists available. These lists can be integrated into a risk-scoring tool for future patient/medication safety studies.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to scientific literature

All medications can cause adverse events if they are incorrectly used. Nonetheless, certain medications are more dangerous than others. A list of high-risk medications has been published, but lists of low- and medium-risk medications are not available. This study is the first to classify medications used in hospital settings according to their potential risk. This classification is of relevance to future patient/medication safety studies and for patient resource allocation according to treatment.

Bibliography

- Spencer R, Bell B, Avery AJ, Gookey G, Campbell SM. Identification of an updated set of prescribing-safety indicators for GPs. *Br J Gen Pract.* 2014;64(621):e181-90. DOI: 10.3399/bjgp14X677806
- Otero Lopez MJ, Castano Rodriguez B, Perez Encinas M, Codina Jane C, Tames Alonso MJ, Sanchez Munoz T. Updated classification for medication errors by the Ruiz-Jarabo 2000 Group. *Farm Hosp.* 2008;32(1):38-52. DOI: S1130-6343(08)72808-3 [pii]
- National Patient Safety Agency. *Doing less harm.* London:Department of Health; 2001.
- Garfield S, Reynolds M, Dermont L, Franklin BD. Measuring the severity of prescribing errors: a systematic review. *Drug Safety.* 2013;36(12):1151-7. DOI: 0.1007/s40264-013-0092-0
- Vicente Oliveros N, Perez Menendez-Conde C, Gramage Caro T, Alvarez Diaz AM, Velez-Diaz-Pallares M, Montero Errasquin B, *et al.* Potential future risk of errors in medication administration recording. *J Eval Clin Pract.* 2016;22(5):745-50. DOI: 10.1111/jep.12534
- Bataille J, Prof-Labarthe S, Bourdon O, Joret P, Brion F, Hartmann JF. High-alert medications in a French paediatric university hospital. *J Eval Clin Pract.* 2015;21(2):262-70. DOI: 10.1111/jep.12302
- Institute for Safe Medication Practices. *List of High-Alert Medications in Acute Care Settings.* 2014 [09/01/2017]. Available at: <https://www.ismp.org/tools/institutionalhighAlert.asp>
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. *Lista de medicamentos de alto riesgo.* 2012 [08/01/2017]. Available at: <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/39>
- Fitch K, Steven JB, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, *et al.* *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual.* Santa Monica, CA: RAND Corporation. 2001 [01/10/2015]. Available at: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269
- McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(3):655-62. DOI:10.1007/s11096-016-0257-x
- World Health Organization. *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016.* Oslo, 2016 [09/01/2017]. Available at: https://www.whooc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/atc_ddd_index/
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. *Boletines.* [02/04/2017]. Available at: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/index/3>.
- Servicio Madrileño de Salud. *Uso Seguro de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletines Mensuales de Atención Especializada.* [02/04/2017]. Available at: <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/boletinesAE.htm>
- Servicio Madrileño de Salud. *Reacciones Adversas. Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.* [02/04/2017]. Available at: <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Alertas Farmacéuticas.* [02/04/2017]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/home.htm>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS.* [02/04/2017]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metododetalleForm>

17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS 2.0. [02/04/2017]. Available at: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
18. Michel B, Quelenec B, Andres E. Medication reconciliation practices and potential clinical impact of unintentional discrepancies. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(3):246-7. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.1235
19. Zaal RJ, van Doormaal JE, Lenderink AW, Mol PG, Kosterink JG, Egberts TC, *et al*. Comparison of potential risk factors for medication errors with and without patient harm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(8):825-33. DOI:10.1002/pds.1977
20. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:60. DOI:10.1186/1472-6963-12-60
21. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Classification of drugs with different risk profiles. *Dan Med J*. 2015;62(8). DOI:A5118 [pii]
22. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, *et al*. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(19):1835-41.
23. Otero MJ, Moreno-Gomez AM, Santos-Ramos B, Agra Y. Developing a list of high-alert medications for patients with chronic diseases. *Eur J Intern Med*. 2014;25(10):900-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.10.021
24. Martínez-Sahuquillo Amuedo ME, Echevarría Ruiz de Vargas MC. Métodos de consenso. Uso adecuado de la evidencia en la toma de decisiones. «Método RAND/UCLA». *Rehabilitación*. 2001;35(6):388-92.
25. Nair R, Aggarwal R, Khanna D. Methods of formal consensus in classification/diagnostic criteria and guideline development. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):95-105. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.12.001.
26. Bonnerup DK, Lisby M, Saedder EA, Sorensen CA, Brock B, Andersen, L *et al*. Risk of prescribing errors in acutely admitted patients: a pilot study. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(5):1157-63. DOI: 10.1007/s11096-016-0345-y

Cómo citar este artículo:

Cuesta-López I, Sánchez-Cuervo M, Candela-Toha A, Benedí-González J, Bermejo-Vicedo T. Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico. *Farm Hosp.* 2018;42(2):62-67.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico

Impact of the implementation of vasoactive drug protocols on costs in the treatment of critically ill patients

Isabel Cuesta-López¹, Marina Sánchez-Cuervo¹, Ángel Candela-Toha², Juana Benedí-González³, Teresa Bermejo-Vicedo¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ³Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Isabel Cuesta-López
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Carretera de Colmenar Viejo km 9,1,
28041 Madrid, España.

Correo electrónico:

mariaisabel.cuesta@salud.madrid.org

Recibido el 29 de junio de 2017;
aceptado el 20 de noviembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10844

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficiencia de la protocolización y centralización de la elaboración de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el tratamiento del paciente crítico.

Método: Se realizó un estudio prospectivo, de intervención (julio 2012-diciembre 2014) para medir el impacto de la protocolización de mezclas intravenosas en el coste del tratamiento del paciente crítico. Para realizar el análisis económico se compararon los costes directos (fijos y variables) de la preparación de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el Servicio de Farmacia versus preparación en planta. Se midieron las variables tiempo y coste de elaboración de una mezcla intravenosa. Para la determinación del coste final de elaboración se incluyeron medicamento, diluyente, material fungible, personal y utilización de las cabinas de flujo laminar. Los costes se midieron en euros.

Resultados: La diferencia encontrada en los tiempos de elaboración entre el Servicio de Farmacia y la Unidad de Enfermería (2,10 versus 2,86 minutos) fue estadísticamente significativa y favorable a la elaboración centralizada en el Servicio de Farmacia. El coste medio de elaboración por mezcla fue 5,24 ± 1,45 euros en el Servicio de Farmacia y 5,62 ± 1,55 euros en planta, aunque la diferencia encontrada no alcanzó la significación estadística. Al incluir en el análisis el coste de las mezclas intravenosas caducadas antes de su utilización, la preparación centralizada en el Servicio de Farmacia supuso un coste superior (2.174 euros/año).

Conclusiones: La elaboración en el Servicio de Farmacia supone un ahorro significativo de tiempo en comparación con la preparación en planta. La diferencia de coste de esta alternativa, debida principalmente al impacto de las mezclas intravenosas caducadas, se eliminaría al optimizar la producción en la Unidad de Mezclas Intravenosas y al minimizar las pérdidas por caducidad.

PALABRAS CLAVE

Protocolo; Unidad de mezclas intravenosas; Fármacos vasoactivos; Cuidados intensivos; Análisis de costes.

KEY WORDS

Protocol; Drug compounding; Vasoactive drug; Critical care; Cost analysis.

Abstract

Objective: To evaluate the efficiency of the protocolization and centralization of the preparation of intravenous vasoactive drug mixtures in the treatment of critically ill patients.

Method: A prospective interventional study (July 2012-December 2014) was conducted to measure the impact of different vasoactive drug protocols on costs in the treatment of critically ill patients. The economic impact was measured by comparing the direct costs (fixed and variable) of the preparation of intravenous vasoactive drug mixtures in the Pharmacy Department with their traditional preparation in hospital care units. The variables time and cost of preparation of an intravenous mixture were measured. Costs included pharmaceutical product, diluent, medical supplies, cost of manpower, and use of laminar flow cabinets in the Pharmacy Department. Costs were measured in Euros.

Results: A statistically significant difference was found between processing times in the Pharmacy Department and those in the hospital care unit (2.10 vs 2.86 minutes). Centralized preparation in the Pharmacy Department was more efficient. The average cost of preparation was €5.24±1.45 in the Pharmacy Department and €5.62±1.55 in the hospital care unit, although this difference did not reach statistical significance. If the analysis had included the cost of intravenous mixtures that had expired prior to their use, the centralized preparation of the mixtures in the Pharmacy Department would have entailed a higher cost (€2 174/y).

Conclusions: The centralized preparation of intravenous mixtures in the Pharmacy Department entails significant time savings compared with their preparation in the hospital care unit.

The increased cost of their preparation in the Pharmacy Department would be prevented by optimizing production in this department and reducing losses due to expired intravenous mixtures.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

Se denominan "medicamentos de alto riesgo" (MAR) aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan un gran riesgo de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes^{1,2}. El Institute for Safe Medication Practices (ISMP) estableció una lista de medicamentos considerados de alto riesgo en los hospitales^{3,4}. Los fármacos vasoactivos (FVA) para administración intravenosa (agonistas adrenérgicos, dopaminérgicos o nitratos orgánicos) están incluidas en esta relación. Este hecho no supone que los errores asociados a estos medicamentos sean más frecuentes, sino que en caso de producirse, las consecuencias pueden ser más graves¹. Por ello, los MAR son objetivo prioritario para los organismos expertos en seguridad del paciente.

Ninguna práctica por sí sola garantiza la seguridad de su utilización, por lo que se aconseja implantar diferentes prácticas específicas, como la utilización de protocolos detallados y explícitos, y la centralización de la elaboración de mezclas intravenosas (MIV) de los MAR en el Servicio de Farmacia (SF)¹ para reducir los errores de elaboración.

El concepto de Unidad de Mezclas Intravenosas (UMIV) apareció en los años sesenta ante la necesidad de garantizar la estabilidad y compatibilidad de las MIV. Sin embargo, la elaboración centralizada de MIV diferentes a la nutrición parenteral y quimioterapia es habitual en EE. UU. pero no en Europa. En España se acepta ampliamente la preparación de medicamentos IV que requieren protección del manipulador, mostrando una situación mejor con respecto a Europa^{5,6}: el 9,5% de los SF prepara la mayoría de las MIV.

La elaboración de MIV en las unidades asistenciales está sometida a numerosos factores que pueden generar errores. Además, la preparación de distintas concentraciones aumenta el riesgo de error^{7,9}. Por este motivo, una UMIV es un eje troncal en la prevención de errores de medicación^{10,11}, y la centralización de la elaboración de MIV de MAR permite su estandarización¹, especialmente tras la publicación de la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia*¹².

Son pocos los estudios que comparan los costes de preparación de MIV en el SF con la preparación en planta, sugiriendo que la preparación de MIV por lotes en una UMIV puede ser más coste efectiva que la preparación en planta^{3,15}.

Con el propósito de evaluar si los buenos resultados obtenidos en seguridad tras la centralización de la elaboración de MIV de fármacos vasoactivos en nuestro centro¹⁶, lo eran también desde una perspectiva económica, se planteó la evaluación de la eficiencia del proceso.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficiencia de la protocolización y centralización de la elaboración de MIV de fármacos vasoactivos en el tratamiento del paciente crítico. Los objetivos específicos son:

- Analizar los tiempos de elaboración de MIV de fármacos vasoactivos con o sin protocolización y centralización en el SF.
- Evaluar el impacto económico de la protocolización y centralización de la elaboración de MIV de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, de intervención, en un hospital de tercer nivel (julio 2012-diciembre 2014) para medir el impacto de la protocolización de MIV de FVA en la seguridad, eficacia y coste del tratamiento del paciente crítico¹⁶. Primero se constituyó un grupo de trabajo para seleccionar los fármacos a protocolizar y estandarizar las preparaciones. Después se abordó la centralización de la elaboración de las MIV protocolizadas en el SF. Se realizó la implantación secuencial de las MIV en las siguientes Unidades de Vigilancia Intensiva (UVI): Medicina General (10 camas), Cirugía General y Digestivo (10 camas), Cirugía Cardiovascular (10 camas) y Unidad Coronaria (13 camas).

Se seleccionaron pacientes con una edad ≥ 18 años en tratamiento con una o más MIV de FVA protocolizados, hospitalizados en cualquiera de las UVI indicadas. Se excluyeron pacientes de la UVI de Neurocirugía, por no disponer de prescripción electrónica, y pacientes incluidos en ensayos clínicos.

Los resultados de seguridad y eficacia fueron publicados previamente¹⁶. Para realizar el análisis económico se midieron las siguientes variables:

- I. *Tiempo de elaboración de MIV*: tiempo del proceso completo de elaboración de una MIV en la unidad de hospitalización o en el SF en minutos. Incluye: tiempo de preparación del material; preparación de la MIV y etiquetado.

Para determinar el tiempo de elaboración de una MIV, tanto en el SF como en planta, se tuvieron en cuenta las tareas del proceso completo de elaboración y se registraron los siguientes tiempos: comprobación de la MIV a elaborar, preparación del material, preparación de la MIV, desinfección de material y superficie de trabajo y etiquetado. La validación farmacéutica de las prescripciones se asumió igual en ambos casos.

A. Servicio de Farmacia:

- Tiempo farmacéutico necesario para establecer los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) para cada nueva MIV en base a los datos disponibles en el Catálogo de Productos y Facturación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria¹⁷ y tiempo empleado en formar al personal.
- Generación de hojas de trabajo y etiquetas. Posterior comprobación (farmacéutico).
- Preparación del medicamento y material de acondicionamiento (auxiliar de farmacia).
- Desinfección de material, superficie de trabajo y preparación de la MIV [Diplomado Universitario en Enfermería [DUE]].
- Etiquetado (DUE).
- Comprobación final de las MIV preparadas con la hoja de trabajo (DUE).

B. Control de enfermería:

- Comprobación de la hoja de enfermería para conocer la MIV prescrita y las pautas a seguir en su preparación (DUE).
- Preparación del medicamento y material de acondicionamiento (DUE).
- Desinfección de superficie de trabajo y preparación de la MIV (DUE).
- Preparación de etiqueta y etiquetado de la MIV (DUE).

No se consideraron los tiempos preliminares (aclaración de dudas, comprobación de neveras, cálculos necesarios para la programación, etc.), ya que algunas de estas actividades no se realizan en planta. Tampoco los tiempos de descanso ni de celador, ya que la distribución desde el SF a las unidades clínicas se realizó con el resto de medicamentos reponiendo los sistemas automatizados de dispensación (SAD).

En el SF se registró el tiempo empleado en la elaboración de lotes de MIV durante ocho días laborables (405 en total). En la planta dos enfermeros expertos de dos UVI diferentes, prepararon tres MIV diferentes al día durante cinco días laborables consecutivos (30 en total). Considerando la producción diaria en lotes de las nuevas MIV en el SF, y la preparación individualizada por paciente según práctica habitual en las UVI, se estimó que ambas muestras serían suficientes para llevar a cabo el análisis⁶. El farmacéutico investigador registró los tiempos empleados.

- II. Coste de elaboración: precio final de una MIV (euros, 2014). Incluye:

Coste medicamento y diluyente (PMF: precio medio factura): coste neto, incluido 4% de IVA y aplicados descuentos (euros).

Coste personal: salario bruto de los profesionales sanitarios (euros).

Coste material fungible: coste neto, incluido IVA (10 o 21% según el artículo) y aplicados descuentos (euros).

Coste asociado a la utilización de las cabinas de flujo laminar (CFL).

Para evaluar el impacto de la protocolización en el coste del tratamiento, se compararon los costes directos (fijos y variables) de la preparación de MIV de FVA en el SF *versus* en planta. No se consideró el coste de las instalaciones ni el de adquisición de las cabinas por estar amortizadas, ni el de mantenimiento del área. Se calculó el porcentaje de tiempo de funcionamiento de la CFL semanal dedicado a la producción de MIV y se consideraron los costes de funcionamiento, revisión y cambio de filtro anual de la misma.

Los costes netos correspondientes a medicamentos y diluyentes se obtuvieron del sistema informático de gestión del SF. El coste del material fungible se obtuvo del Servicio de Suministros. Se consideraron los costes de personal incluidos en el Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid de 31 de enero de 2014¹⁸, teniéndose en cuenta la retribución total anual para las categorías de DUE y Facultativo Especialista. Los costes salariales brutos y los costes netos de equipamiento y material fungible figuran en la tabla 1.

Tabla 1. Costes unitarios utilizados en el análisis (euros, 2014)

Costes salariales	Hora DUE	13,35
	Hora FAR	22,99
Costes de equipamiento (cabina de flujo laminar)	Cambio de filtro anual	1.150
	Revisión/certificación anual	265
	Funcionamiento 1 kw/h	0,13
	Jeringa 3 ml	0,07
Costes de material fungible	Jeringa 5 ml	0,03
	Jeringa 10 ml	0,05
	Jeringa 20 ml	0,22
	Jeringa 50 ml	0,19
	Aguja 16 G	0,08
	Aguja 21 G	0,28
	Bata	2,31
	Gorro	0,02
	Mascarilla	0,03
	Calzas	0,04
	Guante cirugía estéril	0,29
	Guante vinilo	0,02
	Bolsa fotoprotectora	0,04

DUE: diplomado universitario en enfermería; FAR: farmacéutico especialista

Para determinar el coste final de elaboración de MIV se incluyeron medicamento, diluyente, material fungible, personal y utilización de CFL.

También se calcularon los costes de las MIV no utilizadas y caducadas en el SF o en el SAD de la planta. No se incluyeron los costes de destrucción de las MIV caducadas.

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante para identificar si los resultados obtenidos en el análisis base eran sensibles a modificaciones en las variables principales sobre las que podía existir incertidumbre o cierto margen de variabilidad. En este contexto, se plantearon los siguientes escenarios:

- Excluir el coste de las MIV caducadas. En este sentido, se estimó también una optimización de la producción para reducir el número total de MIV caducadas/año.
- Excluir el coste del tiempo de farmacéutico empleado en la creación de nuevos PNT.

Para el análisis se diseñó una hoja de cálculo en Excel 2007. Todas las estimaciones se realizaron para un intervalo de confianza del 95% con un nivel de significación de 0,05. Las variables tiempo y coste se definieron por la media y desviación estándar. Se comprobó la simetría de las variables mediante métodos gráficos y la prueba de normalidad de Shapiro-Wills. Las medias se compararon mediante la prueba t-Student para muestras independientes. Para ello se utilizó el programa informático Stata versión 12.0

Resultados

Tiempo de elaboración de MIV

En la UMIV se elaboraron un total de 18 lotes, con una media de 23 ± 12 unidades/lote. El tiempo medio de elaboración por MIV fue 2,10 ± 0,77 minutos (IC 95% 1,33 a 2,87).

El tiempo medio de preparación de MIV en planta fue 2,86 ± 1,22 minutos (IC 95% 1,64 a 4,08).

La diferencia entre los tiempos de elaboración (2,10 versus 2,86 minutos) fue estadísticamente significativa ($p = 0,002$), favorable a la elaboración en la UMIV. La UMIV disminuye el tiempo de elaboración un 26,41% respecto a la unidad de enfermería.

El número total de MIV elaboradas durante 2014 en la UMIV fue de 8.433. El tiempo medio evitado por la preparación en la UMIV es 0,76 minutos/MIV, es decir, 1,26 horas/100 MIV (IC 95% 0,50 a 2,00) y 106,26 horas/año (IC 95% 42,02 a 169,92).

El tiempo de elaboración por tipo de MIV fue menor en la UMIV para todos los casos, excepto para adrenalina, siendo la comparación de los tiempos estadísticamente significativa en el caso de noradrenalina ($p = 0,007$).

Coste de elaboración de MIV

Las tablas 2 y 3 muestran detalladamente el coste de medicamentos, sueros y material fungible utilizado, así como el coste de elaboración en planta y en el SF. El coste unitario por MIV es menor en la elaboración centralizada para todas las MIV.

La producción de MIV requirió el 58,82% del tiempo de funcionamiento de una CFL del área de elabor euros de funcionamiento. Teniendo en cuenta el número total de MIV elaboradas/año, el coste adicional por utilizar la CFL fue de 0,10 euros/MIV.

Se emplearon un total de 180 minutos de tiempo farmacéutico para la elaboración de protocolos por cada nueva MIV elaborada en el SF (cinco nuevos PNT = 15 horas en total)⁷. Teniendo en cuenta el número total de MIV elaboradas/año, el coste adicional por tiempo de farmacéutico fue de 0,04 euros/MIV.

La tabla 4 muestra el coste final de cada tipo de MIV y su comparación entre la planta y el SF. El coste medio por MIV fue 5,24 ± 1,45 euros en el SF y 5,62 ± 1,55 euros en planta, lo que supone que la UMIV ahorra un 6,76%. La diferencia encontrada no alcanzó la significación estadística ($p = 0,701$).

Teniendo en cuenta las 8.433 MIV elaboradas durante 2014, el **coste global** fue 44.188,92€ en el SF y 47.393,46€ en planta. Sin embargo, al incluir en el análisis el coste de las MIV caducadas antes de su utilización, la preparación centralizada en el SF supuso un coste superior con respecto a la preparación en planta (2.174 €/año).

Análisis de sensibilidad

Escenario 1: *excluir el coste de las MIV elaboradas que caducan antes de su utilización*. En este supuesto la elaboración centralizada de MIV en la UMIV supone un potencial ahorro de 3.165 euros/año.

Tabla 2. Costes de elaboración en planta hospitalización (euros, 2014)

MIV adrenalina		MIV dobutamina		MIV dopamina		MIV nitroglicerina		MIV noradrenalina	
Especialidad Farmacéutica	0,44	Especialidad Farmacéutica	3,74	Especialidad Farmacéutica	0,37	Especialidad Farmacéutica	0,69	Especialidad Farmacéutica	8,00
SG 100 ml	0,84	SG 250 ml	1,03	SG 100 ml	0,84	SG 250 ml	1,03	SG 250 ml	1,03
Jeringa 3 ml	0,07	Jeringa 20 ml	0,22	Jeringa 5 ml	0,03	Jeringa 10 ml	0,05	Jeringa 50 ml	0,19
Aguja 16 G	0,08	Aguja 16 G	0,08	Aguja 16 G	0,08	Aguja 16 G	0,08	Aguja 16 G	0,08
Aguja 21 G	0,28	Aguja 21 G	0,28	Aguja 21 G	0,28	Aguja 21 G	0,28	Aguja 21 G	0,28
Guante vinilo	0,02	Guante vinilo	0,02	Guante vinilo	0,02	Guante vinilo	0,02	Guante vinilo	0,02
TOTAL MIV adrenalina	1,74	TOTAL MIV dobutamina	5,37	TOTAL MIV dopamina	1,62	TOTAL MIV nitroglicerina	2,15	TOTAL MIV noradrenalina	9,61

MIV: mezcla intravenosa; SG: suero glucosado 5%.

Tabla 3. Costes de elaboración en el Servicio de Farmacia (euros, 2014)

MIV adrenalina		MIV dobutamina		MIV dopamina		MIV nitroglicerina		MIV noradrenalina	
Coste material fungible por lote		Coste material fungible por lote		Coste material fungible por lote		Coste material fungible por lote		Coste material fungible por lote	
Bata	2,31	Bata	2,31	Bata	2,31	Bata	2,31	Bata	2,31
Gorro	0,02	Gorro	0,02	Gorro	0,02	Gorro	0,02	Gorro	0,02
Mascarilla	0,03	Mascarilla	0,03	Mascarilla	0,03	Mascarilla	0,03	Mascarilla	0,03
Calzas	0,04	Calzas	0,04	Calzas	0,04	Calzas	0,04	Calzas	0,04
Guante cirugía estéril	0,29	Guante cirugía estéril	0,29	Guante cirugía estéril	0,29	Guante cirugía estéril	0,29	Guante cirugía estéril	0,29
Jeringa 3 ml	0,07	Jeringa 20 ml	0,22	Jeringa 5 ml	0,03	Jeringa 10 ml	0,05	Jeringa 50 ml	0,19
Aguja 16 G	0,08	Aguja 16 G	0,08	Aguja 16 G	0,08	Aguja 16 G	0,08	Aguja 16 G	0,08
Aguja 21 G	0,28	Aguja 21 G	0,28	Aguja 21 G	0,28	Aguja 21 G	0,28	Aguja 21 G	0,28
Bolsa fotoprotectora	0,04	Bolsa fotoprotectora	0,04	Bolsa fotoprotectora	0,04	Bolsa fotoprotectora	0,04	Bolsa fotoprotectora	0,04
Total/lote	3,16	Total/lote	3,30	Total/lote	3,11	Total/lote	3,13	Total/lote	3,28
Total/unidad	0,32	Total/unidad	0,22	Total/unidad	0,08	Total/unidad	0,21	Total/unidad	0,16
Coste MIV		Coste MIV		Coste MIV		Coste MIV		Coste MIV	
Especialidad Farmacéutica	0,44	Especialidad Farmacéutica	3,74	Especialidad Farmacéutica	0,37	Especialidad Farmacéutica	0,69	Especialidad Farmacéutica	8,00
SG 100 ml	0,84	SG 250 ml	1,03	SG 100 ml	0,84	SG 250 ml	1,03	SG 250 ml	1,03
Fungible	0,32	Fungible	0,22	Fungible	0,08	Fungible	0,21	Fungible	0,16
TOTAL MIV adrenalina	1,60	TOTAL MIV dobutamina	4,99	TOTAL MIV dopamina	1,29	TOTAL MIV nitroglicerina	1,93	TOTAL MIV noradrenalina	9,19

MIV: mezcla intravenosa; SG: suero glucosado 5%.

También se planteó una optimización de la producción de MIV evaluándose el impacto que supondría *reducir a la mitad el número total de MIV caducadas*. En este caso, la diferencia de coste, aunque menor, también sería favorable a la elaboración centralizada (ahorro de 449 euros/año).

Escenario 2: *excluir el tiempo de farmacéutico empleado en el diseño de los nuevos PNT*. El coste medio de elaboración por MIV sería de 5,20 ± 1,44 euros en el SF y 5,62 ± 1,55 euros en planta. Sin embargo, la diferencia de costes global no sería favorable a la preparación centralizada en el SF (1.921 euros más/año).

Si se combinan los dos escenarios, la elaboración centralizada supondría un potencial ahorro de 3.511 euros/año, aunque el hallazgo no fue estadísticamente significativo.

Discusión

La diferencia encontrada entre los tiempos de elaboración en el SF y en la Unidad de Enfermería fue favorable a la centralización en el SF. Sin embargo, en el caso de la adrenalina, el tiempo de elaboración fue menor en planta, lo que podría deberse a que la elaboración de la nueva dilución estándar (1,6 mg/100 ml) requiere el uso parcial de una ampolla en lugar de unidades enteras. Esto pudo incrementar el tiempo de elaboración en la UMIV, ya que la utilización de unidades enteras permite sistematizar en mayor medida el proceso de elaboración.

Las actividades consideradas en la bibliografía en la determinación de los tiempos de elaboración de MIV no son uniformes, lo que dificulta la comparación de resultados. Los tiempos obtenidos en nuestro análisis son ligeramente superiores a los de otros autores^{6,19}, tanto para la elaboración centralizada como para la tradicional. Sin embargo, son inferiores a los de otros estudios que utilizan una metodología similar^{3,14}, pero que incluyen actividades preliminares no contempladas por nosotros (transcripción de orden médica, impresión de etiquetas, doble chequeo por enfermería). Las similitudes globales con la metodología de estos estudios (método de medida del tiempo, proceso de elaboración similar en el SF y en planta, definición concreta de todas las actividades incluidas en el proceso), aportan validez a nuestros resultados.

Cabe destacar que en el estudio publicado por Zamora¹⁹, un técnico en Farmacia realiza la mayoría de las preparaciones en la UMIV. Sin embargo, en nuestra UMIV la elaboración la realizan DUE, lo que debe considerarse al comparar los costes de personal. Incrementar el personal técnico reduciría el coste de personal en el SF. Por otro lado, la reducción del tiempo de elaboración en el SF se produce principalmente porque la preparación centralizada supone la elaboración de lotes en lugar de dosis individuales. El tiempo de enfermería evitado por cada 100 MIV preparadas en la UMIV podría ser empleado en la unidad de hospitalización para una mayor dedicación a los pacientes. Por tanto, la centralización es una oportunidad para mejorar la eficiencia en el uso de los medicamentos¹² y en la utilización de recursos humanos, lo cual, por sí mismo, puede considerarse una forma de contener los costes⁶.

Aunque el análisis económico global realizado, incluyendo el coste de las MIV caducadas, no demostró que la preparación centralizada sea más económica, consideramos que el gasto incremental es asumible en favor de la importante mejora de la seguridad alcanzada, ya que se produce una importante disminución en los errores de prescripción (55,89%), validación (68,05%) y registro de la administración (78,75%)⁶. Además, existen datos publicados acerca del impacto en la reducción de costes asociados por errores evitados. En España, un estudio realizado en un hospital terciario utilizando el valor del coste de un evento adverso calculado en Estados Unidos, concluye que los errores de medicación causaban un aumento de 303 días en la estancia media con un incremento anual aproximado de 76.000 euros²⁰.

Creemos que el resultado "no favorable" a la centralización puede deberse al bajo coste de los medicamentos objeto del estudio. De hecho, otros estudios realizados con antibióticos, antifúngicos y medicamentos de mayor impacto económico sí demuestran ahorro tras la centralización^{6,19,21,22}. Por otro lado, no se ha considerado el ahorro en el coste de los fármacos que se produciría al utilizar viales multidosis⁶. No fue posible plantear esta situación con las especialidades farmacéuticas comercializadas para los principios activos estudiados. En caso de considerar la ampliación de las MIV elaboradas en nuestra UMIV, sería recomendable valorar esta posibilidad. Otra medida de ahorro en la UMIV sería la utilización de sueros de gran volumen para la reconstitución de especialidades

Tabla 4. Coste final de elaboración en el SF versus planta hospitalización (euros, 2014)

Coste de elaboración por tipo de MIV			
	Planta	SF	Diferencia
MIV adrenalina			
Coste de elaboración I	1,74	1,60	
Utilización CFL	-	0,10	
Tiempo DUE	0,42	0,71	
Tiempo FAR	-	0,04	
TOTAL MIV adrenalina	2,16	2,45	-0,29
MIV dobutamina			
Coste de elaboración I	5,37	4,99	
Utilización CFL	-	0,10	
Tiempo DUE	0,71	0,65	
Tiempo FAR	-	0,04	
TOTAL MIV dobutamina	6,08	5,78	0,30
MIV dopamina			
Coste de elaboración I	1,62	1,29	
Utilización CFL	-	0,10	
Tiempo DUE	0,46	0,38	
Tiempo FAR	-	0,04	
TOTAL MIV dopamina	2,08	1,81	0,27
MIV nitroglicerina			
Coste de elaboración I	2,15	1,93	
Utilización CFL	-	0,10	
Tiempo DUE	0,77	0,74	
Tiempo FAR	-	0,04	
TOTAL MIV nitroglicerina	2,93	2,81	0,11
MIV noradrenalina			
Coste de elaboración I	9,61	9,19	
Utilización CFL	-	0,10	
Tiempo DUE	0,81	0,41	
Tiempo FAR	-	0,04	
TOTAL MIV noradrenalina	10,42	9,75	0,67

Coste de elaboración I: incluye especialidad farmacéutica, suero y material fungible; CFL: cabina flujo laminar; DUE: diplomado universitario en Enfermería; FAR: farmacéutico especialista; MIV: mezclas IV; SF: servicio de farmacia.

liofilizadas. Además, la centralización permite ahorrar en el coste de material fungible al utilizar, por ejemplo, una jeringa y aguja por cada lote de medicamento, mientras que la preparación en planta implica una jeringa y aguja por cada MIV. Los costes correspondientes a este tipo de material en este estudio fueron superiores en la planta (3,4 veces más), lo que coincide con otros estudios^{13,14}.

Los análisis de sensibilidad realizados mostraron que la centralización supuso siempre un potencial ahorro si la UMIV consigue optimizar su producción, ajustando los stocks según las necesidades, reduciendo así el número de MIV que caducan innecesariamente antes de ser utilizadas (especialmente de noradrenalina, que es la MIV de mayor coste y menor

estabilidad¹⁵), y por otro lado evitando las roturas de stock, que generarían la elaboración de MIV en planta a mayor coste. Este aspecto debería ser confirmado en estudios posteriores. Asimismo, una vez implantados los protocolos se excluiría el coste asociado al tiempo de farmacéutico empleado en la creación de nuevos PNT, y no tendría influencia en el coste medio de elaboración por MIV en años sucesivos.

Aunque en términos generales se recomienda la realización de análisis de sensibilidad probabilísticos multivariantes, hay aspectos, como el cambio en algunas suposiciones, en los que su influencia solo puede valorarse mediante un análisis de sensibilidad determinístico. Por ello, pese a sus limitaciones, consideramos que el análisis de sensibilidad determinístico univariante realizado resulta suficiente para los objetivos planteados en el estudio^{23,24}.

Como otra limitación, indicar que no hubo enmascaramiento durante la medición del tiempo de elaboración, lo que pudo influir en los resultados. Sin embargo, el efecto Hawthorne (mejora de la actividad de un trabajador cuando este es observado), desaparece al realizar la observación de manera secuencial a lo largo del tiempo^{25,26}. Además, en nuestro caso afectaría por igual a la medición en ambos escenarios.

En conclusión, el análisis realizado mostró que la elaboración en el SF de las MIV de FVA utilizados en el tratamiento de pacientes adultos críticos supone un ahorro significativo de tiempo en comparación con la preparación en planta. La diferencia de coste de esta alternativa, debida principalmente al impacto de las MIV caducadas, se eliminaría al optimizar la producción en la UMIV y minimizar las pérdidas por caducidad.

Financiación

Sin financiación

Agradecimientos:

Al grupo de trabajo multidisciplinar compuesto por: Alcaide López de Lerma JM (Supervisor de Unidad. Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Arias Rodríguez CM (Supervisor de Unidad. Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Camino López A (Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Joga Herranz JA (Supervisor de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Lietor Villajos A (Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), López Fernández M (Supervisor de Unidad. Medicina Intensiva. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Martínez Castro N (Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Pestaña Lagunas D (Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Vázquez Martínez JL (Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid).

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Aportación a la literatura científica

Este artículo presenta el análisis desde una perspectiva económica del primer estudio diseñado en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria para evaluar el impacto de la protocolización y centralización de la elaboración de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en pacientes críticos. Más concretamente, el manuscrito evalúa la eficiencia (tiempos y costes) de la centralización de la elaboración de diferentes mezclas intravenosas en la Unidad de Mezclas Intravenosas (UMIV) del Servicio de Farmacia.

Dada la importancia que tiene la elaboración centralizada de fármacos, especialmente tras la publicación de la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria*, consideramos de interés para nuestra profesión el tema planteado en este manuscrito. Por otro lado, es importante tener en cuenta el incremento de trabajo que supone para las UMIV asumir esta carga asistencial, por lo que la realización de estudios económicos que avalen esta actividad está justificada.

Bibliografía

1. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). En colaboración con Ministerio de Sanidad y Consumo y Universidad de Salamanca. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo [Monografía en internet]. 2007 [Consultado 23/04/2014]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20para%20mejorar%20la%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20riesgo.pdf>
2. Cohen MR, Smetzer JL, Tuohy NR, Kilo CM. High-alert medications: safeguarding against errors. En: Cohen MR, editor. Medication Errors. 2nd ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 2007. p. 317-411.
3. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high-alert medications [Monografía en internet]. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2012 [Consultado 20/03/2014]. Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
4. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Lista de medicamentos de alto riesgo [Monografía en internet]. ISMP-España; 2012 [Consultado 23/04/2014]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo%202012.pdf>
5. Tamés MJ, Echarrí E. La Farmacia de Hospital en Europa [Monografía en internet]. 1ª ed. Madrid 2002 [Consultado 27/07/2017]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Monografias/farmacia.pdf>
6. Martínez-Tutor MJ. Evaluación económica de la centralización de mezclas intravenosas. *Farm Hosp*. 2006;30(6):351-8.
7. Lesar TS. Tenfold medication dose prescribing errors. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(12):1833-9.
8. Bates DW, Vanderveen T, Seger D, Yamaga C, Rothschild J. Variability in intravenous medication practices: implications for medication safety. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2005;31(4):203-10.
9. Crimlisk JT, Johnstone DJ, Sanchez GM. Evidence-based practice, clinical simulations workshop, and intravenous medications: moving toward safer practice. *Med Surg Nurs*. 2009;18(3):153-60.
10. Fernández-Esteban I, Baldominos-Utrilla G, López-Muñoz MJ, Durán-García E, Santolaya-Perrín R, Sanjurjo-Sáez M. Selección de aditivos para la implantación de una Unidad de Mezclas Intravenosas. *Farm Hosp*. 1995;19(2):87-90.
11. Jiménez V, Ordovás JP. Unidad centralizada de terapia intravenosa y errores de medicación. En: Lacasa C, Cot R, Humet C, eds. Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: EASO; 2001. p. 225-40.
12. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria. [Monografía en internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [Consultado 29/07/2017]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
13. Plumridge RJ, Maher M. Justification of a pharmacy intravenous admixture service in an Australian hospital. *Am J Hosp Pharm*. 1993;50(3):463-6.
14. Armour DJ, Cairns Ch, Costello I, Riley SJ, Davies G. The economics of a pharmacy-based central intravenous additive service for paediatric patients. *Pharmacoecconomics*. 1996;10(4):386-94.
15. Paoletti RD, Casey EW. Reducing costs through centralization and standardization of an i.v. admixture program. *Am J Health-Syst Pharm*. 2000;57(12):1147-9.
16. Cuesta López I, Sánchez Cuervo M, Candela Toha A, Benedí González J, Bermejo Vicedo T. Impact of the implementation of vasoactive drug protocols on safety and efficacy in the treatment of critically ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6): 703-10.
17. Grupo TECNÓ. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Actualización del Catálogo de Productos y Facturación [Monografía en internet]. 2ª ed. Madrid; 2009 [Consultado 10/09/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/urvs/ACSFH2009_2.pdf
18. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid (BOCM núm. 26, de 31 de enero de 2014). [Consultado 20/03/2014]. Disponible en: http://www.bocm.es/boletin/CM_Orden_BOCM/2014/01/31/BOCM-20140131-14,0.PDF
19. Zamora MA, Cabeza J, Moreno T, García MA. Rentabilidad de una unidad de mezclas intravenosas de nueva creación, aspectos prácticos y relación coste-beneficio. *Farm Hosp*. 2000; 24(1):38-42.
20. Pinilla J, Murillo C, Carrasco G, Humet C. Case-control analysis of the financial cost of medication errors in hospitalized patients. *Eur J Health Econ*. 2006;7(1):66-71.
21. van Zanten AR, Engelfriet PM, van Dillen K, van Veen M, Nuijten MJ, Polderman KH. Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy. *Crit Care*. 2003;7(6):R184-90.
22. Alonso F, Fernández GP, Garrido MA, Jiménez S, Gimeno MJ, Hierro C. Elaboración en farmacia de los medicamentos intravenosos. *Rev ROL Enf*. 2004;27(5): 55-8.
23. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technol Assess*. 1999;3(2):1-134.
24. Rubio-Terrés C1, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X; Grupo ECO-MED. Analysis of uncertainty in the economic assessment of health interventions. *Med Clin*. 2004;122(17):668-74.
25. Kurtz SL. Measuring and accounting for the Hawthorne effect during a direct overt observational study of intensive care unit nurses. *Am J Infect Control*. 2017 [article in press].
26. Paradis E, Sutkin G. Beyond a good story: from Hawthorne Effect to reactivity in health professions education research. *Med Educ*. 2017;51(1):31-9.

How to cite this article:

• Cuesta-López I, Sánchez-Cuervo M, Candela-Toha A,
• Benedí-González J, Bermejo-Vicedo T. Impact of the implementation of
• vasoactive drug protocols on costs in the treatment of critically ill patients.
• Farm Hosp. 2018;42(2):62-67.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Impact of the implementation of vasoactive drug protocols on costs in the treatment of critically ill patients

Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico

Isabel Cuesta-López¹, Marina Sánchez-Cuervo¹, Ángel Candela-Toha²,
Juana Benedí-González³, Teresa Bermejo-Vicedo¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ²Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ³Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Isabel Cuesta-López
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Carretera de Colmenar Viejo km 9,1,
28041 Madrid, España.

Correo electrónico:

mariaisabel.cuesta@salud.madrid.org

• Recibido el 29 de junio de 2017;
• aceptado el 20 de noviembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10844

Abstract

Objective: To evaluate the efficiency of the protocolization and centralization of the preparation of intravenous vasoactive drug mixtures in the treatment of critically ill patients.

Method: A prospective interventional study (July 2012-December 2014) was conducted to measure the impact of different vasoactive drug protocols on costs in the treatment of critically ill patients. The economic impact was measured by comparing the direct costs (fixed and variable) of the preparation of intravenous vasoactive drug mixtures in the Pharmacy Department with their traditional preparation in hospital care units. The variables time and cost of preparation of an intravenous mixture were measured. Costs included pharmaceutical product, diluent, medical supplies, cost of manpower, and use of laminar flow cabinets in the Pharmacy Department. Costs were measured in Euros.

Results: A statistically significant difference was found between processing times in the Pharmacy Department and those in the hospital care unit (2.10 vs 2.86 minutes). Centralized preparation in the Pharmacy Department was more efficient. The average cost of preparation was €5.24±1.45 in the Pharmacy Department and €5.62±1.55 in the hospital care unit, although this difference did not reach statistical significance. If the analysis had included the cost of intravenous mixtures that had expired prior to their use, the centralized preparation of the mixtures in the Pharmacy Department would have entailed a higher cost (€2174/y).

Conclusions: The centralized preparation of intravenous mixtures in the Pharmacy Department entails significant time savings compared with their preparation in the hospital care unit.

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficiencia de la protocolización y centralización de la elaboración de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el tratamiento del paciente crítico.

Método: Se realizó un estudio prospectivo, de intervención (julio 2012-diciembre 2014) para medir el impacto de la protocolización de mezclas intravenosas en el coste del tratamiento del paciente crítico. Para realizar el análisis económico se compararon los costes directos (fijos y variables) de la preparación de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el Servicio de Farmacia versus preparación en planta. Se midieron las variables tiempo y coste de elaboración de una mezcla intravenosa. Para la determinación del coste final de elaboración se incluyeron medicamento, diluyente, material fungible, personal y utilización de las cabinas de flujo laminar. Los costes se midieron en euros.

Resultados: La diferencia encontrada en los tiempos de elaboración entre el Servicio de Farmacia y la Unidad de Enfermería (2,10 versus 2,86 minutos) fue estadísticamente significativa y favorable a la elaboración centralizada en el Servicio de Farmacia. El coste medio de elaboración por mezcla fue 5,24 ± 1,45 euros en el Servicio de Farmacia y 5,62 ± 1,55 euros en planta, aunque la diferencia encontrada no alcanzó la significación estadística. Al incluir en el análisis el coste de las mezclas intravenosas caducadas antes de su utilización, la preparación centralizada en el Servicio de Farmacia supuso un coste superior (2.174 euros/año).

Conclusiones: La elaboración en el Servicio de Farmacia supone un ahorro significativo de tiempo en comparación con la preparación en planta. La diferencia de coste de esta alternativa, debida principalmente al impacto de las mezclas intravenosas caducadas, se eliminaría al optimizar la producción en la Unidad de Mezclas Intravenosas y al minimizar las pérdidas por caducidad.

KEY WORDS

Protocol; Drug compounding; Vasoactive drug; Critical care; Cost analysis.

PALABRAS CLAVE

Protocolo; Unidad de mezclas intravenosas; Fármacos vasoactivos; Cuidados intensivos; Análisis de costes.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

High-risk medications (HRM) are medications that incur a high risk of causing severe or even fatal harm to patients when used incorrectly^{1,2}. The Institute for Safe Medication Practices (ISMP) published a list of drugs considered to be high risk in hospitals^{3,4}. This list includes intravenous vasoactive drugs (VAD), such as adrenergic agonists, dopaminergic agents, and organic nitrates. The inclusion of medications in this list does not mean that errors associated with these medications are more frequent, but that if they were to occur, the consequences could be more severe¹. For this reason, HRMs are a priority for professional bodies concerned with patient safety.

No single practice can guarantee complete safety when working with HRMs. Thus, in order to reduce preparation errors, we recommend the implementation of different specific practices, such as the use of detailed and explicit protocols, and the centralization of the preparation of intravenous mixtures of HRMs in the Pharmacy Department (PD)¹.

The concept of the Intravenous Mixtures Unit (IVMU) appeared in the 1960s as a way to guarantee the stability and compatibility of intravenous mixtures (IVM). However, the centralized preparation of IVMs other than parenteral nutrition and chemotherapeutic agents is common in the USA, but not in Europe. In Spain, the preparation of IVMs that require the handler to be protected is widely accepted. Compared to the rest of Europe, the situation is better in Spain^{5,6}, where 9.5% of PDs prepare most of the IVMs.

The preparation of IVMs in hospital care units involves a range of factors that can generate errors. In addition, the preparation of different concentrations increases the risk of error^{7,8,9}. For these reasons, an IVMU is a key asset in the prevention of medication errors^{10,11}. Furthermore, the centralization of the preparation of intravenous mixtures of HRMs enables their standardization¹, as corroborated by the *Guide to Good Practices for the Preparation of Drugs in Hospital Pharmacy Departments*¹².

Although there are still few studies on the costs of preparation of IVMs in the PD compared to their preparation in hospital care units, it has been suggested that the batch preparation of IVMs in an IVMU may be more cost effective than their preparation in hospital care units^{13,14,15}.

The centralization of the preparation of intravenous VADs in our hospital led to improved patient safety¹⁶. Based on this result, we conducted a time-cost analysis to assess the efficiency of the process.

The main objective of this study was to evaluate the efficiency of protocolization and centralization of the preparation of intravenous VADs in the treatment of critically ill patients. The specific aims were:

To analyse the preparation times of vasoactive IVMs with or without protocolization and centralization in the PD.

To assess the economic impact of the protocolization and centralization of the preparation of vasoactive IVMs on costs in the treatment of critically ill patients.

Methods

A prospective interventional study was conducted in a tertiary hospital (July 2012-December 2014) to measure the impact of the implementation of vasoactive IVM protocols on safety, efficacy, and costs in the treatment of critically ill patients¹⁶. Firstly, a working group was set up to select the drugs and preparations to undergo protocolization and standardization. Secondly, the group organized the centralization of the preparation of protocolized IVMs in the PD. The preparation of IVMs in the PD was sequentially implemented in the following Intensive Care Units (ICU): General Medicine (10 beds), General and Digestive Surgery (10 beds), Cardiovascular Surgery (10 beds), and Coronary Care Unit (13 beds).

From these ICU units, we selected patients ≥ 18 years receiving treatment with 1 or more of the protocolized vasoactive IVMs. Patients participating in clinical trials were excluded, as well as patients from the neurosurgical ICU, because of the lack of an electronic prescription system in that unit.

Results on safety and efficacy have already been published¹⁶. To perform the cost analysis, the following variables were measured:

1. *IVM preparation time*: time in minutes of the complete process of the preparation of an IVM in the hospitalization unit or in the PD. The complete process included: time of preparation of materials; and preparation of the IVM and labelling.

To determine the time of preparation of an IVM in the PD and in the hospital care unit, we recorded the time needed to complete all the tasks in the preparation process: verification of the IVM to be prepared; preparation of the materials; preparation of the IVM; disinfection of materials and work surface; and labelling. The pharmaceutical validation of prescriptions was assumed to be similar in both settings.

A. Pharmacy Department:

- Pharmaceutical time necessary to establish Standard Operating Procedures (SOP) relying on the data available in the Product Catalogue and Invoicing of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)¹⁷ for each new IVM, and time spent in training staff.
- Creation of worksheets and labels. Subsequent verification (pharmacist).
- Preparation of the medication and packaging materials (pharmacy assistant).
- Disinfection of materials and work surface, and preparation of the IVM (Bachelor of Science in Nursing [BSN]).
- Labelling (BSN).
- Final check of the prepared IVM using the worksheet (BSN).

B. Nursing control:

- Using of the nursing checklist to confirm the prescribed IVM and the guidelines to follow in its preparation (BSN).
- Preparation of the medication and packaging material (BSN).
- Disinfection of the work surface and preparation of the IVM (BSN).
- Preparation of the label and labelling of the IVM (BSN).

Some of the preliminary process times (clarification of questions, pharmacy refrigerator checks, calculations needed for scheduling, etc) were not taken into account, because some of these actions were not performed in the hospital care unit. Rest breaks and hospital porter times were also not included, because IVMs were distributed from the PD to the clinical units with other medications while refilling the Automated Dispensing Systems (ADS).

In the PD, the time needed to prepare the batches of IVMs was recorded over 8 working days (405 MIV in total). In the hospital care unit, 2 experienced nurses from 2 different ICUs prepared 3 different IVMs per day for 5 consecutive working days (30 MIV in total). Taking into account the daily batch preparation of the new IVMs in the PD, and individualized preparation per patient in the ICUs according to usual practice, we estimated that the samples would be adequate to perform the analysis⁶. Process times were recorded by the research pharmacist.

- II. *Preparation costs*: final price of an IVM in 2014 Euros (€). Costs included:

Cost of medication and diluent (Average Invoicing Price [AIP]): net cost, including 4% VAT and applicable discounts (€).

Staff costs: gross salary of healthcare staff (€).

Medical supplies costs: net cost, including VAT (10% or 21% according to the article) and applicable discounts (€).

Costs associated with the use of laminar flow cabinets (LFC).

To assess the impact of the protocolization on the cost of treatment, we compared direct costs (fixed and variable) of the preparation of vasoactive IVMs in the PD and in the hospital care unit. The cost of the facilities and the purchase cost of the cabinets were not taken into account because they were already amortized. The cost of maintaining the area was not included in the calculations. To establish the LFC operating, maintenance, and annual filter change costs, we calculated the percentage of the LFC operating time dedicated to the production of IVMs per week.

Net costs of drugs and diluents were obtained from the PD management software database. The cost of medical supplies was obtained from the Supply Service. Staff costs were obtained from the Official Bulletin of the Community of Madrid of January 31, 2014¹⁸, taking into account the total annual salary in the categories BSN and Medical Specialist. Table 1 shows gross staff salaries and net medical materials and supplies costs.

To determine the final cost of preparation of IVMs, we included medication, diluent, medical supplies, staff costs, and use of LFC.

We also calculated the cost of unused and expired IVMs in the PD or in the ADS of the hospital care unit. The cost of disposal of expired IVMs was not included.

Table 1. Unit Costs Used in the Analysis (2014 Euros)

Salary costs	BSN Time	13.35
	PS Time	22.99
Equipment costs (laminar flow cabinet)	Annual filter change	1150
	Annual review/certification	265
	Operation 1 kw/h	0.13
Costs of materials	Syringe 3 mL	0.07
	Syringe 5 mL	0.03
	Syringe 10 mL	0.05
	Syringe 20 mL	0.22
	Syringe 50 mL	0.19
	Needle 16 G	0.08
	Needle 21 G	0.28
	Coat	2.31
	Hat	0.02
	Mask	0.03
	Footwear	0.04
	Sterile surgical glove	0.29
	Vinyl glove	0.02
	Photo-protection bag	0.04

BSN, Bachelor of Science in Nursing; PS, Pharmaceutical Specialist.

Finally, we conducted a univariate deterministic sensitivity analysis to assess whether the results obtained in the baseline analysis were sensitive to changes in the main variables susceptible to uncertainty or with a certain margin of variability. Thus, the following scenarios were considered:

- Exclusion of the cost of expired IVMs. We also estimated to what degree preparation could be optimized to achieve a reduction in the total number of expired IVMs per year.
- Exclusion of the time-cost of the pharmacist required to create new SOPs.

To facilitate the analysis, a spreadsheet was designed using Excel 2007. All estimates were made for a 95% confidence interval (95%CI), and a P value of <.05 was used as a cutoff for statistical significance. Time and cost variables were expressed as mean and standard deviation. The symmetry of the variables was examined using graphic methods and the Shapiro-Wilk normality test. Means were compared using the Student *t* test for independent samples using the Stata software package version 12.0.

Results

IVM preparation time

In the IVMU, 18 batches were prepared (average 23 ± 12 units/batch) with a mean IVM preparation time of 2.10 ± 0.77 minutes (95%CI, 1.33 - 2.87).

In the hospital care units, the mean IVM preparation time was 2.86 ± 1.22 minutes (95%CI, 1.64 - 4.08).

The difference in preparation times (2.10 vs 2.86 minutes) was statistically significant ($P = 0.002$), showing that preparation in the IVMU was more efficient. Preparation time in the IVMU was 26.41% lower than preparation time in the hospital care unit.

In 2014, 8433 IVMs were prepared in the IVMU. The mean time gained by preparation in the IVMU was 0.76 min/IVM (1.26 h/100 IVM [95%CI 0.50 - 2.00] and 106.26 h/y [95%CI, 42.02 - 169.92]).

Preparation time was lower in the IVMU for all types of IVM, except for adrenaline; however, the only difference in preparation time that reached statistical significance was for noradrenaline ($p = 0.007$).

Cost of IVM preparation

Tables 2 and 3 show the cost of medicines, saline solutions, and medical supplies, and the cost of preparation in the hospital care unit and in the PD. The unit cost per IVM was lower in the IVMU for all IVMs.

IVM preparation required 58.82% of the operating time of an LFC working surface, entailing filter change costs (€676.47), annual maintenance costs (€155.88), and operating costs (€34.58). Taking into account the total number of IVMs prepared per year, the additional cost of using the LFC was €0.10 per IVM.

The establishment of protocols for each new IVM prepared in the PD needed 180 minutes of pharmaceutical time (5 new SOPs = 15 hours in total)¹⁷. Taking into account the total number of IVMs prepared per year, the additional cost in pharmacist time was €0.04 per IVM.

Table 4 shows the final cost of each type of IVM by hospital care unit and PD. The average cost per IVM was €5.24 \pm 1.45 in the PD and €5.62 \pm 1.55 in the hospital care unit, entailing a saving of 6.76% in the IVMU. The difference did not reach statistical significance ($P = 0.701$).

Given that 8,433 MIVs were prepared in 2014, the overall **cost of preparation** was €44,188.92 in the PD and €47,393.46 in the hospital care unit. However, the inclusion in the analysis of IVMs that reached their expiry date before use showed that centralized preparation in the PD was more expensive than preparation in the hospital care unit (€2174/y).

Sensitivity analysis

Scenario 1: *Exclusion of the cost of prepared IVMs that reached their expiration date before use.* In this scenario, the centralized preparation of IVMs in the IVMU entails a potential saving of €3165/y.

We also considered the optimization of IVM production, and assessed the impact of *halving the total number of expired IVMs.* In this case, the difference in costs, although lower, would still be favourable to centralized production with savings of €449/y.

Scenario 2: *Exclusion of pharmacy time needed to design the new SOPs.* The average cost of preparation per IVM would be €5.20 \pm 1.44 in the PD and €5.62 \pm 1.55 in the hospital care unit. However, the overall cost difference would not be favourable to centralized preparation in the PD (€1921 more per year).

Combining the 2 scenarios showed that centralized preparation would entail a potential saving of €3511 per year, although this result did not reach statistical significance.

Table 2. Processing Costs in the Hospital Care Unit (2014 Euros)

IVM adrenaline	IVM dobutamine	IVM dopamine	IVM nitroglycerin	IVM noradrenaline
Medication	Medication	Medication	Medication	Medication
GS 100 mL	GS 250 mL	GS 100 mL	GS 250 mL	GS 250 mL
Syringe 3 mL	Syringe 20 mL	Syringe 5 mL	Syringe 10 mL	Syringe 50 mL
Needle 16 G	Needle 16 G	Needle 16 G	Needle 16 G	Needle 16 G
Needle 21 G	Needle 21 G	Needle 21 G	Needle 21 G	Needle 21 G
Vinyl glove	Vinyl glove	Vinyl glove	Vinyl glove	Vinyl glove
TOTAL IVM adrenaline	TOTAL IVM dobutamine	TOTAL IVM dopamine	TOTAL IVM nitroglycerin	TOTAL IVM noradrenaline
1.74	5.37	1.62	2.15	9.61

GS, 5% glucose solution; IVM, intravenous mixture.

Table 3. Processing Costs in the Pharmacy Service (2014 Euros)

IVM adrenaline		IVM dobutamine		IVM dopamine		IVM nitroglycerin		IVM noradrenaline	
Cost of materials per batch		Cost of materials per batch		Cost of materials per batch		Cost of materials per batch		Cost of materials per batch	
Coat	2.31	Coat	2.31	Coat	2.31	Coat	2.31	Coat	2.31
Hat	0.02	Hat	0.02	Hat	0.02	Hat	0.02	Hat	0.02
Mask	0.03	Mask	0.03	Mask	0.03	Mask	0.03	Mask	0.03
Footwear	0.04	Footwear	0.04	Footwear	0.04	Footwear	0.04	Footwear	0.04
Sterile surgical glove	0.29	Sterile surgical glove	0.29	Sterile surgical glove	0.29	Sterile surgical glove	0.29	Sterile surgical glove	0.29
Syringe 3 mL	0.07	Syringe 20 mL	0.22	Syringe 5 mL	0.03	Syringe 10 mL	0.05	Syringe 50 mL	0.19
Needle 16 G	0.08	Needle 16 G	0.08	Needle 16 G	0.08	Needle 16 G	0.08	Needle 16 G	0.08
Needle 21 G	0.28	Needle 21 G	0.28	Needle 21 G	0.28	Needle 21 G	0.28	Needle 21 G	0.28
Photo-protection bag	0.04	Photo-protection bag	0.04	Photo-protection bag	0.04	Photo-protection bag	0.04	Photo-protection bag	0.04
Total/batch	3.16	Total/batch	3.30	Total/batch	3.11	Total/batch	3.13	Total/batch	3.28
Total/unit	0.32	Total/unit	0.22	Total/unit	0.08	Total/unit	0.21	Total/unit	0.16
IVM Cost		IVM Cost		IVM Cost		IVM Cost		IVM Cost	
Drug	0.44	Drug	3.74	Drug	0.37	Drug	0.69	Drug	8.00
GS 100 mL	0.84	GS 250 mL	1.03	GS 100 mL	0.84	GS 250 mL	1.03	GS 250 mL	1.03
Material	0.32	Material	0.22	Material	0.08	Material	0.21	Material	0.16
TOTAL IVM adrenaline	1.60	TOTAL IVM dobutamine	4.99	TOTAL IVM dopamine	1.29	TOTAL IVM nitroglycerin	1.93	TOTAL IVM noradrenaline	9.19

GS, 5% glucose solution; IVM, intravenous mixture.

Discussion

The difference between preparation time in the PD and preparation time in the hospital care unit was favourable to centralization in the PD. However, in the hospital care unit, the preparation time of adrenaline was shorter, which could be because the new standard dilution (1.6 mg/100 mL) uses only part of the content of 1 ampoule rather than the full unit. The use of part units could increase preparation time in the IVMU, because only the use of whole units would make it possible to systematize the procedure.

The activities included in the measurement of IVM preparation times are not homogeneous in the literature, which makes it difficult to compare results. In this study, the preparation times in the PD and in the hospital care unit were slightly longer than those reported in other studies^{6,19}. However, the times were shorter than those reported in other studies that used a similar methodology^{13,14}, although these studies included preliminary activities not included in the present study (medical order transcription, label printing, double checking by the nursing staff). Nonetheless, our results are supported by the overall similarity between the methodology used in the present study and that used in these other studies (method used to measure time, similar preparation process in the PD and in the hospital care unit, the specific definition of all the activities included in the process).

It should be noted that in one of these studies¹⁹, a pharmacy technician prepared most of the medications prepared in the IVMU. However, in our IVMU, BSNs prepared the medications, which should be taken into account when comparing staff costs. Increasing the number of technical staff would reduce staff costs in the PD. Nevertheless, the main cause of the reduction in preparation times in the PD was centralized preparation, which permits batch production instead of individual dose production. Every 100 IVMs prepared in the IVMU saves nursing time, which could be used to greater effect in the hospitalization unit to improve patient care. Therefore, centralization is an opportunity to improve efficiency in the use of medication¹² and in the use of human resources, which in itself could be considered a means to contain costs².

Although the overall cost analysis showed that centralized preparation was not more economical than traditional preparation when the cost of expired IVMs was included in the analysis, we consider that the marginal increase in costs is acceptable given the marked improvements in safety, since there was a significant decrease in prescription errors (55.89%), validation

errors (68.05%), and administration record errors (78.75%)¹⁶. Some studies have found an association between reduced costs and avoided errors. In Spain, a study conducted in a tertiary hospital used the calculated cost of an adverse event in the United States, concluding that medication errors caused an average increase of 303 days in hospitalization time, with an annual increase in costs of approximately €76,000²⁰.

We believe that the result "not favourable" to centralization may be due to the low cost of the drugs studied. In fact, other studies conducted with antibiotics, antifungal agents, and drugs with greater economic impact have shown savings following centralization^{6,19,21,22}. Furthermore, the present study did not take into account savings in drug costs that would have been generated by the use of multidose vials⁶. It was not possible to assess this scenario using the specialty pharmaceuticals marketed for the active ingredients studied. If an increase in the number of IVMs prepared in our IVMU was under consideration, we would recommend the use of multidose vials. Savings in the IVMU could be increased by the use of large-volume saline solution for the reconstitution of lyophilized specialty pharmaceuticals. Furthermore, centralization would lead to cost savings in medical supplies. For example, the centralized preparation of a batch of medication uses 1 syringe and needle, whereas the preparation of each IVM in the hospital care unit uses 1 syringe and needle. This study found that the costs of medical supplies were 3.4 times higher in the hospital care unit, which result is in line with those of other studies^{13,14}.

Sensitivity analyses showed that centralization always entails a potential saving if the IVMU optimizes its production by adjusting stock according to need, thus reducing the number of IVMs that unnecessarily expire before use. This aspect particularly applies to the case of noradrenaline, which is the most expensive and less stable IVM⁶. This approach would also avoid stock shortages, which would lead to higher costs in the preparation of IVMs in hospital care units. This point should be confirmed by further studies. Likewise, the implementation of protocols would eliminate pharmacy time costs in the creation of new SOPs, and thus these costs would not affect the average cost of preparation per IVM in subsequent years.

Although the use of multivariate probabilistic sensitivity analysis is generally recommended for this type of study, some aspects, such as the effect of changing some assumptions, can only be assessed using deterministic

Table 4. Final Cost of Preparation in the Pharmacy Department vs the Hospital Care Unit (2014 Euros)

Processing cost by type of IVM			
	Hospital Care Unit	PD	Difference
IVM adrenaline			
Production cost I ^a	1.74	1.60	
LFC use	-	0.10	
BSN Time	0.42	0.71	
PS Time	-	0.04	
TOTAL IVM adrenaline	2.16	2.45	-0.29
IVM dobutamine			
Production cost I	5.37	4.99	
LFC use	-	0.10	
BSN Time	0.71	0.65	
PS Time	-	0.04	
TOTAL IVM dobutamine	6.08	5.78	0.30
IVM dopamine			
Production cost I	1.62	1.29	
LFC use	-	0.10	
BSN Time	0.46	0.38	
PS Time	-	0.04	
TOTAL IVM dopamine	2.08	1.81	0.27
IVM nitroglycerin			
Production cost I	2.15	1.93	
LFC use	-	0.10	
BSN Time	0.77	0.74	
PS Time	-	0.04	
TOTAL IVM nitroglycerin	2.93	2.81	0.11
IVM noradrenaline			
Production cost I	9.61	9.19	
LFC use	-	0.10	
BSN Time	0.81	0.41	
PS Time	-	0.04	
TOTAL IVM noradrenaline	10.42	9.75	0.67

^aProcessing cost I includes medication, saline solution, and materials. BSN, Bachelor of Science in Nursing; CFL, laminar flow cabinet; PS, Pharmaceutical Specialist.

Bibliography

- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). En colaboración con Ministerio de Sanidad y Consumo y Universidad de Salamanca. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo [Monografía en internet]. 2007 [Consultado 23/04/2014]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20para%20mejorar%20la%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20riesgo.pdf>
- Cohen MR, Smetzer JL, Tuohy NR, Kilo CM. High-alert medications: safeguarding against errors. En: Cohen MR, editor. Medication Errors. 2nd ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 2007. p. 317-411.
- Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high-alert medications [Monografía en internet]. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2012 [Consultado 20/03/2014]. Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Lista de medicamentos de alto riesgo [Monografía en internet]. ISMP-España; 2012 [Consultado 23/04/2014]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo%202012.pdf>
- Tamés M, Echarri E. La Farmacia de Hospital en Europa [Monografía en internet]. 1ª ed. Madrid 2002 [Consultado 27/07/2017]. Disponible en: <https://www.sefh.es/biblioteca/virtual/Monografias/farmacia.pdf>
- Martínez-Tutor MJ. Evaluación económica de la centralización de mezclas intravenosas. Farm Hosp. 2006;30(6):351-8.
- Lesar TS. Tenfold medication dose prescribing errors. Ann Pharmacother. 2002; 36(12):1833-9.

sensitivity analysis. Despite its limitations, we consider that the univariate deterministic sensitivity analysis used in this study was adequate to meet its objectives^{23,24}.

Another limitation is that the measurement of preparation time was not blinded, which could have influenced the results. However, the Hawthorne effect (i.e., improvement in the activity of a worker when monitored), gradually disappears over time^{25,26}. Moreover, this effect would have equally affected measurements in both scenarios in the present study.

In conclusion, the analysis showed that there was a significant reduction in the preparation time of vasoactive IVMs used in the treatment of critically ill adult patients when they are prepared in the PD in comparison with their preparation in hospital care units. The difference in costs of preparation in the PD, mainly caused by expired IVMs, would be eliminated by optimizing production in the IVMU and minimizing losses due to expired IVMs.

Funding

No funding

Acknowledgments

To the multidisciplinary working group composed of: Alcaide López de Lerma JM (Supervisor de Unidad. Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Arias Rodríguez CM (Supervisor de Unidad. Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Camino López A (Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Joga Herranz JA (Supervisor de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Lieten Villajos A (Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), López Fernández M (Supervisor de Unidad. Medicina Intensiva. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Martínez Castro N (Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Pestaña Lagunas D (Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid), Vázquez Martínez JL (Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid).

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

This article presents an economic analysis of a previous study conducted in the setting of Hospital Pharmacy to assess the impact of the protocolization and centralization of the preparation of intravenous vasoactive drug mixtures in critical care patients. Specifically, we assessed the efficiency (time and cost) of the centralized preparation of different intravenous vasoactive drug mixtures (IVM) in the Intravenous Mixing Unit (IVMU) of the Pharmacy Department.

Given the importance of the centralized preparation of drugs, as corroborated by the *Guide to Good Practices for the Preparation of Drugs in Hospital Pharmacy Departments*, we consider the topic of this article to be of interest to our fellow professionals. It should also be taken into account that there has been an increase in the workload of IVMUs due to this task, and thus this study is also motivated by the need to support this activity by providing time-cost analyses.

8. Bates DW, Vanderveen T, Seger D, Yamaga C, Rothschild J. Variability in intravenous medication practices: implications for medication safety. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2005;31(4):203-10.
9. Crimlisk JT, Johnstone DJ, Sanchez GM. Evidence-based practice, clinical simulations workshop, and intravenous medications: moving toward safer practice. *Med-surg Nurs.* 2009;18(3):153-60.
10. Fernández-Esteban I, Baldominos-Utrilla G, López-Muñoz MJ, Durán-García E, Santolaya-Perrín R, Sanjurjo-Sáez M. Selección de aditivos para la implantación de una Unidad de Mezclas Intravenosas. *Farm Hosp.* 1995;19(2):87-90.
11. Jiménez V, Ordovás JP. Unidad centralizada de terapia intravenosa y errores de medicación. En: Lacasa C, Cot R, Humet C, eds. *Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento.* Barcelona: EASO; 2001. p. 225-40.
12. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de Farmacia Hospitalaria. [Monografía en internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [Consultado 29/07/2017]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
13. Plumridge RJ, Maher M. Justification of a pharmacy intravenous admixture service in an Australian hospital. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50(3):463-6.
14. Armour DJ, Cairns ChJ, Costello I, Riley SJ, Davies G. The economics of a pharmacy-based central intravenous additive service for paediatric patients. *Pharmacoeconomics.* 1996;10(4):386-94.
15. Paoletti RD, Casey EV. Reducing costs through centralization and standardization of an i.v. admixture program. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000;57(12):1147-9.
16. Cuesta López I, Sánchez Cuervo M, Candela Toha A, Benedí González J, Bermejo Vicedo T. Impact of the implementation of vasoactive drug protocols on safety and efficacy in the treatment of critically ill patients. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(6):703-10.
17. Grupo TECNO. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Actualización del Catálogo de Productos y Facturación [Monografía en internet]. 2ªed. Madrid; 2009 [Consultado 10/09/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/urvs/ACSFH2009_2.pdf
18. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid (BOCM núm. 26, de 31 de enero de 2014). [Consultado 20/03/2014]. Disponible en: http://www.bocm.es/boletin/CM_Orden_BOCM/2014/01/31/BOCM-20140131-14,0.PDF
19. Zamora MA, Cabeza J, Moreno T, García MA. Rentabilidad de una unidad de mezclas intravenosas de nueva creación, aspectos prácticos y relación coste-beneficio. *Farm Hosp.* 2000; 24(1):38-42.
20. Pinilla J, Murillo C, Carrasco G, Humet C. Case-control analysis of the financial cost of medication errors in hospitalized patients. *Eur J Health Econ.* 2006;7(1):66-71.
21. van Zanten AR, Engelfriet PM, van Dillen K, van Veen M, Nuijten MJ, Polderman KH. Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy. *Crit Care.* 2003;7(6):R184-90.
22. Alonso F, Fernández GP, Garrido MA, Jiménez S, Gimeno MJ, Hierro C. Elaboración en farmacia de los medicamentos intravenosos. *Rev ROL Enf.* 2004;27(5):55-8.
23. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technol Assess.* 1999;3(2):1-134.
24. Rubio-Terrés C1, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X; Grupo ECO-MED. Analysis of uncertainty in the economic assessment of health interventions. *Med Clin.* 2004;122(17):668-74.
25. Kurtz SL. Measuring and accounting for the Hawthorne effect during a direct overt observational study of intensive care unit nurses. *Am J Infect Control.* 2017 (article in press).
26. Paradis E, Sutkin G. Beyond a good story: from Hawthorne Effect to reactivity in health professions education research. *Med Educ.* 2017;51(1):31-9.

Cómo citar este artículo:

• Crespo-Martínez C, Sirvent-Ochando M, Vázquez-Polo A, Caba-Porras I,
• Romero-Jiménez RM, Tejada-González P. Encuesta sobre el uso del sulfato
• de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles.
• Farm Hosp. 2018;42(2):68-72.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles

Survey on the use of zinc sulfate in parenteral nutrition in spanish hospitals

Cristina Crespo-Martínez¹, Mariola Sirvent-Ochando², Amparo Vázquez-Polo³, Isabel Caba-Porras⁴, Rosa M.^a Romero-Jiménez⁵, Pilar Tejada-González⁶

¹Servicio de Farmacia, Hospital Nuestra Señora de Guadalupe, Tenerife. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital HLA-Vistahermosa, Alicante. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital La Fe, Valencia. España. ⁴Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén. España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Mariola Sirvent Ochando
Servicio de Farmacia,
Hospital HLA-Vistahermosa.
Avda. de Denia, 103, 03015. Alicante.
España.

Correo electrónico:
Mariola.sirvent@grupohla.com

• Recibido el 24 de julio de 2017;
• aceptado el 21 de septiembre de 2017.
• DOI: 10.7399/fh.10855

Resumen

Objetivo: En determinadas situaciones, los pacientes subsidiarios de nutrición parenteral pueden tener un incremento en la demanda de zinc (Zn). El objetivo del estudio fue conocer el alcance de la utilización del sulfato de Zn en pacientes con nutrición parenteral en los hospitales españoles.

Método: Se diseñó una encuesta centrada en la incorporación del sulfato de Zn en nutrición parenteral, en condiciones de práctica reales, en la población adulta y pediátrica. Se preguntó por el número de nutrición parenteral suplementadas con zinc en el último año, por las dosis utilizadas, así como por las situaciones en las que se añadía a la fórmula de nutrición parenteral. La encuesta se realizó mediante entrevista telefónica a los facultativos responsables de las unidades de nutrición parenteral.

Resultados: Respondieron a la encuesta el 53,9% (n=69) de los hospitales contactados. El 60,9% incorporó sulfato de Zn en la nutrición parenteral de adultos, y el 76,2% lo empleó en pacientes pediátricos. En adultos, el 31,1% lo utilizó para completar la dosis aportada por la solución de oligoelementos, el 46,7% suplementó Zn en pacientes con pérdidas intestinales elevadas y el 28,6% en pacientes críticos con alto grado de estrés metabólico. La pauta de suplementación mayoritaria fue la de 10 mg/día (55,6%). En la población pediátrica, las ampollas de Zn se emplearon principalmente en los neonatos pretérmino, siendo las dosis más utilizadas las de 200 mcg/kg/día y 400 mcg/kg/día (42,6% y 23,4%, respectivamente).

Conclusiones: El empleo de sulfato de zinc en la nutrición parenteral de adultos para completar las dosis sugiere que las soluciones de oligoelementos podrían ser deficitarias en Zn. Su uso como suplemento en la nutrición parenteral de adultos no constituye una práctica extendida en los protocolos de soporte nutricional especializado en los hospitales españoles, destacando su bajo empleo en pacientes con catabolismo importante.

Abstract

Objective: In certain situations parenteral nutrition subsidiary patients may have an increase in zinc demand (Zn). The objective of the study was to know the scope of the use of Zn sulfate in patients with parenteral nutrition in Spanish hospitals.

Method: A survey was designed focusing on the incorporation of Zn sulfate into parenteral nutrition, under real practice conditions, in the adult and pediatric population. We asked about the number of parenteral nutrition supplemented with zinc in the last year, by the doses used, and the situations in which it was added to parenteral nutrition formula. The survey was conducted by telephone interview to the pharmacists responsible for the parenteral nutrition units.

Results: A total of 53.9% (n=69) of the contacted hospitals responded to the survey. 60.9% incorporated Zn sulfate into the parenteral nutrition of adults, and 76.2% used it in pediatric patients. In adults, 31.1% used Zn to complete the dose provided by the solution of trace elements, 46.7% supplemented Zn in patients with high intestinal losses, and 28.6% did it in critically ill patients with a high degree of metabolic stress. The majority supplementation regimen was 10 mg/day (55.6%). In the pediatric population Zn ampules were used mainly in preterm infants, with the most used doses being 200 mcg/kg/day and 400 mcg/kg/day (42.6% and 23.4%, respectively).

Conclusions: The use of zinc sulfate in adult parenteral nutrition to complete the dosages suggests that solutions of trace elements could be deficient in Zn. Its use as a supplement in adult parenteral nutrition is not an extended practice in specialized nutritional support protocols in Spanish hospitals, highlighting its low employment in patients with significant catabolism.

PALABRAS CLAVE

Zinc; Micronutrientes; Nutrición parenteral; Utilización de fármacos; Estándares de práctica.

KEY WORDS

Zinc; Trace elements; Parenteral nutrition; Drug utilization; Practice standards.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

El Zinc (Zn) es un micronutriente esencial en nutrición humana. Constituye un elemento esencial para el funcionamiento del sistema inmunitario, participa en la respuesta oxidativa al estrés, e interviene en la cicatrización de heridas, en el sentido del gusto y en la homeostasis de la glucosa, entre muchas otras funciones biológicas¹.

Existen una serie de situaciones o enfermedades que predisponen a un déficit de Zinc, ya sea por aumento de las pérdidas, disminución de la absorción gastrointestinal o incremento de la demanda²:

- Enfermedad gastrointestinal (disminución de la absorción o incremento de las pérdidas): Síndromes de malabsorción (Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Síndrome de Intestino Corto, Cirugía bariátrica), fistulas entéricas, diarreas crónicas, enterostomías.
- Procesos infecciosos y, en general, cualquier proceso inflamatorio.
- Pacientes quemados (pérdidas cutáneas).
- Pacientes en situación de anabolismo (aumento de los requerimientos).

La valoración de los depósitos corporales de Zn entraña cierta dificultad. Sus niveles plasmáticos (80-120 µg/dl (12-18 µmol/l)) se mantienen estables durante varias semanas de aporte insuficiente por mecanismos homeostáticos, no reflejando realmente el estado nutricional³. De hecho, variaciones inferiores a un 30% en los niveles plasmáticos no se consideran significativas². Como resultado, la concentración de Zn plasmático es un indicador poco sensible en la detección de una situación de déficit, puesto que solo se altera cuando los depósitos de Zinc se encuentran considerablemente disminuidos. Además sus niveles plasmáticos se encuentran disminuidos en procesos inflamatorios como consecuencia de un proceso de redistribución. En este sentido, niveles de proteína-C-reactiva (PCR) de 100-200 mg/L se asocian con una reducción del 40-60% en sus niveles⁴. En consecuencia, se aconseja la determinación de la proteína-C-reactiva junto con los niveles de Zn para su correcta interpretación^{5,6}, considerando que sólo ante niveles de PCR inferiores a 20 mg/L los niveles plasmáticos de Zn pueden emplearse como marcadores de sus depósitos corporales.

Las recomendaciones más recientes de aportes de Zn en pacientes adultos con nutrición parenteral (NP) son las siguientes:

- Pacientes sin pérdidas intestinales: administrar 3-4 mg/día (ASPEN 2012)⁷, o bien entre 2,5-6,5 mg/día (ESPEN 2009)^{8,9} para cubrir las necesidades basales.
- Pacientes con pérdidas intestinales importantes (fistulas, diarrea): suplementar 12 mg de Zn al día por cada litro de pérdidas intestinales en situación de ayuno¹.
- Pacientes con catabolismo importante: suplementar con 2-4 mg/día^{10,11}.
- Pacientes en riesgo de Síndrome de Realimentación: Dosis de carga de 10-30 mg de Zinc, seguida de la dosis diaria de mantenimiento¹².

Las soluciones de macronutrientes empleadas en NP no contienen Zn como contaminante, por lo que éste debe ser suplementado desde el primer día en pacientes cuyo aporte de nutrientes se realiza exclusivamente con NP, habiéndose comunicado situaciones de déficit en pacientes que recibieron NP sin aportes adicionales de Zinc¹³. Los requerimientos basales de Zn en la población adulta habitualmente quedan cubiertos con la administración en la NP de soluciones de oligoelementos que aportan entre 3-6,5 mg/ampolla. No obstante, en situaciones de aumento de los requerimientos o de las pérdidas pueden realizarse aportes suplementarios empleando sulfato de Zn (ampollas i.v. 10 mg/ml), comercializado en España como Fórmula Magistral por el laboratorio Fresenius-Kabi.

El objetivo del presente estudio fue conocer la utilización de las ampollas de sulfato de Zinc, en condiciones de práctica reales, en los pacientes con Nutrición Parenteral en los hospitales españoles.

Métodos

Se diseñó una encuesta centrada en la utilización de sulfato de zinc, en condiciones de práctica reales, en la elaboración de nutriciones parenterales tanto en la población adulta como en la pediátrica. Se preguntó por el uso rutinario de soluciones de oligoelementos en las Nutriciones Parenterales de adulto y pediatría, por el número de Nutriciones Parenterales de adultos y pediátricas en las que se emplearon ampollas de sulfato de zinc

en el último año, por las dosis de Zinc utilizadas como suplemento tanto en adultos como en pediatría, así como por las situaciones en las que se empleaba la suplementación con Zinc en ambos grupos poblacionales (Tabla 1).

Se solicitó al laboratorio fabricante de las ampollas de sulfato de zinc (Fresenius-Kabi) el listado de hospitales del territorio nacional que adquirieron estas ampollas en el año 2013. Se contactó con todos los hospitales en el año 2014. La encuesta se realizó mediante entrevista telefónica a los facultativos responsables de las unidades de nutrición parenteral de los distintos hospitales.

Para el análisis de los datos se utilizaron técnicas descriptivas mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las variables.

Resultados

Se contactó telefónicamente con los 128 hospitales que adquirieron ampollas de Sulfato de Zn a lo largo del año 2013, según información proporcionada por el laboratorio comercializador. Respondieron a la encuesta 69 hospitales (53,9%). El resto de hospitales contactados declinaron responder a la encuesta o bien, aunque respondieron a las preguntas iniciales, no aportaron la cifra de nutriciones suplementadas con Zinc en el último año, alegando razones de disponibilidad de tiempo o dificultad para la obtención de este dato. La distribución de los hospitales que respondieron a la encuesta en función del número de camas fue similar a la distribución porcentual de los hospitales contactados. Así, el 55% de los hospitales contactados tenían un número de camas igual o superior a 500, el 29% tenía un número de camas comprendido entre 200-499, mientras que el 16% tenía menos de 200 camas. En cuanto a los hospitales encuestados, el 56,5% tenían un número de camas igual o superior a 500, el 23% tenía un número de camas comprendido entre 200-499, y, por último, el 20% tenía menos de 200 camas.

Todos los hospitales que respondieron a la encuesta comunicaron que empleaban rutinariamente soluciones de oligoelementos en las nutriciones parenterales. En el conjunto de hospitales se elaboraron un total de 49.673 Nutriciones Parenterales de adulto y 29.642 Nutriciones Parenterales pediátricas en las que se incorporó sulfato de Zinc en un año. El 60,9% de los hospitales (n=42) indicaron que utilizaban las ampollas de Sulfato de Zinc en la preparación de las Nutriciones Parenterales de pacientes adultos conforme lo establecido en el protocolo del hospital. Con respecto al uso en la población neonatal y pediátrica, el 76,2% (n=45) de los 59 hospitales con unidades de pediatría comunicaron el empleo de sulfato de Zinc en la elaboración de las Nutriciones Parenterales.

La utilización de sulfato de zinc fue superior en los hospitales universitarios que en aquellos no universitarios, tanto en adultos (74% vs 45%) como en la población pediátrica (71% vs 58%). El análisis estratificado de los resultados en función del tamaño del hospital mostró cómo en el 74% y el 77% de hospitales con más de 500 camas se incluyó el sulfato de Zinc en los protocolos de nutrición parenteral de adultos y pediatría, respectivamente. El porcentaje de utilización en adultos disminuyó al 56% en hospitales con 200-500 camas, y se redujo hasta el 29% en hospitales con menos de 200 camas, en contraste con la mayor utilización en pediatría, que se situó en el 73% y 80% en hospitales con 200-500 camas y hospitales con menos de 200 camas, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 1. Preguntas realizadas en la encuesta telefónica

1. ¿Se incorporan habitualmente en su hospital soluciones de oligoelementos en las Nutriciones Parenterales de adulto y pediatría?
2. ¿El protocolo de Nutrición Parenteral contempla la incorporación adicional, al margen de las soluciones de oligoelementos, de sulfato de Zinc? En caso afirmativo:
3. ¿En qué situaciones/procesos se utiliza el sulfato de Zinc?
4. ¿Cuál es la dosis de sulfato de Zinc empleada en estas circunstancias, tanto en adultos como en pediatría?
5. ¿Cuál ha sido el número de Nutriciones Parenterales (adulto y pediatría) en las que se ha incorporado sulfato de Zinc en el último año?

Tabla 2. Análisis estratificado de la incorporación de sulfato de zinc en la NP en adultos y pediatría

		Nº de camas del hospital		
Adultos		> 500 (n=39)	200-500 (n=16)	<2 00 (n=14)
Añade Zn en NP	Si	74%	56%	29%
	No	26%	44%	71%
Dosis de Zn	10 mg/día	62%	45%	25%
	5 mg/día	10%	22%	25%
	3 mg/día	10%	11%	25%
	2 mg/día	4%	-	-
	Variable*	14%	22%	25%
Pediatría		> 500 (n=39)	200-500 (n=15)	< 200 (n=5)
Añade Zn en NP	Si	77%	73%	80%
	No	23%	27%	20%
Dosis de Zn	<200 mcg/Kg/día	23%	9%	25%
	200 mcg/Kg/día	40%	36%	75%
	300 mcg/Kg/día	17%	9%	-
	400 mcg/Kg/día	20%	46%	-

*En función de los niveles plasmáticos o del volumen de pérdidas gastrointestinales.
Zn: Zinc; NP: Nutrición Parenteral.

En pacientes adultos predominaron las pautas con dosis fijas de Zinc (83,3%), siendo minoritario el ajustar los miligramos aportados en función de los niveles plasmáticos o del volumen de pérdidas intestinales (Tabla 3). En la población pediátrica el aporte de Zinc se realizó siempre en función del peso del paciente, si bien el 90% de hospitales refirieron emplear dosis fijas (Tabla 4), mientras que el 10% de los hospitales estratificaron el aporte de Sulfato de Zinc considerando no solo el peso del paciente sino también el grupo poblacional (recién nacido pretérmino, lactante, niño).

Los hospitales refirieron emplear los suplementos de Zinc en adultos en las siguientes situaciones:

- Pacientes con pérdidas intestinales importantes (fistulas de alto débito, diarreas): 46,7% de hospitales.
- En todos los pacientes para completar la dosis de Zinc aportada por la solución de multivitaminas: 31,1% de hospitales
- Pacientes críticos, con alto grado de estrés metabólico: 28,6% de hospitales
- Nutrición parenteral domiciliaria: 8,9% de hospitales
- Niveles plasmáticos inferiores al rango de normalidad: 6,7% de hospitales
- En pacientes con Síndromes de Malabsorción (Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Síndrome de Intestino Corto): 6,7% de hospitales

En la población pediátrica las ampollas de sulfato de zinc se emplearon, con carácter general, en prematuros de bajo peso al nacer.

Tabla 3. Pautas de suplementación de Zinc utilizadas en las nutriciones parenterales de adultos (n=42)

Pautas de suplementación en adultos	Hospitales (%)
10 mg/día	55,6%
5 mg/día	13,9%
3 mg/día	11,1%
2 mg/día	2,7%
En función de los niveles plasmáticos o del volumen de pérdidas intestinales	16,7%

Discusión

Inicialmente, y atendiendo a la información suministrada por el laboratorio fabricante, parece desprenderse que la incorporación de sulfato de zinc a las nutriciones parenterales no constituye una práctica instaurada con carácter general en los protocolos de soporte nutricional artificial del conjunto de hospitales del territorio nacional, dado que únicamente se utilizó en 128 de los 565 hospitales (22,7%) incluidos en el Catálogo Nacional de Hospitales de ese año (con actividad asistencial tipificada como general, quirúrgico, materno-infantil, oncológico, traumatológico, o médico-quirúrgico)⁴. Aunque en el estudio no se contempló la adquisición de ampollas de sulfato de zinc a otros proveedores o la posibilidad de elaboración propia por el hospital como fórmula magistral, consideramos que este hecho no afecta a los resultados obtenidos dado el carácter excepcional y minoritario asociado a estas opciones. No obstante, el hecho de que respondieran a la encuesta el 54% de los hospitales contactados puede suponer cierta limitación a la hora de extrapolar las conclusiones al conjunto de hospitales.

A lo largo del año 2013 no se produjo una situación de desabastecimiento en el mercado español de soluciones de oligoelementos que obligasen a utilizar las ampollas de sulfato de zinc para cubrir las necesidades basales diarias de este micronutriente en pacientes con nutrición parenteral. Por consiguiente, inicialmente podríamos considerar que el empleo de estas ampollas quedó restringido a la administración de suplementos de zinc en pacientes subsidiarios de nutrición parenteral. Sin embargo,

Tabla 4. Pautas fijas de suplementación de Zinc utilizadas en pediatría (n=45)

Pautas fijas de suplementación en pediatría	Hospitales (%)
< 200 mcg/kg/día	21,3%
200 mcg/kg/día	42,6%
300 mcg/kg/día	12,7%
400 mcg/kg/día	23,4%

casi un tercio de los hospitales encuestados (31,1%) comunicaron emplear las ampollas de sulfato de zinc para complementar la dosis aportada por la solución de oligoelementos. En nuestro país, las soluciones comerciales de oligoelementos para adultos disponibles aportan entre 3-6,5 mg/10 ml, por lo que en función de la solución empleada y de las guías de práctica utilizadas como referencia, pudiera ser necesario el empleo de ampollas de sulfato de zinc para completar las recomendaciones basales. Bajo estas condiciones no estaríamos hablando de suplementación sino de cobertura de las necesidades mínimas diarias. Estos resultados parecen indicar que una parte importante de los hospitales encuestados consideran insuficiente el aporte de zinc de las actuales soluciones de oligoelementos, lo que apunta hacia la necesidad de revisar el contenido de micronutrientes de estas soluciones con el fin de adaptarlo a las recomendaciones actuales.

El 46,7% de los hospitales encuestados respondieron emplear el sulfato de Zinc para suplementar las NP en pacientes adultos con pérdidas intestinales elevadas, siendo la dosis de 10 mg/día la empleada con mayor frecuencia. La recomendación de suplementar Zinc en función del volumen de las pérdidas intestinales surge de los estudios realizados por Wolman y col¹⁵ en 1979, quienes encontraron una correlación positiva entre la cantidad de Zinc que se pierde en el tracto gastrointestinal y el volumen/peso de las pérdidas intestinales, recomendando suplementar con 12 mg por cada litro de pérdidas sostenidas por fístulas intestinales altas o yeyunostomías, y con 17 mg por cada litro de heces, en ambos casos en pacientes con dieta absoluta:

$$\text{Reposición de Zinc (mg/día)} = 2 + 17\beta + 12\delta$$

Donde, 2: reposición por pérdidas urinarias.

β : Kg de heces o pérdidas por ostomía (diarrea).

δ : Kg de pérdidas por fístula o duodenoyeyunostomías.

No obstante, el estudio no incluyó pacientes con pérdidas intestinales elevadas, alcanzado un balance positivo con la administración de suplementos de 12 mg de Zinc/día. Es por ello que las actuales recomendaciones establecen suplementar con 12 mg de Zinc por litro de pérdidas intestinales por diarrea, estomas o fístulas entéricas en condiciones de ayuno¹⁶.

En pacientes críticos la disminución de los niveles plasmáticos de Zn guarda una relación inversa con la magnitud de la respuesta inflamatoria¹⁶. Esta menor concentración plasmática de zinc puede obedecer a una redistribución en el organismo como parte de la respuesta de fase aguda y del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más que a una deficiencia real^{5,17}. En pacientes sépticos la suplementación con zinc plantea ciertas dudas, por cuanto, al igual que sucede con el hierro, los microorganismos patógenos requieren del zinc para su desarrollo y proliferación. En esta situación aportar zinc podría actuar en contra de los mecanismos de redistribución que permiten mantener niveles bajos de zinc en el entorno de los patógenos, si bien serían necesarios más estudios en este sentido para confirmar dicho planteamiento¹⁸. No obstante y a pesar de estas dudas, se postula que la suplementación en pacientes sépticos podría contribuir a prevenir la inmunosupresión asociada a su déficit¹⁹, si bien se desconoce la dosis óptima de Zn en esta población. En este sentido se ha comunicado que dosis de 30 mg de Zinc/día en pacientes que presentan respuesta de fase aguda podrían exacerbar la respuesta febril asociada a esta situación²⁰. En el resto de pacientes críticos diversos autores aconsejan suplementar con 10 mg de Zinc/día en pacientes politraumatizados y con hasta 30 mg de Zinc/día en pacientes quemados^{11,21,23}. En nuestro estudio el 28,6% de los hospitales refirieron suplementar Zinc en pacientes críticos, siendo 10 mg la dosis empleada con carácter general, en consonancia con las anteriores recomendaciones.

En pacientes con NP domiciliaria el aporte de oligoelementos reviste cierta dificultad, por cuanto la composición de las soluciones de multioligoelementos no está adaptada a las necesidades de este grupo de población. Concretamente, los problemas suelen asociarse con la administración de manganeso, siendo las dosis aportadas con las soluciones de oligoelementos muy superiores a las actuales recomendaciones orientadas a prevenir su acumulación a nivel cerebral²⁴. Ello obliga a reducir la frecuencia de administración de estas soluciones, por ejemplo incorporándolas a las NP a días alternos, y a emplear las ampollas de sulfato de zinc para cubrir las necesidades basales de Zinc. En pacientes con NP domiciliaria aportes de 7,5 mg de Zinc/día serían suficientes para mantener los niveles en rango adecuado, en ausencia de Síndrome de Intestino Corto, mientras que en

aquellos pacientes con esta patología podría ser necesario incrementar los aportes hasta 9,1 mg de Zinc/día²⁵. En nuestro estudio el 8,9% (n=6) de los hospitales encuestados refirieron emplear las ampollas de sulfato de Zinc en pacientes con NP domiciliaria. Si tenemos en cuenta que, según datos aportados por el Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA, 34 hospitales comunicaron emplear NP domiciliaria en el año 2013²⁶, y que nuestro estudio incluyó a 39 hospitales con más de 500 camas en los que por su tamaño es mayor la probabilidad de emplear NP domiciliaria, podría desprenderse que el empleo de ampollas de sulfato de Zinc para cubrir las necesidades basales de esta población no constituye una práctica habitual. Obviamente esta extrapolación tiene un sesgo importante por cuanto los datos no son comparables al tratarse en ambos casos (registro NADYA y encuesta hospitalaria) de registros y comunicaciones voluntarias, aunque sí que puede poner de manifiesto la necesidad de revisar este tema con mayor profundidad.

En la población pediátrica los requerimientos de Zinc están relacionados con la velocidad de crecimiento, por lo que la suplementación se realiza en función de la edad. Los recién nacidos pretérmino tienen una mayor demanda de Zinc por kilo de peso (400 mcg/Kg/día), dado que dos tercios del zinc corporal se transfieren desde la madre durante las últimas 10-12 semanas de gestación. En recién nacidos a término se recomienda administrar 250 mcg/Kg/día (< 3 meses de edad), o bien 100 mcg/Kg/día (>3 meses de edad); mientras que en el resto de edades la dosis se fija en 50 mcg/Kg/día (máximo 5000 mcg/día)^{27,29}. En neonatos el Zinc es el único oligoelemento que se aconseja incorporar a la NP desde el primer día, lo que explica el elevado porcentaje de hospitales encuestados que utilizaban las ampollas de sulfato de zinc en las NP pediátricas (75,8%).

La solución de oligoelementos pediátricos comercializada en nuestro país aporta 250 mcg de Zinc/ml (Peditrace®), siendo la dosis habitual de 1 ml/Kg/día. Los hospitales del estudio refirieron emplear de forma mayoritaria las ampollas de Zinc en los neonatos pretérmino, siendo las dosis más utilizadas las de 200 mcg/Kg/día y 400 mcg/Kg/día (42,6% y 23,4%, respectivamente). Estos datos son coincidentes con los resultados obtenidos en un estudio realizado en 2011 en el que el 51% de los hospitales añadían Zinc (además del aportado en las soluciones de oligoelementos) de forma rutinaria en las NP de niños prematuros³⁰. Aunque no se preguntó explícitamente por ello, nuestros datos parecen indicar que la pauta de 200 mcg/Kg/día se emplea para completar los aportes de Zinc cuando se utiliza la solución de oligoelementos pediátricos, mientras que la pauta de 400 mcg/Kg/día es la empleada cuando únicamente se administra Zinc con la NP.

Una parte significativa de los encuestados utiliza el sulfato de Zinc en las NP con la finalidad de complementar los aportes realizados con las soluciones de oligoelementos disponibles en la actualidad. Esta práctica sugiere que los preparados multioligoelementos podrían ser deficitarios en Zinc, por lo que sería aconsejable revisar la composición de estas soluciones.

La utilización de sulfato de Zinc como suplemento en las Nutriciones Parenterales de pacientes adultos no es una práctica extendida e incluida de forma rutinaria en los protocolos de Soporte Nutricional Especializado en los hospitales españoles. La práctica considerada con mayor frecuencia es la suplementación en pacientes con pérdidas intestinales importantes. Sin embargo son pocos los centros que contemplan la incorporación normalizada de suplementos de Zinc en pacientes críticos y pacientes con catabolismo importante, o que individualizan los aportes de micronutrientes en pacientes con Nutrición Parenteral Domiciliaria.

Contrariamente a lo que sucede en adultos, en la población pediátrica está más difundido el empleo de sulfato de zinc, bien para complementar los aportes de la solución de oligoelementos o bien para aportar zinc como único oligoelemento en neonatos pretérmino, conforme a las recomendaciones actuales.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

El zinc es un micronutriente esencial que requiere su suplementación desde el primer día en pacientes cuyo aporte de nutrientes se realiza exclusivamente con NP. Las necesidades basales de zinc se cubren con el empleo de soluciones de oligoelementos estándar. Sin embargo, muchas situaciones se asocian con un incremento en las necesidades de este micronutriente, siendo recomendable suplementar los aportes estándar con sulfato de zinc. A pesar de que esta suplementación

se encuentra ampliamente descrita en la bibliografía de referencia, protocolos y guías de práctica clínica, se desconoce hasta la fecha actual en qué medida estas recomendaciones son aplicadas en la práctica en nuestro entorno. Los resultados de este estudio sugieren que estas recomendaciones no se encuentran incorporadas en la práctica diaria de forma normalizada, poniendo de manifiesto la necesidad de fomentar una mayor incorporación de estas recomendaciones en los protocolos de nutrición artificial de los hospitales.

Bibliografía

1. Jeejeebhoy KN. Zinc: An essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S7-12
2. Livingstone C. Zinc: Physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2015; 30(3):371-82.
3. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin*. 2009;89:2040S-51S.
4. Galloway P, McMillan D, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem*. 2000;37:289-97.
5. Cander B, Dundar ZD, Gul M, Girisgin S. Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. *J Crit Care*. 2011;26:42-6.
6. Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:64-71.
7. Vanek WW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. ASPEN. Position paper: Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27:440-91.
8. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009; 28: 378-86.
9. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467-79.
10. Hardy G, Menendez AM, Manzanares W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: Pharmacy, posology and monitoring guidance. *Nutrition* 2009; 25:1073-84.
11. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN* 2009; 33: 548-62.
12. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition*. 2010;26:156-67.
13. Palm E, Dotson B. Copper and Zinc deficiency in a patient receiving long-term parenteral nutrition during a shortage of parenteral trace elements products. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:986-9.
14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Catálogo Nacional de Hospitales 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2013.pdf>
15. Wolman SL, Anderson H, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: Requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979;76:458-67.
16. Besecker BY, Hollyfield J, Phillips G, DiSilvestro RA, Wewers MD, Knoell DL. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr* 2001;93:1356-64.
17. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: A key pharmacconutrient? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:509-19.
18. Gammah NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. doi:10.3390/nu9060624.
19. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of Nutrition Support Therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;2:159-211.
20. Braunschweig CL, Sowers M, Kovacevich DS, Hill GM, and August DA. Parenteral Zinc Supplementation in Adult Humans during the Acute Phase Response Increases the Febrile Response. *J. Nutr*. 1997;127:70-4.
21. Shenkin A. Micronutrients in severely-injured patients. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(3): 451-456.
22. Berger M. Antioxidants micronutrients in major trauma and burns. *Nutr Clin Pract*. 2006;21:435-49.
23. Agarwal A, Khanna P, Baidya DK, Arora MK. Trace elements in critical illness. *J Endocrinol Metab*. 2011;1(2):57-63.
24. Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009; 137 (5Suppl.): S29-35.
25. Btaiche IF, Carver PL, Welch KB. Dosing and monitoring of trace elements in long term home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35: 736-47.
26. Wanden-Berghe C, Cuerda Compes C, Burgos Peláez R, Gómez Candela C, Virgili Casas N, Pérez de la Cruz A, et al. A home and ambulatory artificial nutrition (NADYA) Group Report, Home Parenteral Nutrition in Spain, 2013. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2533-38.
27. Burjonrappa SC, Miller M. Role of trace elements in parenteral nutrition of the surgical neonate. *J Pediatr Surg*. 2012;47:760-71.
28. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition of ESPGHAN and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by European Society of Pediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: S1-87.
29. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella C, Pozas del Río MT. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp* 2007;22(6): 710-9.
30. Fernández-Ferreiro A, Izquierdo-García E, Gomis Muñoz P, Moreno Villares JM, Valero Zamuy MA, Leon-Sanz M. Utilización de micronutrientes en Nutrición Parenteral en los hospitales españoles. *Nutr Hosp* 2011;26 (3):566-71.

How to cite this article:

• Crespo-Martínez C, Sirvent-Ochando M, Vázquez-Polo A, Caba-Porras I,
• Romero-Jiménez RM, Tejada-González P. Survey on the use of zinc sulfate
• in parenteral nutrition in spanish hospitals.
• Farm Hosp. 2018;42(2):68-72.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Survey on the use of zinc sulfate in parenteral nutrition in spanish hospitals

Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles

Cristina Crespo-Martínez¹, Mariola Sirvent-Ochando², Amparo Vázquez-Polo³, Isabel Caba-Porras⁴, Rosa M.^a Romero-Jiménez⁵, Pilar Tejada-González⁶

¹Servicio de Farmacia, Hospital Nuestra Señora de Guadalupe, Tenerife. Spain. ²Servicio de Farmacia, Hospital HLA-Vistahermosa, Alicante. Spain. ³Servicio de Farmacia, Hospital La Fe, Valencia. Spain. ⁴Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén. Spain. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Mariola Sirvent Ochando
Servicio de Farmacia,
Hospital HLA-Vistahermosa.
Avda. de Denia, 103, 03015. Alicante.
España.

Correo electrónico:
Mariola.sirvent@grupohla.com

• Recibido el 24 de julio de 2017;
• aceptado el 21 de septiembre de 2017.
• DOI: 10.7399/fh.10855

Abstract

Objective: In certain situations parenteral nutrition subsidiary patients may have an increase in zinc demand (Zn). The objective of the study was to know the scope of the use of Zn sulfate in patients with parenteral nutrition in Spanish hospitals.

Method: A survey was designed focusing on the incorporation of Zn sulfate into parenteral nutrition, under real practice conditions, in the adult and pediatric population. We asked about the number of parenteral nutrition supplemented with zinc in the last year, by the doses used, and the situations in which it was added to parenteral nutrition formula. The survey was conducted by telephone interview to the pharmacists responsible for the parenteral nutrition units.

Results: A total of 53.9% (n=69) of the contacted hospitals responded to the survey. 60.9% incorporated Zn sulfate into the parenteral nutrition of adults, and 76.2% used it in pediatric patients. In adults, 31.1% used Zn to complete the dose provided by the solution of trace elements, 46.7% supplemented Zn in patients with high intestinal losses, and 28.6% did it in critically ill patients with a high degree of metabolic stress. The majority supplementation regimen was 10 mg/day (55.6%). In the pediatric population Zn ampules were used mainly in preterm infants, with the most used doses being 200 mcg/kg/day and 400 mcg/kg/day (42.6% and 23.4%, respectively).

Conclusions: The use of zinc sulfate in adult parenteral nutrition to complete the dosages suggests that solutions of trace elements could be deficient in Zn. Its use as a supplement in adult parenteral nutrition is not an extended practice in specialized nutritional support protocols in Spanish hospitals, highlighting its low employment in patients with significant catabolism.

Resumen

Objetivo: En determinadas situaciones, los pacientes subsidiarios de nutrición parenteral pueden tener un incremento en la demanda de zinc (Zn). El objetivo del estudio fue conocer el alcance de la utilización del sulfato de Zn en pacientes con nutrición parenteral en los hospitales españoles.

Método: Se diseñó una encuesta centrada en la incorporación del sulfato de Zn en nutrición parenteral, en condiciones de práctica reales, en la población adulta y pediátrica. Se preguntó por el número de nutrición parenteral suplementadas con zinc en el último año, por las dosis utilizadas, así como por las situaciones en las que se añadía a la fórmula de nutrición parenteral. La encuesta se realizó mediante entrevista telefónica a los facultativos responsables de las unidades de nutrición parenteral.

Resultados: Respondieron a la encuesta el 53,9% (n=69) de los hospitales contactados. El 60,9% incorporó sulfato de Zn en la nutrición parenteral de adultos, y el 76,2% lo empleó en pacientes pediátricos. En adultos, el 31,1% lo utilizó para completar la dosis aportada por la solución de oligoelementos, el 46,7% suplementó Zn en pacientes con pérdidas intestinales elevadas y el 28,6% en pacientes críticos con alto grado de estrés metabólico. La pauta de suplementación mayoritaria fue la de 10 mg/día (55,6%). En la población pediátrica, las ampollas de Zn se emplearon principalmente en los neonatos pretérmino, siendo las dosis más utilizadas las de 200 mcg/kg/día y 400 mcg/kg/día (42,6% y 23,4%, respectivamente).

Conclusiones: El empleo de sulfato de zinc en la nutrición parenteral de adultos para completar las dosis sugiere que las soluciones de oligoelementos podrían ser deficitarias en Zn. Su uso como suplemento en la nutrición parenteral de adultos no constituye una práctica extendida en los protocolos de soporte nutricional especializado en los hospitales españoles, destacando su bajo empleo en pacientes con catabolismo importante.

KEY WORDS

Zinc; Trace elements; Parenteral nutrition; Drug utilization; Practice standards.

PALABRAS CLAVE

Zinc; Micronutrientes; Nutrición parenteral; Utilización de fármacos; Estándares de práctica.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Zinc is an essential micronutrient in human nutrition. Among many biological roles, it is essential to the functioning of the immune system and participates in the oxidative stress response, wound healing, the sense of taste, and glucose homeostasis¹.

There are a number of situations or diseases that predispose to zinc deficiency, either by increased gastrointestinal losses, decreased gastrointestinal absorption, or increased demand²:

- Gastrointestinal disease (decreased absorption or increased losses): Malabsorption syndromes (inflammatory bowel disease, short bowel syndrome, bariatric surgery), enteric fistulas, chronic diarrhea, enterostomy.
- Infectious processes and, in general, any inflammatory process.
- Burns (skin loss).
- Increased anabolic demand.

The assessment of body zinc status is difficult. After several weeks of insufficient intake, homeostatic mechanisms keep plasma zinc concentrations stable (80-120 µg/dL [12-18 µmol/L]), and therefore these concentrations do not reflect nutritional status³. In fact, variations of less than 30% in plasma concentrations are not considered to be significant². As a result, plasma zinc concentrations are a poor marker of deficiency, because they only change when there is a marked decrease in zinc stores. In addition, plasma zinc concentrations are reduced in inflammatory processes due to redistribution. C-reactive protein (CRP) concentrations of 100 to 200 mg/L are associated with a 40% to 60% decrease in plasma zinc concentration⁴. Therefore, the determination of CRP in conjunction with zinc concentrations is recommended for their assessment^{5,6}, because only at CRP concentrations of less than 20 mg/L can plasma zinc concentrations be used as markers of body zinc status.

The most recent guidelines recommend the following dosage regimens in adult patients with Parenteral Nutrition (PN):

- Patients without gastrointestinal losses: administer 3 to 4 mg/d (ASPEN 2012)⁷ or 2.5 to 6.5 mg/d (ESPEN 2009)^{8,9} of zinc to fulfil the recommended daily intake.
- Patients with significant gastrointestinal losses (fistulas, diarrhea): supplement with 12 mg/d of zinc per liter of gastrointestinal losses in fasting conditions¹.
- Patients with severe catabolic disorder: supplement with 2 to 4 mg/d of zinc^{10,11}.
- Patients at risk of refeeding syndrome: loading dose of 10 to 30 mg of zinc, followed by a daily maintenance dose¹².

The macronutrient solutions used in PN do not contain zinc as a contaminant, so it must be supplemented from the start of treatment in patients with total PN. There have been reports of zinc deficiency in patients with PN without additional zinc¹³. In adults, the recommended daily intake of zinc in adults is fulfilled by the addition to PN of trace-element solutions containing 3 to 6.5 mg of zinc per ampoule. Nevertheless, in conditions of increased demand or losses, supplemental zinc can be given in the form of zinc sulfate (i.v. 10 mg/mL ampoules), which is marketed as a magistral preparation in Spain by the Fresenius-Kabi laboratory.

The objective of the present study was to determine the use of zinc sulfate ampoules in patients with PN under real practice conditions in Spanish hospitals.

Methods

A survey was designed to evaluate the use of zinc sulfate in adult and pediatric patients with PN under real practice conditions. Questions addressed the routine use of trace-element solutions in adult and pediatric PN, the number of adult and pediatric PN formulations supplemented with zinc sulfate ampoules used in the previous year, the dose of supplemental zinc used in adult and pediatric patients, and the situations in which supplemental zinc was used in both groups (Table 1).

The manufacturer of the zinc sulfate ampoules (Fresenius-Kabi) was asked to list the Spanish hospitals that purchased these ampoules in 2013. All these hospitals were contacted in 2014. The survey was conducted

Table 1. Questions asked in the telephone survey

1. Do you usually incorporate trace-element solutions in adult and pediatric parenteral nutrition?
2. In addition to trace-element solutions, does the parenteral nutrition protocol incorporate additional zinc sulfate? If so:
3. In what situations/processes is zinc sulfate used?
4. What is the dose of zinc sulfate used in these circumstances in adult and pediatric patients?
5. How many parenteral nutrition formulations (adult and pediatric) included zinc sulfate in the previous year?

by telephone interview with the pharmacists responsible for the PN units in each hospital.

Data analysis was conducted using descriptive techniques, calculating the absolute and relative frequencies (percentages) of the variables.

Results

Based on the information provided by the manufacturer, the 128 hospitals that purchased zinc sulfate ampoules in 2013 were contacted by telephone. In total, 69 hospitals responded (53.9%) to the survey. The remaining hospitals declined to respond to the survey, or they answered the initial questions, but did not provide the number of PN formulations supplemented with zinc used in the last year, referring to a lack of time or difficulty in obtaining this information. The distribution of the responding hospitals based on the number of beds was similar to the percentage distribution of the hospitals contacted. Thereby, 55% of the contacted hospitals had 500 or more beds, 29% had between 200-499 beds, while 16% had less than 200 beds. Regarding the responding hospitals, 56.5% had 500 or more beds, 23% had between 200-499 beds, and, finally, 20% had less than 200 beds.

All responding hospitals reported that they routinely used trace-element solutions in PN. A total of 49 673 adult and 29 642 pediatric PN formulations were prepared in the hospitals which incorporated zinc sulfate during 1 year. 60.9% of the hospitals (n = 42) reported that they used zinc sulfate ampoules in the preparation of adult PN as established in the hospital protocol. 76.2% (n = 45) of the 59 hospitals with pediatric units reported that they used zinc sulfate in the preparation of neonatal and pediatric PN.

Zinc sulfate was used more often in university hospitals than in non-university hospitals, both in adults (74% vs 45%) and in pediatric patients (71% vs 58%). The stratified analysis of the results according to hospital size showed that 74% and 77% of hospitals with more than 500 beds included zinc sulfate in adult and pediatric PN protocols, respectively. 56% of hospitals with 200 to 500 beds and 29% of hospitals with fewer than 200 beds used zinc sulfate in adult PN protocols, respectively, whereas 73% of hospitals with 200 to 500 beds and 80% of hospitals with fewer than 200 beds used zinc sulfate in pediatric PN protocols, respectively (Table 2).

Fixed doses of zinc were mainly used in adult patients (83.3%), whereas doses were adjusted to plasma levels or the volume of gastrointestinal losses in the remaining patients (Table 3). In the pediatric population, the zinc dose was always adjusted to patient weight: 90% of hospitals reported using fixed doses by weight (Table 4), whereas 10% of the hospitals stratified zinc sulfate dose by patient weight as well as age group (preterm newborn, infant, child).

The hospitals reported the use of zinc supplements in adults in the following conditions:

- Patients with significant gastrointestinal losses (high-output fistulae, diarrhea): 46.7% of hospitals.
- In all patients, to supplement the dose of zinc provided by the multi-trace element solution: 31.1% of hospitals
- Critically ill patients with severe metabolic stress: 28.6% of hospitals.
- Patients receiving home PN: 8.9% of hospitals
- Zinc plasma levels below normal range: 6.7% of hospitals.
- In patients with malabsorption syndromes (inflammatory bowel disease, short intestine syndrome): 6.7% of hospitals

Table 2. Stratified analysis of the incorporation of zinc sulfate in PN in adult and pediatric patients

		Number of hospital beds		
Adults		> 500 (n = 39)	200-500 (n = 16)	< 200 (n = 14)
Zn added to NP	Yes	74%	56%	29%
	No	26%	44%	71%
Dosage of zinc	10 mg/d	62%	45%	25%
	5 mg/d	10%	22%	25%
	3 mg/d	10%	11%	25%
	2 mg/d	4%	-	-
	Variable*	14%	22%	25%
Pediatric patients		> 500 (n = 39)	200-500 (n = 15)	< 200 (n = 5)
Zn added to NP	Yes	77%	73%	80%
	No	23%	27%	20%
Dosage of zinc	<200 µg/kg/d	23%	9%	25%
	200 µg/kg/d	40%	36%	75%
	300 µg/kg/d	17%	9%	-
	400 µg/kg/d	20%	46%	-

*Depending on plasma levels or volume of gastrointestinal losses.
PN, parenteral nutrition; Zn, zinc.

Table 3. Zinc supplementation protocols used in adult parenteral nutrition (n=42)

Adult Supplementation Protocols	Hospitals (%)
10 mg/d	55.6%
5 mg/d	13.9%
3 mg/d	11.1%
2 mg/d	2.7%
Depending on the plasma levels or volume of intestinal losses	16.7%

In the pediatric population, zinc sulfate ampoules were generally used in low-birth-weight preterm infants.

Discussion

Based on the information provided by the manufacturer, it appears that the incorporation of zinc sulfate in PN is not generally established in the artificial nutritional support protocols of Spanish hospitals. It was only used in 128 of the 565 hospitals (22.7%) included in the 2013 National Catalog of Hospitals, which includes hospitals with general, surgical, maternity-infant, oncologic, traumatic, or medical-surgical care activity¹⁴. Although this study did not address the acquisition of zinc sulfate ampoules from other manufacturers or the possibility of hospitals preparing their own magistral preparations, these situations are exceptional and only occur in a minority of cases. Thus, we consider that this apparent limitation does not affect the results obtained. However, only 54% of the contacted hospitals responded to the survey and this aspect may represent a limitation when extrapolating the conclusions to all Spanish hospitals.

In the Spanish market in 2013, there were no shortages of trace-element solutions that required the use of zinc sulfate ampoules to fulfil the recommended daily intake for zinc in patients with PN. Therefore, it could initially be assumed that the use of these ampoules was restricted to the administration of zinc supplements in patients with PN. However, almost one-third of the hospitals surveyed (31.1%) reported using zinc sulfate ampoules to supplement the dose provided by the trace-element solution. In Spain, commercially available trace-element solutions for adults contain from 3 to 6.5 mg of zinc per 10 mL. Thus, according to the trace-element solution used and the practice guidelines applied, zinc sulfate ampoules may be needed to meet the daily recommended intake. Thus, strictly

Table 4. Fixed zinc supplementation protocols used in pediatric patients (n = 45)

Fixed zinc supplementation protocols in pediatric patients	Hospitals (%)
< 200 µg/kg/d	21.3%
200 µg/kg/d	42.6%
300 µg/kg/d	12.7%
400 µg/kg/d	23.4%

speaking, rather than supplemental zinc being provided, the minimum recommended daily intake is being met. The results suggest that a large proportion of the responding hospitals consider the amount of zinc in commercially available trace-element solutions to be insufficient, pointing to the need to review the content of these trace-element solutions to adapt it to current recommendations.

46.7% of the hospitals surveyed reported using zinc sulfate to supplement PN in adult patients with high gastrointestinal losses (the more frequent dose used was 10 mg/d). The recommendation to use supplemental zinc as a function of the volume of gastrointestinal losses was based on studies conducted in 1979 by Wolman et al⁵, who found a positive correlation between the amount of zinc lost in the gastrointestinal tract and the volume/weight of gastrointestinal losses. In patients with total PN, they recommended 12 mg of supplemental zinc per liter of losses due to high small bowel fistulas or jejunostomies, and 17 mg per liter of stool, both measured under fasting conditions:

$$\text{Zinc replacement (mg/d)} = 2 + 17\beta + 12\delta$$

where 2 = replacement for urinary losses

β = kg of feces or ostomy output (diarrhea)

δ = kg of losses via fistula or duodenojejunocolostomy.

However, as the study did not include patients with high gastrointestinal losses, a positive balance was achieved with the administration of 12 mg/d of supplemental zinc. Thus, the current guidelines recommend 12 mg of supplemental zinc per liter of gastrointestinal losses due to diarrhea, stoma, or enteric fistulas under fasting conditions¹.

In critically ill patients, decreased plasma zinc concentrations are inversely related to the magnitude of the inflammatory response¹⁶. These de-

creased concentrations may be due to systemic zinc redistribution as part of the acute phase response and to the systemic inflammatory response syndrome rather than to a real deficiency^{5,17}. In septic patients, the use of zinc supplementation is controversial because in the same way that pathogenic microorganisms require iron, they also require zinc for their development and proliferation. In this situation, zinc supplementation could act against the redistribution mechanisms that allow low levels of zinc to be maintained in the pathogenic environment, although studies are needed to confirm this hypothesis¹⁸. Despite these issues, it has been postulated that zinc supplementation in septic patients could contribute to the prevention of the immunosuppression associated with zinc deficiency¹⁹, although the optimal dose of zinc in this population remains unknown. For example, it has been shown that the administration of 30 mg/d of zinc to patients during the acute phase response may increase the febrile response associated with this situation²⁰. In other critically ill patients, several studies have recommended the administration of 10 mg/d of zinc in polytrauma patients and up to 30 mg/d of zinc in burn patients^{11,21,23}. In our study, 28.6% of the responding hospitals reported the use of supplemental zinc in critically ill patients: the typical dose used was 10 mg, which is in line with previous recommendations.

In patients with home PN, the provision of multi-trace element solutions is somewhat difficult, because their composition is not adapted to the needs of this group population. Specifically, the dose of manganese in trace-element solutions is much higher than that recommended in the current guidelines to prevent its accumulation in the brain²⁴. The frequency of administration of these solutions should be reduced, for example, by their incorporation in PN every other day and by the use of zinc sulfate ampoules to fulfil the daily recommended intake of zinc. 7.5 mg/d of zinc would be sufficient to maintain adequate concentrations in patients with home PN, in the absence of short bowel syndrome, whereas 9.1 mg/d would be needed in patients with this disorder²⁵. In our study, 8.9% (n = 6) of the responding hospitals reported the use of zinc sulfate ampoules in patients with home PN. Given that the NADYA Home and Ambulatory Artificial Nutrition Group reported that 34 hospitals used home PN in 2013²⁶, and that our study included 39 hospitals with more than 500 beds which, due to their size, increases their likelihood of using home PN, it may be inferred that the use of zinc sulfate ampoules to fulfil the recommended daily intake of zinc in this population is not a common practice. Obviously, this inference should be treated with caution because the data are not comparable, having been derived from records and voluntary communications in the case of the NADYA registry and hospital survey, respectively. Nevertheless, we highlight the need to investigate this aspect in greater depth.

In the pediatric population, zinc requirements are related to the growth rate and so supplemental zinc is administered according to age. Preterm neonates have a greater demand for zinc per kilo body weight (400 µg/kg/d), because two-thirds of body zinc is transferred from the mother during the last 10 to 12 weeks of gestation. Recommendations are for 250 µg/kg/d and 100 µg/kg/d for full-term neonates less than or more than 3 months of age, respectively, and 50 µg/kg/d (maximum 5000 µg/d) for children^{27,29}. In neonates, zinc is the only trace element that should be

added to PN from the first day, which explains the high percentage of responding hospitals that used zinc sulfate ampoules in pediatric PN (75.8%).

The pediatric trace-element solutions marketed in Spain provide 250 µg/mL of zinc (Peditrace®), the standard dose being 1 mL/kg/d. The responding hospitals reported that zinc ampoules were predominantly used in preterm neonates, the typical doses being 200 µg/kg/d and 400 µg/kg/d (42.6% and 23.4%, respectively). These data are in line with the results of a study conducted in 2011 in which 51% of hospitals routinely added zinc (in addition to that in trace-element solutions) to the PN of premature infants³⁰. Although not explicitly requested by the survey, the data suggest that the recommendation of 200 µg/kg/d is used to fulfil zinc intake in pediatric trace-element solutions, and that 400 µg/kg/d is used when zinc is the only trace-element administered with PN.

A significant number of the responding hospitals used zinc sulfate in the PNs to complement the current commercially available trace-element solutions. This practice suggests that multi-trace-element solutions contain insufficient zinc, and thus their composition should be reviewed.

The use of zinc sulfate as a supplement in adult PN is not an extended practice that is routinely included in the specialized nutrition support protocols in Spanish hospitals. The most frequent use of zinc is as a supplement in patients with severe gastrointestinal losses. However, few hospitals use supplemental zinc as standard practice in critically ill patients and in patients with severe catabolic disorder, or individualize trace-element solutions in patients with home PN.

In contrast to the situation in adult patients, the use of zinc sulfate in the pediatric population is more widespread, either to complement the trace-element solution or to provide zinc as the only trace element in preterm neonates, which is in line with current recommendations.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to scientific literature

Zinc is an essential trace element that needs to be administered from the first day of treatment in patients on total PN. The recommended daily i.v. dose of zinc is met by the use of standard trace-element solutions. However, many situations are associated with an increased demand for this trace element, and standard solutions should be supplemented with zinc sulfate. Although the supplementation of zinc is widely described in the literature, protocols, and clinical practice guidelines, the extent to which the recommendations are applied in practice in Spain has remained unknown. The results of this study suggest that the recommendations are not consistently applied in daily practice, underscoring the need to encourage greater adherence to them in artificial nutrition protocols in hospitals.

Bibliography

- Jeejeebhoy KN. Zinc: An essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S7-12
- Livingstone C. Zinc: Physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2015; 30(3):371-82.
- Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin.* 2009;89:2040S-51S.
- Galloway P, McMillan D, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem.* 2000;37:289-97.
- Cander B, Dundar ZD, Gul M, Girisgin S. Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. *J Crit Care.* 2011;26:42-6.
- Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:64-71.
- Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. ASPEN. Position paper: Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27:440-91.
- Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009; 28: 378-86.
- Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467-79.
- Hardy G, Menendez AM, Manzanares W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: Pharmacy, posology and monitoring guidance. *Nutrition* 2009; 25:1073-84.
- Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN* 2009; 33: 548-62.

12. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition*. 2010;26:156-67.
13. Palm E, Dotson B. Copper and Zinc deficiency in a patient receiving long-term parenteral nutrition during a shortage of parenteral trace elements products. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:986-9.
14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Catálogo Nacional de Hospitales 2013. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2013.pdf>
15. Wolman SL, Anderson H, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: Requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979;76:458-67.
16. Besecker BY, Hollyfield J, Phillips G, DiSilvestro RA, Wewers MD, Knoell DL. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr* 2001;93:1356-64.
17. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: A key pharmacological nutrient? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:509-19.
18. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. doi:10.3390/nu9060624.
19. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of Nutrition Support Therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;2:159-211.
20. Braunschweig CL, Sowers M, Kovacevich DS, Hill GM, and August DA. Parenteral Zinc Supplementation in Adult Humans during the Acute Phase Response Increases the Febrile Response. *J. Nutr.* 1997;127:70-4.
21. Shenkin A. Micronutrients in severely-injured patients. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(3):451-456.
22. Berger M. Antioxidants micronutrients in major trauma and burns. *Nutr Clin Pract*. 2006;21:435-49.
23. Agarwal A, Khanna P, Baidya DK, Arora MK. Trace elements in critical illness. *J Endocrinol Metab*. 2011;1(2):57-63.
24. Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009; 137 [5Suppl.]: S29-35.
25. Braiche IF, Carver PL, Welch KB. Dosing and monitoring of trace elements in long term home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35:736-47.
26. Wanden-Berghe C, Cuerda Compes C, Burgos Peláez R, Gómez Candela C, Virgili Casas N, Pérez de la Cruz A, et al. A home and ambulatory artificial nutrition (NADYA) Group Report, Home Parenteral Nutrition in Spain, 2013. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2533-38.
27. Burjonrappa SC, Miller M. Role of trace elements in parenteral nutrition of the surgical neonate. *J Pediatr Surg*. 2012;47:760-71.
28. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition of ESPGHAN and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by European Society of Pediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: S1-87.
29. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella C, Pozas del Río MT. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp* 2007;22(6):710-9.
30. Fernández-Ferreiro A, Izquierdo-García E, Gomis Muñoz P, Moreno Villares JM, Valero Zamuy MA, Leon-Sanz M. Utilización de micronutrientes en Nutrición Parenteral en los hospitales españoles. *Nutr Hosp* 2011;26 (3):566-71.

Cómo citar este artículo:

- García-Robles AA, López Briz E, Fraga Fuentes MD, Asensi Díez R,
- Sierra Sánchez JF. Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos. Farm Hosp. 2018;42(2):73-81.

**REVISIÓN**

Artículo bilingüe inglés/español

Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos**Review of oritavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections**Ana Alejandra García-Robles¹, Eduardo López Briz¹, María Dolores Fraga Fuentes², Rocío Asensi Díez³, Jesús Francisco Sierra Sánchez⁴¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. España. ⁴Servicio de Farmacia, UGC Farmacia, AGS Norte de Cádiz, Cádiz. España.^{*}Este artículo es un resumen del informe de evaluación de la oritavancina realizado por GENESIS-SEFH (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), que puede obtenerse de forma completa desde la página web de GENESIS (<http://grupodetrabajo.sefh.es/genesis/>). Esta evaluación se ha realizado con la ayuda de la aplicación MADRE 4.0¹.**Autor para correspondencia**Ana-Alejandra García-Robles
Avda. Fernando Abril Martorell, 106.
46026 Valencia. España.Correo electrónico:
garcia_anarob@gva.es

- Recibido el 12 de abril de 2017;
- aceptado el 28 de agosto de 2017.
- DOI: 10.7399/fh.10807

Resumen**Objetivo:** Evaluar críticamente la oritavancina, lipoglicopéptido de segunda generación, para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y tejidos blandos causada por bacterias Gram-positivas susceptibles, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.**Método:** Se realizó un informe de evaluación según la metodología del Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, con el programa MADRE 4.0. Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed, en www.clinicaltrials.gov, Embase y UptoDate. También se utilizaron informes publicados de agencias de evaluación.**Resultados:** La oritavancina en dosis única demostró no ser inferior a la vancomicina en Infección bacteriana aguda de la piel y tejidos blandos, con un perfil de seguridad similar. Sus ventajas potenciales frente a otras alternativas terapéuticas radicaría en su administración en dosis única y en la no necesidad de monitorización de los niveles plasmáticos (lo que posibilitaría su administración ambulatoria), y en la mejora de la adherencia. Aunque podría ser eficiente en determinados escenarios (tratamiento ambulatorio frente al hospitalario con las alternativas), no hay estudios convincentes en este sentido. Por otra parte, los fármacos alternativos por vía oral (linezolid, tedizolid) o IM (teicoplanina) pueden permitir también el tratamiento ambulatorio, reduciendo las ventajas de la oritavancina y agrandando las diferencias de coste. Dado que su eficacia es similar a las alternativas, cabría considerar un análisis de minimización de costes.**Abstract****Objective:** To assess critically oritavancin, a second-generation lipoglycopeptide, for the treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections caused by susceptible Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.**Method:** An evaluation report of oritavancin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections was carried out according to the methodology of the Group for drug evaluation, standardization and research in drug selection of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)¹, with the MADRE 4.0 program. A search was made in PubMed, in the web www.clinicaltrials.gov, Embase, PubMed and UptoDate. The European Medication Agency and Food and Drug Administration evaluation reports were also used.**Results:** Single-dose oritavancin demonstrated its non-inferiority efficacy versus vancomycin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, with a similar safety profile. Its potential advantage over other therapeutic alternatives lies in its administration in single dose and in its no need for plasma levels monitoring, which would allow its administration on an outpatient basis. Regarding to the other alternative possibilities of oral (linezolid, tedizolid) or IM (teicoplanin) treatment, oritavancin would improve the adherence to the treatment.

Although oritavancin could be more efficient in certain scenarios (outpatient treatment versus inpatient treatment with alternatives), there are no convincing studies in this regard so far. On the other hand, alternative drugs above-mentioned, can also allow outpatient treatment, reducing advantages of oritavancin and further increasing cost differences. Therefore, given that the efficacy is similar to the alternatives, a cost minimization analysis could be considered.

PALABRAS CLAVE

Oritavancina; Infecciones cutáneas; Glicopéptidos; Infecciones de piel y tejidos blandos; Resistencia; Adherencia.

KEY WORDS

Oritavancin; Bacterial skin diseases; Glycopeptides; Acute bacterial skin and skin structure infections; Resistance; Adherence.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Conclusiones: La oritavancina es de una eficacia y seguridad comparables a las alternativas existentes en Infección bacteriana aguda de la piel y tejidos blandos y no mejora la relación coste-efectividad, por lo que el posicionamiento propuesto sería el tratamiento de la infección por enterococo resistente a vancomicina en pacientes adultos cuando esté contraindicado el uso de linezolid o tedizolid.

Introducción

El concepto actual de infección bacteriana aguda de la piel y tejidos blandos (IPTB) [traducción del inglés: *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections* (ABSSSI)], engloba según la Food and Drug Administration (FDA) todas aquellas infecciones con lesiones de una superficie mínima de 75 cm² que estén incluidas en una de las siguientes categorías: celulitis/erisipelas, infecciones de heridas y abscesos cutáneos mayores. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)^{2,3}, recomienda, además, para la evaluación de la gravedad de la infección, la presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso.

Dada la variable presentación de las IPTB y la frecuencia de episodios recurrentes, una estimación de su incidencia y prevalencia es complicada. Se han realizado distintos estudios en EE. UU. que muestran un aumento de las mismas en los últimos años⁴⁻⁶. En España, dentro de las infecciones, las IPTB comparten el cuarto lugar con las infecciones gastrointestinales, mientras que en población seleccionada, como la anciana, pueden llegar a ser la segunda causa de infección. Las IPTB representan, según las series, entre un 0,66% y un 2,5% del total de infecciones⁷.

El tratamiento de las IPTB requiere un abordaje multidisciplinar que incluye tratamiento antibiótico y, en los casos necesarios, cirugía. El tratamiento antimicrobiano, muy heterogéneo y habitualmente empírico^{8,9}, está condicionado por los microorganismos que colonizan la piel del área afectada, el lugar de adquisición de la infección (hospitalaria o comunitaria), la presentación clínica, los factores de riesgo, la administración previa de antibióticos y la epidemiología local de las resistencias a antimicrobianos¹⁰.

Aunque no hay un consenso generalizado sobre la terapia empírica para este tipo de infección, sí parece reconocido que uno de los tratamientos más adecuados, en los casos en los que no se sospecha la implicación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), son los beta-lactámicos^{11,12}. Cuando se sospecha o hay evidencia de que la infección puede estar causada por SARM se recomienda alguno de los antimicrobianos que tienen actividad frente a este microorganismo. Hay publicaciones que resaltan la alta tasa de fracasos que se producen en las terapias antibióticas de primera línea¹³.

La base del tratamiento para las infecciones graves por SARM la han constituido hasta hace poco los glicopéptidos vancomicina y teicoplanina. Sin embargo, la preocupación por la eficacia y el desarrollo gradual de resistencias (las cepas SARM alcanzan 22,1% en nuestro país, superior a la media europea que se sitúa en 17,4%¹⁴) han provocado que se centre la atención en el desarrollo de nuevos agentes activos contra las bacterias Gram-positivas. Aquellos que se han autorizado para el tratamiento de IPTB son linezolid, tedizolid, daptomicina y tigeciclina.

La oritavancina no está autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el momento de la realización de este informe, pero sí por la EMA¹⁵ y por la FDA¹⁶ para el tratamiento de las IPTB en adultos. Su mecanismo de acción es triple: por un lado, produce inhibición de la etapa de transglucosilación y de la transpeptidación de la biosíntesis de la pared celular y además provoca una ruptura de la integridad de la membrana bacteriana^{17,18}. Esto le confiere actividad contra microorganismos sensibles y resistentes a la vancomicina así como una rápida actividad bactericida, concentración dependiente, frente a bacterias Gram-positivas en crecimiento activo, en fase estacionaria y productoras de biofilm¹⁸.

El grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) dispone de un programa, MADRE, para la elaboración de informes de evaluación de medicamentos que han de ser presentados a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica para la toma de decisiones sobre posicionamiento de los medicamentos en la terapéutica y la selección de los mismos en el abordaje terapéutico de los pacientes.

Conclusions: Oritavancin is comparable in terms of efficacy and safety to the existing alternatives in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, without improvements in the cost-effectiveness ratio, because of the proposed positioning is to consider it for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infection in adult patients when the use of linezolid or tedizolid is contraindicated.

Este programa, MADRE, contiene los apartados correspondientes a los pilares básicos sobre los que se recomienda tomar estas decisiones de posicionamiento de los medicamentos: eficacia, seguridad y eficiencia. Este último apartado incluye los costes, la evaluación económica y el impacto presupuestario.

El objetivo de este trabajo es, por tanto, la evaluación crítica de la oritavancina de acuerdo con la metodología de este grupo de trabajo.

Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva de la oritavancina en IPTB según el programa MADRE 4.0 del grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)¹⁹.

Según este programa, para la eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda en la herramienta Clinical Queries de PubMed, con las siguientes palabras: "oritavancin AND phase III", en el campo "narrow" y otra búsqueda con "oritavancin AND trial", en el campo "narrow". Se lleva a cabo una búsqueda en la página www.clinicaltrials.gov con las palabras "oritavancin".

También se utilizan el informe EPAR de la EMA (2015) y el informe CDER de la FDA (2014). En los mismos se describen dos ensayos pivotaes fase III y un ensayo fase II (en el informe CDER también se mencionan dos ensayos clínicos pivotaes fase III que fueron descritos en el informe CDER del año 2008).

También se llevó a cabo una búsqueda en PubMed y Embase con el descriptor "oritavancin" que se limitó a "systematic reviews" OR "meta-analysis".

Para la evaluación económica, se realizaron búsquedas en Pubmed y Embase con los descriptores "oritavancin" y "economic". Los datos se analizaron de acuerdo con la Guía²⁰.

Resultados

Con fecha de 16 de diciembre de 2015 se realizó una búsqueda en la herramienta Clinical Queries de PubMed, con las siguientes palabras: "oritavancin AND phase III", en el campo "narrow", no obteniéndose resultados. Con fecha de 16/12/2015 se realizó una búsqueda en la herramienta Clinical Queries de PubMed, con las siguientes palabras: "oritavancin AND trial", en el campo "narrow", obteniéndose cinco resultados: cuatro ensayos clínicos (2 fase III, 1 fase II y 1 fase I) y un artículo de opinión.

Con fecha de 15/12/2015 se lleva a cabo una búsqueda en la página www.clinicaltrials.gov con las palabras "oritavancin" y se obtuvieron 10 ensayos en adultos (dos de fase III conocidos como TMC-ORI-10-01 y TMC-ORI-10-02, uno de fase II denominado TAR-ORI-SD001 y siete de fase I), así como un ensayo en fase de reclutamiento en población pediátrica (fase I).

Se dispone de cuatro ensayos clínicos pivotaes publicados y otro ensayo de interés. De los ensayos encontrados, dos comparan el fármaco evaluado con vancomicina más cefalexina, dos con vancomicina y uno con oritavancina a distintas dosis y frecuencias.

También se llevó a cabo una búsqueda en PubMed y Embase con el descriptor "oritavancin" que se limitó a "systematic reviews" OR "meta-analysis". Se obtuvieron respectivamente siete y 21 resultados que, tras eliminar duplicados y artículos que no cumplían los criterios requeridos, quedaron reducidos a un único metaanálisis en red.

Para la evaluación económica, se llevó a cabo una búsqueda en PubMed y Embase con los descriptores "oritavancin" and "economic". Se obtuvieron cuatro artículos.

1. Eficacia

Se han analizado para llevar a cabo la evaluación tres ensayos clínicos. Otros ensayos no se han tenido en cuenta por haber sido evaluados

en una anterior solicitud de comercialización (que la compañía decidió retirar al concluir el Comité de productos medicinales para uso humano de la EMA que no había suficiente evidencia para su uso), utilizar poblaciones de pacientes con un diagnóstico menos estricto de IPTB o utilizar dosis y frecuencias diferentes a las estudiadas en la actualidad.

En el informe EPAR de la EMA¹⁵ (2015) y en el informe CDER¹⁶ de la FDA (2014) se hace referencia a tres ensayos clínicos:

- SIMPLIFI (TAR-ORI-SD001)²¹: estudio fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, paralelo y con comparador activo en pacientes con infección complicada de la piel y tejidos blandos ocasionada presunta o probadamente por patógenos Gram-positivos. Se incluyeron 311 pacientes y un total de 302 recibieron medicación del estudio: 100 pacientes en el grupo de dosis diaria de oritavancina (grupo control), 99 en el grupo de 1.200 mg dosis única y 103 en el grupo de 800 mg (+ 400 mg opcionales). Es un estudio de búsqueda de dosis que comparó tres dosificaciones distintas de oritavancina. Los resultados se muestran en la tabla 1.
- ENSAYOS SOLO I (TMC-ORI-10-01) Y SOLO II (TMC-ORI-10-02): son estudios pivotaes que tienen el mismo diseño, fase III, multicéntricos, do-

ble ciego, de no inferioridad, aleatorizados y que compararon una dosis única de 1.200 mg de oritavancina IV frente a vancomicina 1 g o 15 mg/kg/12 h durante 7–10 días. Los criterios de inclusión eran pacientes ≥ 18 años, con consentimiento informado, diagnóstico de IPTB con una superficie mínima de 75 cm² y con sospecha o conocimiento de ser producida por un patógeno Gram-positivo que requiriera al menos siete días de terapia IV. Entre los criterios de exclusión destacaron: tratamiento previo sistémico o tóxico con agentes que tuvieran actividad frente a patógenos Gram-positivos 14 días antes de la aleatorización, infecciones asociadas con dispositivos protésicos, sepsis grave o *shock refractario*, bacteriemia conocida o sospechada en el momento del *screening*, CD4 < 200 cels/ μ L en pacientes VIH, neutropenia con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 500 cels/ μ L, contraindicación de administración de vancomicina, pruebas de función hepática $\geq 3x$ límite superior de la normalidad (ULN) o bilirrubina total $\geq 2x$ ULN; presencia de hiperuricemia o artritis gotosa, o pacientes no dispuestos a abstenerse del uso crónico de cualquier medicación con propiedades antipiréticas. Los resultados de ambos estudios han sido publicados por Corey et al. en dos artículos^{22,23} y se resumen en las tablas 2 y 3 respectivamente.

Tabla 1. Resultados ensayo TAR-ORI-SD001 (SIMPLIFI)²¹

Variable evaluada en el estudio	Oritavancina 1.200 mg dosis única N= 99	Oritavancina 800 mg + 400 (si precisa) N= 103	Oritavancina 200 mg/24 h (7-10 días) tratamiento control N=100	Diferencia / RAR /HR (90% IC)	P	NNT (90% IC)
Población ITT	N=99	N=103	N=87			
Resultado principal - test-of-cure (curación o mejora frente a fallo) en la población por intención de tratar en la primera visita de seguimiento (día 21-29)	72/88 (81,8%)	68/87 (78,2%)	63/87 (72,4%)	Ori 1200 mg vs Ori 200 mg 8,7 (-1,7, 17,8)	NS	-
				Ori 800 mg vs Ori 200 mg 5,1 (-5,8, 14,6)	NS	-
Población: clínicamente evaluable	N =81	N =71	N =76			
Resultado principal - test-of-cure (curación o mejora frente a fallo) en la población clínicamente evaluable en la primera visita de seguimiento (día 21-29)	66/81 (81,5%)	55/71 (77,5%)	55/76 (72,4%)	Ori 1200 mg vs Ori 200 mg 8,6 (-2,5, 18,2)	NS	-
				Ori 800 mg vs Ori 200 mg 5,2 (-6,8, 15,4)	NS	-
Población: microbiológica ITT	N =61	N =62	N =64			
Resultado secundario - test-of-cure (curación o mejora frente a fallo) en la población por intención de tratar microbiológicamente en la primera visita de seguimiento (día 21-29)	49/61 (80,3%)	50/62 (80,6%)	44/64 (68,8%)	Ori 1200 mg vs Ori 200 mg 10,1 (-2,7, 20,9)	NS	-
				Ori 800 mg vs Ori 200 mg 11,1 (-1,5, 21,7)	NS	-
Población: microbiológicamente evaluable	N =61	N =62	N =64			
Resultado secundario - test-of-cure (curación o mejora frente a fallo) en la población microbiológicamente evaluable en la primera visita de seguimiento (día 21-29)	46/58 (79,3%)	39/48 (81,3%)	38/55 (69,1%)	Ori 1200 mg vs Ori 200 mg 8,5 (-5,2, 20,0)	NS	-
				Ori 800 mg vs Ori 200 mg 11,0 (-2,9, 22,6)	NS	-

ITT: Intención de tratar.

Tabla 2. Resultados ensayo SOLO I²²

Variable evaluada en el estudio	Oritavancina N= 483	Vancomicina N= 485	Diferencia / RAR /HR (95% IC)	P	NNT (95% IC)
Población: ITT modificada	N=475 (%)	N=479 (%)			
Resultado principal - Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h) (resultado compuesto por cese de la diseminación de la infección o reducción en el tamaño de la lesión, ausencia de fiebre y no necesidad de medicación antibiótica de rescate)	391/475 (82,3)	378/479 (78,9)	3,4 (-1,6 to 8,4)	0,184	-
Resultado secundario - Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	413/475 (86,9)	397/479 (82,9)	4,1 (-0,5 to 8,6)	0,077	-
Resultado secundario - Evaluación de la curación clínica por el investigador	378/475 (79,6)	383/479 (80,0)	-0,4 (-5,5 to 4,7)	1,105	
Resultado secundario -Respuesta clínica sostenida	313/475 (65,9)	322/479 (67,2)	-1,3 (-7,3 to 4,7)	1,258	-
Población: clínicamente evaluable	N =394	N =397			
Resultado principal - Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h) (resultado compuesto por cese de la diseminación de la infección o reducción en el tamaño de la lesión, ausencia de fiebre y no necesidad de medicación antibiótica de rescate)	344/394 (87,3)	342/397 (86,1)	1,2 (-3,6 to 5,9)	0,633	-
Resultado secundario - Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	362/394 (91,9)	370/397 (93,2)	-1,3 (-5,0 to 2,3)	1,347	-
Resultado secundario - Evaluación de la curación clínica por el investigador	357/394 (90,6)	352/397 (88,7)	1,9 (-2,3 to 6,2)	0,388	-
Resultados por subgrupos					
Pacientes infectados con SAMR en la población por intención de tratar con evaluación microbiológica					
Resultado principal - Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h) (resultado compuesto por cese de la diseminación de la infección o reducción en el tamaño de la lesión, ausencia de fiebre y no necesidad de medicación antibiótica de rescate)	84/104 (80,8)	80/100 (80,0)	0,8 (-10,1 to 11,7)	0,894	-
Resultado secundario - Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	94/104 (90,4)	84/100 (84,0)	6,4 (-2,8 to 15,5)	0,171	-
Resultado secundario - Evaluación de la curación clínica por el investigador	86/104 (82,7)	83/100 (83,0)	-0,3 (-10,7 to 10,0)	1,040	-
Pacientes infectados con SAMS en la población por intención de tratar con evaluación microbiológica					
Resultado principal - Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h) (resultado compuesto por cese de la diseminación de la infección o reducción en el tamaño de la lesión, ausencia de fiebre y no necesidad de medicación antibiótica de rescate)	96/116 (82,8)	92/110 (83,6)	-0,9 (-10,6 to 8,9)	1,123	-
Resultado secundario - Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	98/116 (84,5)	94/110 (85,5)	-1,0 (-10,3 to 8,3)	1,142	-
Resultado secundario - Evaluación de la curación clínica por el investigador	89/116 (76,7)	88/110 (80,0)	-3,3 (-14,0 to 7,4)	1,325	-

ITT: intención de tratar; SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

En cuanto a la validez de los ensayos clínicos, se ha analizado únicamente el riesgo de sesgo de los ensayos pivotales SOLO I y SOLO II, ya que el ensayo SIMPLIFI es un estudio de escalada y determinación de dosis.

Además, se dispone de una comparación indirecta publicada, en la que la "prueba de curación" (curación a 1-2 semanas de finalizado el tratamiento) combinada para la población clínicamente evaluable incluyó

14 tratamientos en 20 estudios. Solamente los estudios SOLO I y SOLO II fueron incluidos para evaluar la respuesta clínica temprana en la población clínicamente evaluable. La "prueba de curación" combinada para la población por intención de tratar según los estándares de la FDA incluyó cinco tratamientos en cuatro estudios, mientras que para población clínicamente evaluable incluyó ocho tratamientos en siete estudios. Como conclusiones de este metaanálisis en red, la oritavancina 1.200 mg se consideró equiva-

Tabla 3. Resultados ensayo SOLO II²³

Variable evaluada en el estudio	Oritavancina N= 509	Vancomicina N= 510	Diferencia / RAR /HR (95% IC)	P	NNT (95% IC)
Población: ITT modificada	N=503 (%)	N=502 (%)			
Resultado principal - Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h) (resultado compuesto por cese de la diseminación de la infección o reducción en el tamaño de la lesión, ausencia de fiebre y no necesidad de medicación antibiótica de rescate)	403/503 (80,1)	416/502 (82,9)	-2,7 (-7,5 a 2,0)	1,326	-
Resultado secundario - Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	432/503 (85,9)	428/502 (85,3)	0,6 (-3,7 a 5,0)	0,799	-
Resultado secundario - Evaluación de la curación clínica por el investigador	416/503 (82,7)	404/502 (80,5)	2,2 (-2,6 a 7,0)	0,375	-
Resultado secundario -Respuesta clínica sostenida	374/503 (74,4)	370/502 (73,7)	-0,6 (-4,8 a 6,1)	1,145	-
Población: clínicamente evaluable	N =427	N =408			
Resultado principal - Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h) (resultado compuesto por cese de la diseminación de la infección o reducción en el tamaño de la lesión, ausencia de fiebre y no necesidad de medicación antibiótica de rescate)	357/427 (83,6)	358/408 (87,7)	-4,1 (-8,9 a 6)	1,023	-
Resultado secundario - Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	378/427 (88,5)	364/408 (89,2)	-0,7 (-5,0 a 3,6)	1,205	-
Resultado secundario - Evaluación de la curación clínica por el investigador	398/427 (93,2)	387/408 (94,9)	-1,6 (-4,9 a 1,6)	1,356	-
Resultados por subgrupos					
Pacientes infectados con SAMR en la población por intención de tratar con evaluación microbiológica					
Resultado principal - Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h) (resultado compuesto por cese de la diseminación de la infección o reducción en el tamaño de la lesión, ausencia de fiebre y no necesidad de medicación antibiótica de rescate)	82/100 (82)	82/101 (81,2)	0,8 (-9,9 a 11,.)	0,892	-
Resultado secundario - Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	96/100 (96)	91/101 (90,1)	5,9 (-1,1 a 12,9)	0,098	-
Resultado secundario - Evaluación de la curación clínica por el investigador	84/100 (84)	86/101 (85,1)	-1,1 (-11,1 a 8,8)	1,145	-
Pacientes infectados con SAMS en la población por intención de tratar con evaluación microbiológica					
Resultado principal - Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h) (resultado compuesto por cese de la diseminación de la infección o reducción en el tamaño de la lesión, ausencia de fiebre y no necesidad de medicación antibiótica de rescate)	126/150 (84)	137/157 (87,3)	-3,3 (-11,1 a 4,6)	1,361	-
Resultado secundario - Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	131/150 (87,3)	135/157 (86,0)	1,3 (-6,3 a 8,9)	0,750	-
Resultado secundario - Evaluación de la curación clínica por el investigador	130/150(86,7)	136/157 (86,6)	0 (-7,6 a 7,7)	1	-

ITT: intención de tratar; SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

lente a vancomicina. La evidencia indirecta también sugiere que la oritavancina 1.200 mg demuestra equivalencia con linezolid (OR 1,55; CrI 95% 0,91-2,57), teicoplanina (OR 0,72; CrI 95% 0,61-1,26), tedizolid (1,51; CrI 95% 0,82-2,73) y daptomicina (OR = 2,18; 95% CrI = 0,90-5,42)²⁴.

2. Seguridad

En general, la oritavancina es un fármaco bien tolerado y con una toxicidad controlable. En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, dolor de cabeza y vómitos y los más graves celulitis y osteomielitis^{22,23}.

La base de datos de seguridad consistió en 3.017 pacientes tratados con oritavancina procedentes de 22 ensayos clínicos, incluyendo cuatro estudios fase III, cuatro fase II y 14 fase I. Los efectos adversos de interés en los ensayos SOLO que ocurrieron en mayor medida en el brazo de la oritavancina que en el de la vancomicina incluyeron fundamentalmente infección e infestación. Hubo 40 casos (4%) frente a 31 (3%) respectivamente. Estos casos incluyeron cuatro pacientes en el brazo de la oritavancina que desarrollaron osteomielitis (en la revisión posterior se propuso que podía ser por la falta de eficacia de la oritavancina en osteomielitis o por fallo de diagnóstico de os-

Tabla 4. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Oritravancina Vial 400 mg E/3	Vancomicina Viales 1 g o 500 mg	Linezolid Bolsas perfusión 600 mg (2 mg/ml), comprimidos 600 mg. Granulado para suspensión oral	Tedizolid Viales 200 mg. Comprimidos 200 mg E/6	Tigeciclina Viales 50 mg	Teicoplanina Viales 200 mg o 400 mg	Daptomicina Viales 350 mg o 500 mg	Dalbavancina Vial 500 mg	Ceftarolina Vial 600 mg
Precio unitario (PVL+IVA) ^a	973,5 €	5,7 € (1 g)	59,6 €(vial) 35,8 € (compr.)	198,7 € (vial o com- primido)	46 €	10,75 € (200mg) 21,5 € (400mg)	79,6 € (350 mg) 100 € (500 mg)	483,6 €	55,5 €
Posología	1200 mg admini- strados como una dosis única mediante perfu- sión intravenosa	1 g cada 12 horas IV	600 mg cada 12 h tanto vía oral como IV	200 mg cada 24 h	dosis inicial de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas	400 mg IV/ IM (6 mg/kg) /12 h durante 3 dosis y poste- riormente cada 24h	IPBc sin bacteriemia por S. aureus concu- rrente: 4 mg/kg c/24 horas durante 7-14 días, o hasta la desapa- rición de la infección. IPBc con bacteriemia por S. aureus concu- rrente: 6 mg/kg c/24h	1000 mg IV la primera semana en dosis única y 500 mg IV la segunda*	600 mg IV cada 12 h durante 5-14 días
Coste día	2.920,5 €	11,5 €	71,6 € (IV) 71,6 € (oral)	198,7 €	92 €	21,5 €	100 €	103,63 €	111 €
Coste tratamiento completo	2.920,5 €	114,5 € (10 días)	859,2 € (IV) 859,2 € (oral) (12 días ^b)	1.192 € (6 días ^b)	874 € (9,5 días ^b)	215 € (10 días)	1000 € (10 días ^b)	1450,8 €	1054,5 € (9,5 días)
Nº adm.	1 adm.	20 adm.	24 adm.	6 adm.	19 adm.	12 adm.	10 adm.	2 adm.	19 adm.
Costes directos asociados ^c	€ por adm. ^d	€ por adm. ^d	€ por adm. ^d	€ por adm. ^d	€ por adm. ^d	€ por adm. ^d	€ por adm. ^d	€ por adm. ^d	€ por adm. ^d
	17,41 €	348,14 €	417,84 € (IV) 859,2 € (oral)	104,46 €	330,79 €	208,92 €	174,1 €	34,82 €	330,79 €
Coste global ^f	2.937,91 €	537,34 €	1.277,04 € (IV) 859,2 € (oral)	1.296,46 €	1.204,79 €	498,62 €	1.174,1 €	1.485,62 €	1.385,29 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia ^{g,h}	REF.	-2.400,57 €	-1.660,87 € (IV) -2.078,71 € (oral)	-1.641,45 €	-1.733,12 €	-2.439,29 €	-1.763,81 €	-1.452,29 €	-1.552,62 €

^aSe ha tomado como precio para ortitavancina el precio del tratamiento en EEUU (1 vial= 1035\$, = 973,5€)

^bDosis estimada de daptomicina para un paciente de 70-80 kg (6 mg/kg).

^cCostes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

^dCoste de la administración de las dosis IV señalados (de acuerdo con las tasas públicas de la Comunidad Valenciana, DOCV 5166 de 30.12.2005 actualizado a 24-5-2013, a las que se ha aplicado una tasa de descuento del 3% anual para su actualización a 2016 = 24,9 € por determinación).

^eAFC = análisis farmacocóctico. Coste de la monitorización de niveles plasmáticos (de acuerdo con las tasas públicas de la Comunidad Valenciana, DOCV 5166 de 30.12.2005 actualizado a 24-5-2013, a las que se ha aplicado una tasa de descuento del 3% anual para su actualización a 2016 = 24,9 € por determinación).

^fSuma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados.

^gDiferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

^hNo se ha considerado el coste de la hospitalización porque se asume equivalente para todos los tratamientos.

ⁱSe considera la duración del tratamiento de 14 días a efectos del coste por día.

^UUn reciente ensayo (Dunne MW et al. Clin Infect Dis. [2015]doi: 10.1093/cid/civ982First published online: November 26, 2015) ha demostrado la no inferioridad entre la pauta habitual de dalbavancina (1000 mg IV + 500 mg IV a la semana siguiente) y la dosis única de 1500 mg. Dado que esta última pauta no se encuentra recogida en ficha técnica no se ha tenido en consideración en la tabla, pero la diferencia de costes se vería reducida en una administración, es decir, 17,41 € menos.

PVL: Precio venta laboratorio; IM: intramuscular; IV: intravenoso; IPBc: Infecciones complicadas de piel y partes blandas; adm: administraciones.

teomiellitis al *screening*). Los casos de abscesos subcutáneos eran ligeramente más altos en el brazo de la oritavancina, lo que representa fallo de eficacia ya que la infección se produjo en el sitio de la infección índice. Los casos de celulitis estaban equilibrados en ambos brazos, lo que podría significar falta de eficacia, falta de incisión y drenaje oportunos para el control de la infección o infección recurrente debido a comorbilidades subyacentes.

Para los sujetos aleatorizados a cualquiera de los brazos la incidencia más alta de reacciones adversas relacionadas con la medicación (RARM) que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron las Infecciones e infestaciones (1,6% frente a 1,9% respectivamente). Veintiún pacientes (2,2%) en el brazo de la oritavancina y 19 (1,9%) en el brazo de la vancomicina tuvieron un evento adverso (EA) grave que condujo a la interrupción del tratamiento. Los RARM más comunes tanto en los brazos de la oritavancina como de la vancomicina fueron náuseas (17,7% y 18,3%), cefalea (12,6% y 11,7%), vómitos (8,2% y 8,2%), diarrea (6,6% y 5,7%), celulitis (6,8% y 5,7%), estreñimiento (6% y 6,7%), y la extravasación en el sitio de infusión (6% y 5,9%). La incidencia en la elevación de ALT y AST, celulitis, abscesos, abscesos subcutáneos, la integridad física de abscesos e infección en las infecciones e infestación, taquicardia y migraja fueron algo mayores en los pacientes tratados con oritavancina. Hubo 24 sujetos (4,4%) en el brazo de la oritavancina y 11 sujetos (1,9%) en el de la vancomicina en el conjunto de los ensayos SOLO (SOLO pool) con el evento adverso de taquicardia. No se pueden sacar conclusiones específicas de este análisis. Hubo 27 (2,8%) y 16 (1,6%) pacientes con ALT elevada en el brazo de oritavancina y vancomicina respectivamente. Hubo 18 (1,8%) y 16 (1,6%) pacientes con AST elevada en el brazo de oritavancina y vancomicina respectivamente. Aunque la historia de hepatitis o enfermedad hepática (9 sujetos) o el uso de drogas intravenosas (12 sujetos) podrían tener predisposición a los sujetos a la elevación de las transaminasas, hubo sujetos sin tales antecedentes en la historia en los que se produjeron anomalías en las pruebas de función hepática. Los casos no parecen ser el resultado de sepsis grave o shock séptico. Ninguno de los sujetos cumplió los criterios de la ley de Hy²⁵. Hubo ligeramente mayor incidencia de graves RARM en los sujetos diabéticos 23/138 (16,7%) en el brazo oritavancina versus 18/141 (12,8%) en el brazo de la vancomicina. Sin embargo, el número total de sujetos con más de un RARM fue similar en ambos grupos. En los sujetos con aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min, 12/70 en el brazo de la oritavancina frente a 3/54 en el brazo de vancomicina, presentaron un efecto adverso grave.

En el conjunto de pacientes de los estudios SOLO I y II murieron cinco pacientes (dos en el brazo de la oritavancina y tres en el de la vancomicina). Hubo 5/302 (1,7%) muertes en el estudio SIMPLIFI (tres en el brazo de la oritavancina dosis diaria, dos en el brazo de dosis infrecuente y ninguna en el brazo de dosis única). Ninguna de las muertes parecía estar relacionada con el medicamento en investigación.

La oritavancina no requiere ajustes en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada y no se ha investigado en pacientes pediátricos.

3. Área económica

Se dispone de cuatro estudios farmacoeconómicos publicados. De estos, tres son estudios de impacto presupuestario y uno un estudio de minimización de costes.

El estudio de Wu²⁶ analizó un modelo teórico sobre el impacto económico que supondría la inclusión de oritavancina en un hospital de EE. UU. para el tratamiento de la IPTB. Diseñaron un modelo analítico de decisión basado en las actuales guías de práctica clínica, limitando el uso de la oritavancina a pacientes con IPTB moderada-grave (Clase II y III de Eron) con riesgo de SARM. El modelo simula una cohorte de 1.000 pacientes con IPTB. El caso base refleja la media de uso nacional de antibióticos activos frente a SARM (vancomicina 92%, linezolid 2%, daptomicina 6%, oritavancina 0%). En el caso supuesto, se asume que la oritavancina será usada en el 25,75% de los pacientes (5% en pacientes ingresados, 15% en urgencias/ambulatorio y 80% en unidades de observación), desplazando a la vancomicina pero no al resto de antibióticos. Como resultado de ese cambio, menos pacientes fueron tratados ingresados y se incrementó el uso de las unidades de observación. Se tuvieron en cuenta costes directos: medicación, administración, monitorización, estancia y otros. De acuerdo con este modelo, el ahorro sería de 2.752 dólares por paciente. La mayoría del ahorro provendría de la reducción en el número de hospitalizaciones y la utilización en unidades de observación, más baratas que las unidades de hospitalización convencionales.

El estudio de Jensen²⁷ analizó un modelo teórico sobre el impacto económico que supondría la inclusión de la oritavancina en un hospital de EE. UU. para el tratamiento de la IPTB idéntico al estudio anterior⁴³, pero valoró dos supuestos: hospital con servicios ambulatorios y sin ellos. Como resultado, el uso de la oritavancina en el 26% de los pacientes, en lugar de vancomicina supondría un ahorro total del 13% desde la perspectiva hospitalaria o aproximadamente 1.235 dólares por paciente. En el modelo de impacto económico en un hospital sin servicios ambulatorios, el empleo de oritavancina en el 26% de los pacientes también supondría ahorro, aunque menor (un 9% o aproximadamente 634 dólares por paciente).

Otro estudio de Wu²⁸ repitió el modelo de los dos estudios anteriores, pero aplicado a un hospital del Reino Unido. En este caso se asume que la oritavancina será usada en el 3,6% de los pacientes y se concluyó que su uso supondría un ahorro total del 0,63% desde la perspectiva hospitalaria o 29,23 libras por paciente.

El estudio de Lodise²⁹ desarrolló un modelo de minimización de costes para comparar los costes de los pacientes en tratamiento con vancomicina ingresados frente a los de oritavancina administrada en régimen ambulatorio en pacientes con IPTB con pocas o ninguna comorbilidad (índice de comorbilidad de Charlson [CCI] 0 o 1). Los costes asociados al uso de la oritavancina en urgencias (3.409,46 dólares) y en la unidad de observación (4.220,27 dólares) eran inferiores a los de la vancomicina en los pacientes ingresados (5.972,73-9.885,33 dólares). Cambiar un paciente ingresado con vancomicina a paciente ambulatorio con oritavancina podría ahorrar 1.752,46-6.475,87 dólares dependiendo del CCI, presencia de síntomas sistémicos y del uso de la unidad de observación. Si todos los pacientes ingresados con vancomicina fueran tratados con oritavancina en urgencias, los ahorros por paciente podrían ser de 3.102,43 dólares. Asumiendo que algunos pacientes pueden ser admitidos en el hospital después del tratamiento con oritavancina en urgencias, se espera que el ahorro de oritavancina en la unidad de observación comparado con el tratamiento ingresado con vancomicina sea de 2.291,62 dólares.

Las limitaciones de estos estudios residen fundamentalmente en: a) la dificultad de extrapolar datos de modelos basados en datos de EE. UU. a nuestro país e incluso a Europa; b) la menor prevalencia de SARM en Europa; c) el menor impacto de los costes de hospitalización y administración de fármacos en España que en otros países; y d) la arriesgada asunción de que todos los pacientes tratados con oritavancina pueden serlo en el medio ambulatorio y los tratados con las alternativas (vancomicina, linezolid, teicoplanina, etc.) deben ser hospitalizados.

Se ha realizado una comparación propia de costes del tratamiento evaluado frente a las alternativas disponibles actualmente en España (Tabla 4). Dado que se trata de tratamientos equivalentes, no procede el análisis de coste-eficacia incremental y habría que ir a un análisis de minimización de costes, considerando a la oritavancina una alternativa terapéutica al resto de fármacos considerados para la indicación estudiada.

Con fecha 1 de septiembre de 2016, la oritavancina no se encontraba aprobado por la AEMPS, por lo que se ha utilizado para la evaluación económica el precio en EE. UU.: 1 vial 400 mg = 1.035 dólares = 973,5 euros.

Para la estimación del impacto económico global a nivel estatal, no se dispone de datos acerca de la prevalencia de la IPPB en España. Se sabe que en EE. UU. se producen 500 episodios por 10.000 personas y por año³⁰. De acuerdo con el censo del Instituto Nacional de Estadística correspondiente al mes de enero de 2015, en España había 46.449.565 habitantes, lo que arrojaría, aplicando la prevalencia americana, una cifra de 2.322.478 episodios por año. Si tomamos el porcentaje de pacientes que necesitaron ser ingresados para tratamiento del EC SOLO I (19%)²², tendríamos 441.270 pacientes. Para una tasa de introducción de oritavancina del 2,5% anual (11.032 pacientes), el primer año tendríamos unos costes de 32.411.023 €.

Discusión

La oritavancina es un derivado semisintético del antibiótico glucopéptido cloroeremomicina que ha sido aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de IPTB causada por bacterias Gram-positivas susceptibles. Este nuevo antibiótico lipoglicopéptido de segunda generación, tiene actividad contra un amplio espectro de bacterias Gram-positivas, incluyendo SAMR. Su mecanismo de acción mediante tres mecanismos diferentes le hace, al menos teóricamente, especialmente inmune a las resistencias

microbianas. Sin embargo, los datos *in vitro* indican que muy pocos *Staphylococcus* con susceptibilidad intermedia o resistentes a glicopéptidos serían tratables con oritavancina y que no hay datos clínicos de uso de oritavancina cuando la CMI > 1 mg/l. Parece improbable que pueda ser utilizada para tratar *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina o *Staphylococcus aureus* con resistencia a vancomicina y hay muy pocos datos para concluir su utilidad en hetero-VISA. La oritavancina todavía presenta datos limitados en cuanto al desarrollo de resistencias, pero se observó resistencia *in vitro* en aislados de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina. No se conoce ninguna resistencia cruzada entre la oritavancina y las clases de antibióticos no glucopéptidos y presenta una actividad *in vitro* reducida frente a ciertos organismos Gram-positivos de los géneros *Lactobacillus*, *Leuconostoc* y *Pediococcus* que son intrínsecamente resistentes a los glucopéptidos¹⁷.

Desde un punto de vista clínico, la oritavancina en dosis única ha demostrado su no inferioridad en estudios controlados frente a la vancomicina en infección de piel y partes blandas, con un perfil de seguridad similar al del comparador. Por su menor desarrollo, existe una experiencia limitada en los ensayos clínicos en pacientes con bacteriemia, enfermedad vascular periférica, inmunodeprimidos, mayores de 65 años y en infecciones debidas a *S. pyogenes*. No se ha establecido su seguridad en mujeres embarazadas ni en población pediátrica.

La oritavancina se incorpora a un grupo terapéutico ya bien provisto y en el que es difícil encontrar lagunas. Su ventaja potencial frente a otras alternativas terapéuticas disponibles se basaría en su administración única y en la no necesidad de monitorización de niveles plasmáticos, lo que al menos en teoría hace posible que pudiera administrarse de manera ambulatoria, reduciendo costes directos del tratamiento, disminuyendo la duración de la estancia hospitalaria y, de manera indirecta, minimizando el riesgo de complicaciones nosocomiales. Con respecto a las posibilidades alternativas de tratamiento por vía oral (linezolid, tedizolid), eliminaría la posibilidad de falta de adherencia al tratamiento.

Sin embargo, su mayor duración de acción podría llegar a ser un problema de seguridad en casos de reacciones de intolerancia o hipersensibilidad. La larga semivida de eliminación también plantea preocupaciones sobre la aparición de resistencias, particularmente cuando la concentración del fármaco cae por debajo de la CMI para el patógeno causante. Por otro lado, se espera que los múltiples mecanismos de acción de la oritavancina protejan contra el desarrollo de la resistencia durante el tratamiento.

Finalmente, dada su prolongada vida media debe anticiparse el empleo "fuera de indicación" en situaciones específicas como, por ejemplo, completar el tratamiento de osteomielitis y otras infecciones osteoarticulares.

En cuanto a la evaluación económica, aunque carecemos por el momento de precio oficial de la oritavancina en España, si lo conocemos en EE. UU. (973,5 dólares). Se trata de un coste en general mucho más elevado que el del resto de antibióticos con los que se compara (vancomicina, linezolid, teicoplanina, tedizolid, etc.) y de los que saca ventaja por su dosis única. Este aspecto podría propiciar una mayor eficiencia en determinados escenarios (tratamiento ambulatorio con oritavancina frente a tratamiento hospitalario con las alternativas) pero hasta el momento no hay estudios convincentes ni suficientemente detallados en este sentido. Por otra parte, ciertos fármacos alternativos (linezolid, tedizolid o teicoplanina) pueden permitir también el tratamiento ambulatorio (oral o IM) a partir de cierto momento del proceso clínico, lo que reduciría las ventajas de oritavancina y agrandaría aún más las diferencias de coste.

Posicionamiento terapéutico y condiciones de uso

Dado que en las indicaciones evaluadas el medicamento es de una eficacia y seguridad comparables a las alternativas existentes, y que su perfil de eficiencia no aporta mejoras en la relación coste-efectividad, el posicionamiento propuesto es el de considerarlo Categoría D-1. Se incluye en la Guía Farmacoterapéutica con recomendaciones específicas: tratamiento de la infección por enterococo resistente a vancomicina en pacientes adultos cuando esté contraindicado el uso de linezolid o tedizolid.

Financiación

Sin financiación

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al Dr. Javier Cobo Reinoso, del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) y miembro de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), sus valiosas aportaciones, que han contribuido a la mejora del documento.

Conflicto de intereses

Los autores firmantes de la revisión declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. FDA Guideline ABSSSI 2013 [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071185.pdf>
2. EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf
3. EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf
4. Cardona AF, Wilson SE. Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;61(Supl. 2): S69-78.
5. Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, Haque N, Moore C, Reyes K, et al. Trends in US Hospital Admissions for Skin and Soft Tissue Infections. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1516-8.
6. Lima ALLM. Parte II - Infecciones de tejidos blandos: Epidemiología y clasificación. *Rev Panam Infectol.* 2013;15(Supl. 1):S39-41 [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.revistaapi.com/artigo/epidemiologia-y-clasificacion/>
7. Llopis F, González-Castillo J, Julián-Jiménez A, Ferré C, Gamazo-Río JJ, Martínez M, et al. Review of 1.250 episodes of skin and soft tissue infections attended at 49 hospital emergency departments. *Rev Esp Quimioter Publ Of Soc Esp Quimioter.* 2014;27(2):115-21.
8. Montejo Baranda M, Oñate Adrián J, Basterretxea Ozamiz A. Organización y tratamiento de la infección de piel y partes blandas. *Protocolos de actuación* 2013. Hospital de Cruces [Osakidetza] [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: [http://www.hospitalcruces.com/documentos/protocolosHospitalarios/Infecci%C3%B3n%20PielPartesBlandas_mayo_2013\(1\).pdf](http://www.hospitalcruces.com/documentos/protocolosHospitalarios/Infecci%C3%B3n%20PielPartesBlandas_mayo_2013(1).pdf)
9. Sartelli M, Malangoni MA, May AK, Viale P, Kao LS, Catena F, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2014;18(9):57.
10. Porras Leal I, Sáenz Gutiérrez A, Calderón Jiménez P, Gijón Rodríguez J. Protocolos SEMI infección de piel y partes blandas capítulo 5, 2009 [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-5_5.pdf
11. Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F, et al. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;19(9):E377-85.
12. Salgado Ordóñez F, Arroyo Nieto A, Lozano Serrano AB, Hidalgo Conde A, Verdugo Carballada J. Infecciones de piel y partes blandas. *Med Clínica.* 2009;133(14):552-64.
13. Currie CJ, Berni E, Jenkins-Jones S, Poole CD, Ouwens M, Driessen S, et al. Antibiotic treatment failure in four common infections in UK primary care 1991-2012: longitudinal analysis. *BMJ.* 2014; 23;349:g5493.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. [Consultado 2015]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>

15. European Medicines Agency. Orbactiv®. Assessment report. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003785/WC500186347.pdf
16. FDA Center For Drug Evaluation And Research- Clinical Review Orbactiv (NDA 206334). [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206334Orig1s000MedR.pdf
17. European Medicines Agency. Orbactiv®. Summary of product characteristics [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003785/WC500186343.pdf
18. Zhanel GG, Schweizer F, Karlowsky JA. Oritavancin: Mechanism of Action. *Clin Infect Dis*. 2012; 15;54(Supl. 3):S214-9.
19. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, *et al*. Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.); 2013. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf
20. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. [Internet]. SEFH. Madrid; 2016 [Consultado 20/03/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf
21. Dunbar LM, Milata J, McClure T, Wasilewski MM, SIMPLIFI Study Team. Comparison of the efficacy and safety of oritavancin front-loaded dosing regimens to daily dosing: an analysis of the SIMPLIFI trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3476-84.
22. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, *et al*. Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2180-90.
23. Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, *et al*. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;60(2):254-62.
24. Thom H, Thompson JC, Scott DA, Halfpenny N, Sulham K, Corey GR. Comparative efficacy of antibiotics for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1539-51.
25. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(6):521-8.
26. C. Wu KJF. A US Hospital Economic Impact Model for Oritavancin In ABSSSI Patients With Risk of MRSA Infections. *Value Health*. 2014;17(7):A605.
27. Jensen IS, Lodise TP, Fan W, Wu C, Cyr PL, Nicolau DP, *et al*. Use of Oritavancin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections Patients Receiving Intravenous Antibiotics: A US Hospital Budget Impact Analysis. *Clin Drug Investig*. 2016;36(2):157-68.
28. Wu C, Jensen IS, Cyr PL, Fan W, Mitchell M, Sulham K, *et al*. Use of Oritavancin for the Treatment of Skin and soft Tissue Infections: A Uk Hospital Budget Impact Analysis. *Value Health*. 2015;18(3):A233.
29. Lodise TP, Fan W, Sulham KA. Economic Impact of Oritavancin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections in the Emergency Department or Observation Setting: Cost Savings Associated with Avoidable Hospitalizations. *Clin Ther*. [Internet]. [Consultado 13/01/2016]. Disponible en: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149291815012989/abstract>
30. Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis*. 2013;30(13):252.

How to cite this article:

- García-Robles AA, López Briz E, Fraga Fuentes MD, Asensi Díez R,
- Sierra Sánchez JF. Review of oritavancin for the treatment of acute
- bacterial skin and skin structure infections. *Farm Hosp.* 2018;42(2):73-81.



REVIEWS

Bilingual edition english/spanish

Review of oritavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections

Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos

Ana Alejandra García-Robles¹, Eduardo López Briz¹, María Dolores Fraga Fuentes², Rocío Asensi Díez³, Jesús Francisco Sierra Sánchez⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. Spain. ²Servicio de Farmacia, Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real. Spain. ³Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. Spain. ⁴Servicio de Farmacia, UGC Farmacia, AGS Norte de Cádiz, Cádiz. Spain.

^{*}Este artículo es un resumen del informe de evaluación de la oritavancina realizado por GENESIS-SEFH (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), que puede obtenerse de forma completa desde la página web de GENESIS (<http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>). Esta evaluación se ha realizado con la ayuda de la aplicación MADRE 4.0^{*}.

Author of correspondence

Ana Alejandra García-Robles
Avda. Fernando Abril Martorell, 106.
46026 Valencia. España.

Correo electrónico:
garcia_anarob@gva.es

• Recibido el 12 de abril de 2017;
• aceptado el 28 de agosto de 2017.
• DOI: 10.7399/fh.10807

Abstract

Objective: To assess critically oritavancin, a second-generation lipoglycopeptide, for the treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections caused by susceptible Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Method: An evaluation report of oritavancin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections was carried out according to the methodology of the Group for drug evaluation, standardization and research in drug selection of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)¹, with the MADRE 4.0 program. A search was made in PubMed, in the web www.clinicaltrials.gov, Embase, PubMed and UptoDate. The European Medication Agency and Food and Drug Administration evaluation reports were also used.

Results: Single-dose oritavancin demonstrated its non-inferiority efficacy versus vancomycin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, with a similar safety profile. Its potential advantage over other therapeutic alternatives lies in its administration in single dose and in its no need for plasma levels monitoring, which would allow its administration on an outpatient basis. Regarding to the other alternative possibilities of oral (linezolid, tedizolid) or IM (teicoplanin) treatment, oritavancin would improve the adherence to the treatment.

Although oritavancin could be more efficient in certain scenarios (outpatient treatment versus inpatient treatment with alternatives), there are no convincing studies in this regard so far. On the other hand, alternative drugs above-mentioned, can also allow outpatient treatment, reducing advantages of oritavancin and further increasing cost differences. Therefore, given that the efficacy is similar to the alternatives, a cost minimization analysis could be considered.

Resumen

Objetivo: Evaluar críticamente la oritavancina, lipoglicopéptido de segunda generación, para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y tejidos blandos causada por bacterias Gram-positivas susceptibles, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a metilina.

Método: Se realizó un informe de evaluación según la metodología del Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, con el programa MADRE 4.0. Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed, en www.clinicaltrials.gov, Embase y UptoDate. También se utilizaron informes publicados de agencias de evaluación.

Resultados: La oritavancina en dosis única demostró no ser inferior a la vancomicina en Infección bacteriana aguda de la piel y tejidos blandos, con un perfil de seguridad similar. Sus ventajas potenciales frente a otras alternativas terapéuticas radicarían en su administración en dosis única y en la no necesidad de monitorización de los niveles plasmáticos (lo que posibilitaría su administración ambulatoria), y en la mejora de la adherencia. Aunque podría ser eficiente en determinados escenarios (tratamiento ambulatorio frente al hospitalario con las alternativas), no hay estudios convincentes en este sentido. Por otra parte, los fármacos alternativos por vía oral (linezolid, tedizolid) o IM (teicoplanina) pueden permitir también el tratamiento ambulatorio, reduciendo las ventajas de la oritavancina y agrandando las diferencias de coste. Dado que su eficacia es similar a las alternativas, cabría considerar un análisis de minimización de costes.

KEY WORDS

Oritavancin; Bacterial skin diseases; Glycopeptides; Acute bacterial skin and skin structure infections; Resistance; Adherence.

PALABRAS CLAVE

Oritavancina; Infecciones cutáneas; Glicopéptidos; Infecciones de piel y tejidos blandos; Resistencia; Adherencia.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Conclusions: Oritavancin is comparable in terms of efficacy and safety to the existing alternatives in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, without improvements in the cost-effectiveness ratio, because of the proposed positioning is to consider it for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infection in adult patients when the use of linezolid or tedizolid is contraindicated.

Introduction

The current concept of acute bacterial skin and soft tissue infections (SSTIs) includes, according to the *Food and Drug Administration* (FDA)¹ all those infections with a minimum lesion surface area of approximately 75 cm² which are included in one of the following categories: cellulitis/erysipelas, wound infection, and major cutaneous abscess. The European Medication Agency (EMA)^{2,3} also recommends, for the assessment of infection severity, the presence of signs or symptoms associated with an acute course of the infectious process.

Given the variable presentation of SSTIs and the frequency of recurrent episodes, it is complicated to estimate their incidence and prevalence. Different studies have been conducted in U.S.A. which show an increase during the past years⁴⁻⁶. In Spain, SSTIs share with gastrointestinal infections the fourth position within infections; while in a selected population, such as the elderly, they might even be the second cause of infection. According to series, SSTIs represent between 0.66% and 2.5% of the total infections⁷.

SSTI treatment requires a multidisciplinary approach which includes antibiotic treatment, and surgery in those cases necessary. Antimicrobial treatment, very heterogeneous and usually empirical^{8,9}, will be conditioned by the microorganisms that colonize the skin in the affected area, the place where the infection has been acquired (hospital or community), its clinical presentation, risk factors, previous administration of antibiotics, and the local epidemiology of resistance to antimicrobial agents¹⁰.

Although there is no overall consensus about the empirical therapy for this type of infection, it seems to be acknowledged that beta-lactams are one of the most adequate treatments, in those cases where there is no suspected involvement by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)^{11,12}. When it is suspected that the infection can be caused by MRSA, or there is evidence of this, the recommendation is to use any of the antimicrobial agents that have activity against this microorganism. There are publications highlighting the high rate of failures in first-line antibiotic therapies¹³.

Glycopeptides, such as vancomycin and teicoplanin, have been until recently the basis for the treatment of severe MRSA infections. However, the concern about the efficacy and gradual development of resistance (MRSA strains reach 22.1% in our country, above the European mean of 17.4%¹⁴) has led to focusing on the development of new active agents against Gram-positive bacteria. The agents approved for SSTI treatment are: linezolid, tedizolid, daptomycin and tigecycline.

Oritavancin has not been authorized by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) at the time of preparing this report; but it has been approved by the EMA¹⁵ and by the FDA¹⁶ for the treatment of SSTIs in adults. Its mechanism of action is triple: on one hand, it causes the inhibition of the transglycosylation and transpeptidation stage of cell wall biosynthesis, and also causes a rupture in the integrity of the bacterial membrane^{17,18}. This turns it active against organisms sensitive and resistant to vancomycin, as well as having a fast bactericidal activity, concentration-dependent, against Gram-positive bacteria in active growth, stationary stage, and during biofilm formation¹⁸.

The GENESIS Group (Group for drug evaluation, standardization and research in drug selection) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH), has a program called MADRE, available for the preparation of reports on medication evaluation that must be submitted to the Pharmacy Committees in order to make decisions about the positioning of medications in treatment and their selection for the therapeutic approach of patients.

This MADRE program contains sections about the basic cornerstones recommended to make these decisions about medication positioning: efficacy, safety and efficiency. This last section includes costs, economic evaluation, and budgetary impact.

The objective of this paper is, therefore, a critical evaluation of oritavancin according to the methodology of this work group.

Conclusiones: La oritavancina es de una eficacia y seguridad comparables a las alternativas existentes en Infección bacteriana aguda de la piel y tejidos blandos y no mejora la relación coste-efectividad, por lo que el posicionamiento propuesto sería el tratamiento de la infección por enterococo resistente a vancomicina en pacientes adultos cuando esté contraindicado el uso de linezolid o tedizolid.

Methods

An exhaustive review of oritavancin in SSTI was conducted according to the MADRE 4.0 program of the GENESIS Group (Group for drug evaluation, standardization and research in drug selection) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)¹⁹.

According to this program, a search was conducted for efficacy and safety in the Clinical Queries tool of PubMed, with the following words: "oritavancin AND phase III" in the "narrow" field, and another search with "oritavancin AND trial", in the "narrow" field. A search was conducted in the www.clinicaltrials.gov website with the word "oritavancin".

The EPAR Report by the EMA (2015) and the CDER Report by the FDA (2014) were also used. In these, there is a description of 2 pivotal clinical trials on Phase III and a Phase II clinical trial (the CDER Report also mentions 2 pivotal clinical trials on Phase III that were described in the 2008 CDER Report).

A search was also conducted in PubMed and Embase with the descriptor "oritavancin", which was limited to "systematic reviews" OR "meta-analysis".

For the economic evaluation, a search was conducted in PubMed and Embase with the descriptors "oritavancin" and "economic". Data were analyzed according to the guidelines²⁰.

Results

On 16/12/15 there was a search in the Clinical Queries tool of PubMed, with the following words: "oritavancin AND phase III" in the "narrow" field, without any results. On 16/12/15, there was a search in the Clinical Queries tool of PubMed, with the following words: "oritavancin AND trial" in the "narrow" field, achieving 5 results: 4 clinical trials (2 Phase III, 1 Phase II, and 1 Phase I), and an opinion article.

On 15/12/15 there was a search in the www.clinicaltrials.gov website with the words "oritavancin", and 10 clinical trials were retrieved in adults (two in Phase III known as TMC-ORI-10-01 and TMC-ORI-10-02, one in Phase II called TAR-ORI-SD001, and seven in Phase I), as well as a clinical trial on paediatric population in the recruitment stage (Phase I).

There are four published pivotal clinical trials, and another clinical trial of interest. Out of the clinical trials found, two compared the drug evaluated vs. vancomycin + cefalexin, two with vancomycin, and one with oritavancin at different doses and frequencies.

There was also a search in PubMed and Embase with the descriptor "oritavancin", which was limited to "systematic reviews" OR "meta-analysis". Respectively, seven and 21 results were obtained, and after eliminating duplicates and articles that did not meet the criteria required, these were limited to one single network meta-analysis.

For economic evaluation, a search was conducted in PubMed and Embase with the descriptors "oritavancin" and "economic". Four articles were retrieved.

1. Efficacy

Three clinical trials have been analyzed in order to conduct the evaluation. Other articles have not been taken into account because they had been evaluated in a previous application for marketing (which the company decided to withdraw when the conclusion by the Committee for Medicinal Products for Human Use of the EMA was that there was not enough evidence for its use), because they had used patient populations with a less strict diagnosis of SSTI, or because they used doses and frequencies different from those currently studied.

In the EPAR Report by the EMA¹⁵ (2015) and the CDER¹⁶ Report by the FDA (2014), three clinical trials are mentioned:

- SIMPLIFI (TAR-ORI-SD001)²¹: A Phase II, multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority, parallel clinical trial, with active comparator, on patients with complicated skin and soft tissue infection, assumed

or confirmed to be caused by Gram-positive pathogens. In total, 311 patients were included, and 302 of them received the study medication: 100 patients in the arm with daily dose of oritavancin (control arm), 99 in the arm with 1,200 mg single dose, and 103 in the 800 mg arm (+ 400 mg optional). This is a dose-ranging clinical trial which compared 3 different doses of oritavancin. Its outcomes appear on table 1.

- SOLO I (TMC-ORI-10-01) AND SOLO II (TMC-ORI-10-02) CLINICAL TRIALS: These are pivotal studies with the same design, on Phase III, multicenter, double-blind, non-inferiority, randomized, comparing a single-dose of IV oritavancin 1,200 mg vs. vancomycin 1g or 15 mg/kg/12h during 7-10 days. The inclusion criteria were: patients \geq 18 year-old, with informed consent, diagnosed with SSTI on a minimum 75 cm² surface or knowledge that it had been caused by a Gram-positive pathogen, requiring at least 7 days of IV therapy. Some of the exclusion criteria were: previous systemic or topical treatment with agents active against Gram-positive pathogens 14 days before randomization, associated in-

fections with prosthetic devices, severe sepsis or refractory shock, known or suspected bacteremia at the time of screening, CD4 < 200 cells/ μ L in HIV patients, neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) < 500 cells/ μ L, contraindication for administering vancomycin, liver function tests \geq 3x upper limit of normal (ULN) or total bilirubin \geq 2x ULN; presence of hyperuricemia or gouty arthritis, or patients not willing to abstain from the chronic use of any medication with antipyretic properties.

The outcomes of both studies have been published by Corey *et al.* in two articles^{22,23} and are summarized in Tables 2 and 3, respectively.

Regarding the validity of clinical trials, the risk of bias has only been analyzed in the pivotal clinical trials, SOLO I and SOLO II, because SIMPLIFI is a dose escalation and determination study.

Besides, there is an indirect comparison available that has been published, where the combined "Test-of-Cure" (cure at 1-2 weeks after completing treatment) for the population clinically assessable included 14 treatments in 20 studies. Only the SOLO I and SOLO II studies were included in order

Table 1. TAR-ORI-SD001 (SIMPLIFI) trial outcomes²⁰

Variable evaluated in the study	Oritavancin 1,200 mg single-dose N= 99	Oritavancin 800 mg + 400 (if needed) N= 103	Oritavancin 200 mg/24h 7-10 days (Control arm) N= 100	Difference / ARR / HR (90% CI)	P	NNT (90% CI)
ITT Population	N=99	N=103	N=87			
Primary outcome - test-of-cure (cure or improvement vs. failure) in the ITT population at the first follow-up visit (at day 21-29)	72/88 (81.8%)	68/87 (78.2%)	63/87 (72.4%)	Ori 1,200 mg vs Ori 200 mg 8.7 (-1.7, 17.8)	DK	-
				Ori 800 mg vs Ori 200 mg 5.1 (-5.8, 14.6)	DK	-
Population: clinically evaluable	N =81	N =71	N =76			
Primary outcome - test-of-cure (cure or improvement vs. failure) in the clinically evaluable population at the first follow-up visit (at day 21-29)	66/81 (81.5%)	55/71 (77.5%)	55/76 (72.4%)	Ori 1,200 mg vs Ori 200 mg 8.6 (-2.5, 18.2)	DK	-
				Ori 800 mg vs Ori 200 mg 5.2 (-6.8, 15.4)	DK	-
Population: microbiological ITT	N =61	N =62	N =64			
Secondary outcome - test-of-cure (cure or improvement vs. failure) in the population with microbiological ITT at the first follow-up visit (at day 21-29)	49/61 (80.3%)	50/62 (80.6%)	44/64 (68.8%)	Ori 1,200 mg vs Ori 200 mg 10.1 (-2.7, 20.9)	DK	-
				Ori 800 mg vs Ori 200 mg 11.1 (-1.5, 21.7)	DK	-
Population: microbiologically evaluable	N =61	N =62	N =64			
Secondary outcome - test-of-cure (cure or improvement vs. failure) in the microbiologically evaluable population at the first follow-up visit (at day 21-29)	46/58 (79.3%)	39/48 (81.3%)	38/55 (69.1%)	Ori 1,200 mg vs Ori 200 mg 8.5 (-5.2, 20.0)	DK	-
				Ori 800 mg vs Ori 200 mg 11.0 (-2.9, 22.6)	DK	-

ITT: Intention to treat.

Table 2. SOLO I trial outcomes²¹

Variable evaluated in the study	Oritavancin N= 483	Vancomycin N= 485	Difference / ARR /HR (95% CI)	P	NNT (95% CI)
Population: ITT modified	N=475 (%)	N=479 (%)			
Primary outcome - Early clinical response at the evaluation visit (48-72h) (outcome formed by stop in the spread of infection or reduction in lesion size, lack of fever and no need for antibiotic reliever medication)	391/475 (82.3)	378/479 (78.9)	3.4 (-1.6 to 8.4)	0.184	-
Secondary outcome - Reduction in lesion area ≥ 20 %	413/475 (86.9)	397/479 (82.9)	4.1 (-0.5 to 8.6)	0.077	-
Secondary outcome - Evaluation of clinical cure by the researcher	378/475 (79.6)	383/479 (80.0)	-1.3 (-7.3 to 4.7)	1.105	-
Secondary outcome - Sustained clinical response	313/475 (65.9)	322/479 (67.2)	-1,3 (-7,3 to 4,7)	1.258	-
Population: clinically evaluable	N =394	N =397			
Primary outcome - Early clinical response at the evaluation visit (48-72h) (outcome formed by stop in the spread of infection or reduction in lesion size, lack of fever and no need for antibiotic reliever medication)	344/394 (87.3)	342/397 (86.1)	1.2 (-3.6 to 5.9)	0.633	-
Secondary outcome - Reduction in lesion area ≥ 20 %	362/394 (9.9)	370/397 (93.2)	-1.3 (-5.0 to 2.3)	1.347	-
Secondary outcome - Evaluation of clinical cure by the researcher	357/394 (90.6)	352/397 (88.7)	1.9 (-2.3 to 6.2)	0.388	-
Outcomes by subgroups					
Patients with MRSA infection in the ITT population with microbiological evaluation					
Primary outcome - Early clinical response at the evaluation visit (48-72h) (outcome formed by stop in the spread of infection or reduction in lesion size, lack of fever and no need for antibiotic reliever medication)	84/104 (80.8)	80/100 (80.0)	0.8 (-10.1 to 11.7)	0.894	-
Secondary outcome - Reduction in lesion area ≥ 20 %	94/104 (90.4)	84/100 (84.0)	6.4 (-2.8 to 15.5)	0.171	-
Secondary outcome - Evaluation of clinical cure by the researcher	86/104 (82.7)	83/100 (83.0)	-0.3 (-10.7 to 10.0)	1.040	-
Patients with MSSA infection in the ITT population with microbiological evaluation					
Primary outcome - Early clinical response at the evaluation visit (48-72h) (outcome formed by stop in the spread of infection or reduction in lesion size, lack of fever and no need for antibiotic reliever medication)	96/116 (82.8)	92/110 (83.6)	-0.9 (-10.6 to 8.9)	1.123	-
Secondary outcome - Reduction in lesion area ≥ 20 %	98/116 (8.5)	94/110 (85.5)	-1.0 (-10.3 to 8.3)	1.142	-
Secondary outcome - Evaluation of clinical cure by the researcher	89/116 (76.7)	88/110 (80.0)	-3.3 (-14.0 to 7.4)	1.325	-

ITT: Intention to treat; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

to evaluate the early clinical response in the clinically assessable population. The combined "Test-of-Cure" for the population by Intent to Treat according to FDA standards included five treatments in four studies; while for the clinically assessable population it included eight treatments in seven studies. The conclusions of this network meta-analysis were that oritavancin

1200 mg was considered equivalent to vancomycin. Indirect evidence also suggests that oritavancin 1200 mg has demonstrated equivalence with linezolid (OR 1.55; CrI 95% 0.91-2.57), teicoplanin (OR 0.72; CrI 95% 0.61-1.26), tedizolid (1.51; CrI 95% 0.82-2.73) and daptomycin (OR = 2.18; 95% CrI = 0.90-5.42)²⁴.

Table 3. SOLO II trial outcomes²²

Variable evaluated in the study	Oritavancin N= 509	Vancomycin N= 510	Difference / ARR /HR (95% CI)	P	NNT (95% CI)
Population: ITT modified	N=503 (%)	N=502 (%)			
Primary outcome - Early clinical response at the evaluation visit (48-72h) (outcome formed by stop in the spread of infection or reduction in lesion size, lack of fever and no need for antibiotic reliever medication)	403/503 (80.1)	416/502 (82.9)	-2.7 (-7.5 to 2.0)	1.326	-
Secondary outcome - Reduction in lesion area ≥ 20 %	432/503 (85.9)	428/502 (85.3)	0.6 (-3.7 to 5.0)	0.799	-
Secondary outcome - Evaluation of clinical cure by the researcher	416/503 (82.7)	404/502 (80.5)	2.2 (-2.6 to 7.0)	0.375	-
Secondary outcome - Sustained clinical response	374/503 (74.4)	370/502 (73.7)	-0.6 (-4.8 to 6.1)	1.145	-
Population: clinically evaluable	N =427	N =408			
Primary outcome - Early clinical response at the evaluation visit (48-72h) (outcome formed by stop in the spread of infection or reduction in lesion size, lack of fever and no need for antibiotic reliever medication)	357/427 (83.6)	358/408 (87.7)	-4.1 (-8.9 to 6)	1.023	-
Secondary outcome - Reduction in lesion area ≥ 20 %	378/427 (88.5)	364/408 (89.2)	-0.7 (-5.0 to 3.6)	1.205	-
Secondary outcome - Evaluation of clinical cure by the researcher	398/427 (93.2)	387/408 (94.9)	-1.6 (-4.9 to 1,6)	1.356	-
Outcomes by subgroups					
Patients with MRSA infection in the ITT population with microbiological evaluation					
Primary outcome - Early clinical response at the evaluation visit (48-72h) (outcome formed by stop in the spread of infection or reduction in lesion size, lack of fever and no need for antibiotic reliever medication)	82/100 (82)	82/101 (81.2)	0.8 (-9.9 to 11)	0.892	-
Secondary outcome - Reduction in lesion area ≥ 20 %	96/100 (96)	91/101 (90.1)	5.9 (-1.1 to 12.9)	0.098	-
Secondary outcome - Evaluation of clinical cure by the researcher	84/100 (84)	86/101 (85.1)	-1.1 (-11.1 to 8.8)	1.145	-
Patients with MSSA infection in the ITT population with microbiological evaluation					
Primary outcome - Early clinical response at the evaluation visit (48-72h) (outcome formed by stop in the spread of infection or reduction in lesion size, lack of fever and no need for antibiotic reliever medication)	126/150 (84)	137/157 (87.3)	-3.3 (-11.1 to 4.6)	1.361	-
Secondary outcome - Reduction in lesion area ≥ 20 %	131/150 (87.3)	135/157 (86.0)	1.3 (-6.3 to 8.9)	0.750	-
Secondary outcome - Evaluation of clinical cure by the researcher	130/150 (86.7)	136/157 (86.6)	0 (-7.6 to 7.7)	1	-

ITT: Intention to treat; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

2. Safety

Overall, oritavancin is a well-tolerated drug, with manageable toxicity. In studies conducted until its marketing, the most common adverse effects were nausea, headache and vomiting; and the most severe, cellulitis and osteomyelitis^{22,23}.

The safety database consisted of 3,017 patients treated with oritavancin, from 22 clinical trials, including four Phase III studies, four Phase II studies, and 14 Phase I studies. The adverse effects of interest in the SOLO trials that appeared to a higher extent in the oritavancin arm than in the

vancomycin arm included essentially infection and infestation. There were 40 cases (4%) vs. 31 (3%) respectively. These cases included 4 patients in the oritavancin arm who developed osteomyelitis (in the subsequent review, it was put forward that this could be due to the lack of efficacy of oritavancin in osteomyelitis, or failure to diagnose osteomyelitis at screening). There were a slightly higher number of cases of subcutaneous abscesses in the oritavancin arm, which represents a failure in efficacy, because the infection appeared in the site of the index infection. Cellulitis cases were balanced in both arms, which could indicate lack of efficacy, lack of the adequate

Table 4. Cost comparison between the treatment evaluated vs. other alternative options

Price per unit (Retail Price + VAT) ^a	Oritavancin 400 mg vial x 3	Vancomycin 1 g or 500 mg vials	Linezolid 600 mg infusion bags (2 mg/ml), 600 mg tablets. Powder for oral suspension	Tedizolid 200 mg vials. 200 mg tablets x 6	Tigecycline 50 mg vials.	Telcaprocin 200 mg or 400 mg vials	Daptomycin 350 mg or 500 mg vials	Dalbavancin 500 mg vial	Ceftaroline 600 mg vial
973.5 €		5.7 € (1 g)	59.6 € (vial) 35.8 € (tablet)	198.7 € (vial or tablet)	46 €	10.75 € (200 mg) 21.5 € (400 mg)	79.6 € (350 mg) 100 € (500 mg)	483.6 €	55.5 €
Cost per day	2,920.5 €	11.5 €	71.6 € (IV) 71.6 € (oral)	198.7 €	92 €	21.5 €	100 €	103.63 €	111 €
Complete treatment cost	2,920.5 €	114.5 € (10 days)	859.2 € (IV) 859.2 € (oral) (12 days ^b)	1,192 € (6 days ^b)	874 € (9.5 days ^b)	215 € (10 days)	1,000 € (10 days ^b)	1,450.8 €	1,054.5 € (9.5 days)
No. of adm.	1 adm.	20 adm.	24 adm.	6 adm.	19 adm.	12 adm.	10 adm.	2 adm.	19 adm.
Direct costs per adm. ^d	17.41 €	348.14 €	417.84 € (IV)	104.46 €	330.79 €	208.92 €	174.1 €	34.82 €	330.79 €
associated ^e	0	74.7 € (3 tests)	0	0	0	74.7 € (3 tests)	0	0	0
Global cost ^f	2,937.91 €	537.34 €	1,277.04 € (IV) 859.2 € (oral)	1,296.46 €	1,204.79 €	498.62 €	1,174.1 €	1,485.62 €	1,385.29 €
Incremental cost (Differential) regarding standard treatment ^{g,h}	SoC	-2,400.57 €	-1,660.87 € (IV) -2,078.71 € (oral)	-1,641.45 €	-1,733.12 €	-2,439.29 €	-1,763.81 €	-1,452.29 €	-1,552.62 €

^aThe price of Oritavancin in U.S.A. (1 vial = 1,033\$ = 973.5€) has been considered.

^bEstimated dose of daptomycin for a patient weight of 70-80 kilos (6 mg/Kg).

^cDirect costs associated: These are costs that we can consider besides the cost of the medication studied. For example, other additional medications required, monitoring and lab tests, screening tests (pharmacogenetics, biomarkers), infusion materials or management of complications. To be considered whenever relevant.

^dCost for the administration of the IV doses indicated (according to the public rates in the Community of Valencia, DOCV 5166 of 30.12.2005 updated at 24-5-2013, applying a 3% per year discount rate for its 2016 update.)
^ePKA = pharmacokinetic analysis. Cost for plasma level monitoring (according to the public rates in the Community of Valencia, DOCV 5166 of 30.12.2005 updated at 24-5-2013, applying a 3% per year discount rate for its 2016 = 24.9 € per test).

^fSum of the complete treatment cost + direct costs associated.

^gDifference of global cost regarding the drug evaluated.

^hThe cost of hospitalization has not been considered because it is assumed to be equivalent for all treatments.

ⁱA 14-day treatment duration is considered for the purpose of cost per day.

^jA recent clinical trial (Dunne MW *et al.* Clin Infect Dis. [2015]doi: 10.1093/cid/civ982) published online: November 26, 2015 has demonstrated non-inferiority between the usual dalbavancin regimen (1000 mg IV + 500 mg IV the following week) and the 1,500 mg single dose. Given that this latter dosing regimen is not collected in the product specifications, it has not been considered in the table, but the difference in costs would be reduced by one administration, that is to say, 17.41 € less.

IM: Intramuscular; IV: intravenous; adm: administrations; TSSC: Complicated skin and soft tissue infections.

incision and drainage for infection control, or recurring infection due to underlying comorbidities.

For those subjects randomized to any of the arms, the highest incidence of drug-related adverse reactions (DRAE) which led to treatment interruption was infections and infestations (1.6% vs. 1.9% respectively). Twenty-one (21) patients (2.2%) in the oritavancin arm and 19 (1.9%) in the vancomycin arm suffered a severe adverse event (AE) which led to treatment interruption. The most common DRAEs in both the oritavancin and the vancomycin arms were nausea (17.7% and 18.3%), headache (12.6% and 11.7%), vomiting (8.2% and 8.2%), diarrhoea (6.6% and 5.7%), cellulitis (6.8% and 5.7%), constipation (6% and 6.7%), and extravasation in the infusion site (6% and 5.9%). The incidence in ALT and AST elevation, cellulitis, abscesses, subcutaneous abscesses, physical integrity of abscesses, and infection on infections and infestation, tachycardia and myalgia, were slightly higher than in patients treated with oritavancin. There were 24 subjects (4.4%) in the oritavancin arm and 11 subjects (1.9%) in the vancomycin arm in the set of SOLO trials (SOLO pool) with the adverse event of tachycardia. No specific conclusions can be drawn from this analysis. There were 27 (2.8%) and 16 (1.6%) patients with elevated ALT in the oritavancin and vancomycin arms, respectively. There were 18 (1.8%) and 16 (1.6%) patients with elevated AST in the oritavancin and vancomycin arms, respectively. Even though the history of hepatitis or liver disease (9 subjects) or the use of intravenous drugs (12 subjects) could predispose subjects to transaminase elevation, there were subjects without this past history where anomalies appeared in their liver function tests. These cases don't seem to be the result of severe sepsis or septic shock. None of the subjects met Hy's Law criteria.²⁵ There was a slightly higher incidence of severe DRAEs in diabetic subjects, with 23/138 (16.7%) in the oritavancin arm versus 18/141 (12.8%) in the vancomycin arm. However, the total number of subjects with >1 DRAE was similar in both arms. In those subjects with creatinine clearance of 30-60ml/min, 12/70 in the oritavancin arm vs. 3/54 in the vancomycin arm presented one severe adverse effect.

Within the set of patients in the SOLO I and II trials, 5 patients died (2 in the oritavancin arm and 3 in the vancomycin arm). There were 5/302 (1.7%) deaths in the SIMPLIFI study (3 in the arm with oritavancin daily dose, 2 in the arm with infrequent dosing, and none in the single-dose arm). None of the deaths seemed to be related to the research medication.

Oritavancin does not require dose adjustment in patients with mild or moderate renal or liver impairment, and it has not been researched in paediatric patients.

3. Economic area

There are four published pharmacoeconomic studies available; of these, three are budgetary impact studies and one is a cost-minimization study.

- The study by Wu²⁶ analyzed a theoretical model on the economic impact represented by the inclusion of oritavancin in a U.S.A. hospital for SSTI treatment. An analytical decision making model was designed, based on current clinical practice guidelines, limiting the use of oritavancin to patients with moderate-severe SSTI (Eron Classes II and III) at risk of MRSA. The model simulated a cohort of 1,000 patients with SSTI. The base case shows the mean national use of antibiotics active against MRSA (vancomycin 92%, linezolid 2%, daptomycin 6%, oritavancin 0%). In the hypothetical case, it was assumed that oritavancin will be used for 25.75% of patients (5% in hospitalized patients, 15% in ER/outpatient unit, and 80% in observation units), replacing vancomycin but not the rest of antibiotics. As a result of this change, fewer patients were treated as hospitalized, and there was an increase in the use of observation units. Direct costs were taken into account: medication, administration, monitoring, hospital stay and others. According to this model, there would be savings of 2,752 \$ per patient; most of it would be caused by a reduction in the number of hospitalizations and the use of observation units, cheaper than traditional hospitalization units.
- The study by Jensen²⁷ analyzed a theoretical model on the economic impact represented by the inclusion of oritavancin in a U.S.A. hospital for SSTI treatment, identically to the previous study⁴³, but it evaluated two scenarios: hospital with outpatient services and without them. The results were that the use of oritavancin in 26% of patients instead of vancomycin

would represent total savings of 13% from the hospital perspective, or approximately 1,235 \$ per patient. In the model of economic impact on a hospital without outpatient services, the use of oritavancin in 26% of patients would also represent savings, though lower (9%, or approximately 634 \$ per patient).

- Another study by Wu²⁸ repeated the model of the two previous studies, but applied to a hospital in the United Kingdom. In this case, it was assumed that oritavancin would be used in 3.6% of patients; and the conclusion was that its use would represent total savings by 0.63% from the hospital perspective, or 29.23£ per patient.
- The study by Lodise²⁹ developed a cost-minimization model in order to compare the costs of patients on treatment with vancomycin while hospitalized vs. those with oritavancin administered as outpatient regimen, in patients with SSTI and few or no comorbidities (Charlson Comorbidity Index [CCI] 0 or 1). The costs associated with the use of oritavancin in the Emergency Unit (3,409.46 \$) and in the observation unit (4,220.27 \$) were lower to those for vancomycin in hospitalized patients (5,972.73-9,885.33 \$). To switch a hospitalized patient on vancomycin to outpatient treatment with oritavancin could save 1,752.46-6,475.87 \$ depending on the CCI, presence of systemic symptoms, and the use of the observation unit. If all patients hospitalized on vancomycin were treated with oritavancin at the Emergency Unit, savings per patient could be of 3,102.43 \$. Assuming that some patients could be admitted to hospital after receiving treatment with oritavancin in the Emergency Unit, it is expected that savings with oritavancin in the observation unit vs. treatment hospitalized with vancomycin will be 2,291.62 \$.

The limitations of these studies lie essentially in: a) the difficulty to extrapolate data from models based on U.S.A. data to our country, and even to Europe; b) the lower prevalence of MRSA in Europe; c) the lower impact in Spain of hospitalization and drug administration costs than in other countries; d) the risky assumption that all patients treated with oritavancin can be treated as outpatients, and those patients treated with alternative options (vancomycin, linezolid, teicoplanin, etc.) must be hospitalized.

We have conducted our own comparison of the cost of the treatment evaluated vs. those alternative options currently available in Spain (Table 4). Given that these are equivalent treatments, an incremental cost-efficacy analysis is not adequate, and a cost-minimization analysis should be conducted, considering oritavancin as a therapeutic alternative vs. the rest of drugs considered for the indication under study.

On September, 1st, 2016, oritavancin had not been yet approved by the AEMPS; therefore, its price in U.S.A. has been used for its economic evaluation: 1 vial 400 mg = 1,035 \$ = 973.5 €.

For the estimation of the overall economic impact at national level, there are no data available about the prevalence of SSTI in Spain. It is known that in U.S.A. there are 500 episodes per 10,000 persons and per year³⁰. According to the January, 2015 census by the National Statistics Institute, there were 46.449.565 inhabitants in Spain; applying the American prevalence, this would represent a figure of 2.322.478 episodes per year. If we take the proportion of patients who required hospitalization for treatment in the SOLO I trial (19%)²², we would have 441.270 patients. For an oritavancin introduction rate of 2.5% per year (11,032 patients), on the first year we would have costs of 32,411,023€.

Discussion

Oritavancin is a semi-synthetic derivative of chloroeremomycin, a glycopeptide antibiotic that has been approved by the FDA and the EMA for the treatment of SSTI caused by susceptible Gram-positive bacteria. This new 2nd generation lypoglycopeptide antibiotic has activity against a broad spectrum of Gram-positive bacteria, including MRSA. Its mechanism of action through three different mechanisms turns it particularly immune to microbial resistances, at least in theory. However, *in vitro* data indicate that very few *Staphylococci* that have intermediate susceptibility or are resistant to glycopeptides could be treated with oritavancin, and that there are no clinical data for the use of oritavancin when MIC > 1mg/l. It seems unlikely that it could be used to treat Intermediate Vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus* or Vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus*, and there are few conclusive data about its utility in hetero-VISA. Oritavancin still presents limited data regarding the development of resistance, but *in vitro* resistan-

ce has been observed in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. No cross-resistance is known between oritavancin and the non-glycopeptide antibiotic classes, and it presents reduced *in vitro* activity against certain Gram-positive organisms of the *Lactobacillus*, *Leuconostoc* and *Pediococcus* classes, which are intrinsically resistant to glycopeptides¹⁷.

From a clinical point of view, oritavancin as single-dose has demonstrated its non-inferiority in controlled studies vs. vancomycin in skin and soft tissue infection, with a safety profile similar to the comparator. Due to its lower development, there is limited experience in clinical trials with patients with bacteremia, peripheral vascular disease, those under immunosuppression, >65-year-old, and in infections caused by *S. pyogenes*. Its safety has not been established in pregnant women or the paediatric population.

Oritavancin is incorporated into a well-provided therapeutic class, where it is difficult to find any gaps. Its potential advantage over other treatment alternative options available would be based on its single administration and lack of monitoring required for plasma levels, which at least in theory makes its outpatient administration possible, reducing direct treatment costs, shortening the duration of hospital stay, and indirectly minimizing the risk of nosocomial complications. Regarding the alternative options for oral treatment (linezolid, tedizolid), it would eliminate the likelihood of lack of treatment compliance.

However, its longer duration of action could represent a safety problem in case of reactions due to lack of tolerability or hypersensitivity. The long elimination half-life also causes concern about the development of resistance, particularly when the drug concentration falls below the MIC for the pathogen causing the infection. On the other hand, it is expected that the multiple mechanisms of action of oritavancin will protect against the development of resistance during treatment.

Finally, given its prolonged half-life, its "off-label" use must be foreseen in specific situations such as, for example, completing the osteomyelitis treatment and other osteoarticular infections.

In terms of economic evaluation, even though so far there is no official price available for oritavancin in Spain, we know its price in U.S.A. (973.5 €). This cost is overall much higher than the one for the rest of antibio-

tics it is compared with (vancomycin, linezolid, teicoplanin, tedizolid, etc.), and it has the advantage over them of its single-dose. This aspect could lead to higher efficiency in specific scenarios (outpatient treatment with oritavancin vs. hospital treatment with the alternative options), but so far there are no compelling or sufficiently detailed studies in this sense. On the other hand, some alternative drugs (linezolid, tedizolid or teicoplanin) can also allow outpatient treatment (oral or IM), at some point in the clinical process; this would reduce the advantages of oritavancin and would increase even more the differences in cost.

Therapeutic positioning and conditions of use

Given that, in the indications evaluated, the medication shows efficacy and safety comparable to the alternative options available, and its efficiency profile does not offer improvements in the cost-effectiveness ratio, the proposed positioning is to consider it within the Category D-1: Included in the Formulary with specific recommendations: treatment of infection by vancomycin-resistant enterococcus in adult patients, when there is contraindication to the use of linezolid or tedizolid.

Funding

No funding

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Javier Cobo Reinoso, of the Infectious Diseases Service of the Hospital Ramón y Cajal (Madrid, Spain) and member of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), for his valuable contributions, which have contributed to the improvement of the document.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Bibliography

1. FDA Guideline ABSSSI 2013 [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071185.pdf>
2. EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf
3. EMA Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf
4. Cardona AF, Wilson SE. Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;61(Supl. 2): S69–78.
5. Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, Haque N, Moore C, Reyes K, et al. Trends in US Hospital Admissions for Skin and Soft Tissue Infections. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1516–8.
6. Lima ALLM. Parte II – Infecciones de tejidos blandos: Epidemiología y clasificación. *Rev Panam Infectol*. 2013;15(Supl. 1):S39-41 [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.revistaapi.com/artigo/epidemiologia-y-clasificacion/>
7. Llopis F, González-Castillo J, Julián-Jiménez A, Ferré C, Gamazo-Río JJ, Martínez M, et al. Review of 1.250 episodes of skin and soft tissue infections attended at 49 hospital emergency departments. *Rev Esp Quimioter Publ Of Soc Esp Quimioter*. 2014;27(2):115–21.
8. Montejo Baranda M, Oñate Adrián J, Basterretxea Ozamiz A. Organización y tratamiento de la infección de piel y partes blandas. *Protocolos de actuación 2013. Hospital de Cruces (Osakidetza)* [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: [http://www.hospitalcruces.com/documentos/protocolosHospitalarios/Infecci%C3%B3nPielPartesBlandas_mayo_2013\(1\).pdf](http://www.hospitalcruces.com/documentos/protocolosHospitalarios/Infecci%C3%B3nPielPartesBlandas_mayo_2013(1).pdf)
9. Sartelli M, Malangoni MA, May AK, Viale P, Kao LS, Catena F, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg*. 2014;18(9):57.
10. Porras Leal L, Sáenz Gutiérrez A, Calderón Jiménez P, Gijón Rodríguez J. *Protocolos SEMI infección de piel y partes blandas capítulo 5*, 2009 [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-5_5.pdf
11. Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F, et al. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;19(9):E377–85.
12. Salgado Ordóñez F, Arroyo Nieto A, Lozano Serrano AB, Hidalgo Conde A, Verdugo Carballada J. Infecciones de piel y partes blandas. *Med Clínica*. 2009;133(14):552–64.
13. Currie CJ, Berni E, Jenkins-Jones S, Poole CD, Ouwens M, Driessen S, et al. Antibiotic treatment failure in four common infections in UK primary care 1991-2012: longitudinal analysis. *BMJ*. 2014; 23;349:g5493.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. [Consultado 2015]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
15. European Medicines Agency. Orbactiv®. Assessment report. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003785/WC500186347.pdf
16. FDA Center For Drug Evaluation And Research- Clinical Review Orbactiv (NDA 206334). [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206334Orig1s000MedR.pdf
17. European Medicines Agency. Orbactiv®. Summary of product characteristics [Internet]. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003785/WC500186343.pdf
18. Zhanel GG, Schweizer F, Karlowsky JA. Oritavancin: Mechanism of Action. *Clin Infect Dis*. 2012; 15;54(Supl. 3):S214–9.

19. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, *et al.* Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.); 2013. [Consultado diciembre 2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedures%20manual_Dec_2013.pdf
20. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. [Internet]. SEFH. Madrid; 2016 [Consultado 20/03/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf
21. Dunbar LM, Milata J, McClure T, Wasilewski MM, SIMPLIFI Study Team. Comparison of the efficacy and safety of oritavancin front-loaded dosing regimens to daily dosing: an analysis of the SIMPLIFI trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3476–84.
22. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, *et al.* Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2180–90.
23. Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, *et al.* Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;60(2):254–62.
24. Thom H, Thompson JC, Scott DA, Halfpenny N, Sulham K, Corey GR. Comparative efficacy of antibiotics for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(8):1539–51.
25. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(6):521–8.
26. C. Wu KJF. A US Hospital Economic Impact Model for Oritavancin In ABSSSI Patients With Risk of MRSA Infections. *Value Health.* 2014;17(7):A605.
27. Jensen IS, Lodise TP, Fan W, Wu C, Cyr PL, Nicolau DP, *et al.* Use of Oritavancin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections Patients Receiving Intravenous Antibiotics: A US Hospital Budget Impact Analysis. *Clin Drug Investig.* 2016;36(2):157-68.
28. Wu C, Jensen IS, Cyr PL, Fan W, Mitchell M, Sulham K, *et al.* Use of Oritavancin for the Treatment of Skin and soft Tissue Infections: A UK Hospital Budget Impact Analysis. *Value Health.* 2015;18(3):A233.
29. Lodise TP, Fan W, Sulham KA. Economic Impact of Oritavancin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections in the Emergency Department or Observation Setting: Cost Savings Associated with Avoidable Hospitalizations. *Clin Ther.* [Internet]. [Consultado 13/01/2016]. Disponible en: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149291815012989/abstract>
30. Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis.* 2013;30(13):252.

Cómo citar este artículo:

Fuentes-Irigoyen R, Martín de Rosales Cabrera AM, Riestra AC, Vila MN, Dávila-Pousa C, Alonso Herreros JM, et al. Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas. *Farm Hosp.* 2018;42(2):82-88.

**ARTÍCULO ESPECIAL**

Artículo bilingüe inglés/español

Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas**Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations**

Raquel Fuentes-Irigoyen¹, Ana María Martín de Rosales Cabrera², Ana Cristina Riestra³, María Nieves Vila⁴, Carmela Dávila-Pousa⁵, José María Alonso Herreros⁶, Carmen López-Cabezas⁷, Carme Cañete⁸, María Sagrario Pernía-López⁹, Marta García-Palomo¹⁰, Pedro Arriola Villalobos¹¹, Lucía Ibares-Frías¹², José Luis Urcelay Segura¹², Jacobo Ramón Yañez Martínez¹²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, Madrid. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Fundación de Alcorcón, Madrid. España. ³Servicio de Farmacia, Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, Oviedo. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia. España. ⁵Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier, Murcia. España. ⁷Servicio de Farmacia, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona. España. ⁸Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España. ⁹Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. ¹⁰Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. España. ¹¹Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. España. ¹²Servicio de Oftalmología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Raquel Fuentes Irigoyen
Avenida de la Albufera, 15. Portal 6, 1º-A.
C.P.: 28701. San Sebastián de los Reyes,
Madrid. España.

Correo electrónico:
rfuentesi@salud.madrid.org

Recibido el 22 de noviembre de 2017;
aceptado el 3 de febrero de 2018.
DOI: 10.7399/fh.10943

Resumen

Son muchos los medicamentos que, aun habiendo demostrado eficacia y seguridad en diferentes indicaciones oftalmológicas, no están autorizados ni disponibles comercialmente en una forma adecuada para esta vía de administración. Esto implica, por un lado, que se deban utilizar según la legislación que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y, por otro, que se deban preparar en los Servicios de Farmacia para su administración por vía oftálmica, conforme a unos criterios de calidad que aseguren su efectividad, estabilidad y esterilidad. Este documento recoge un consenso entre la Sociedad Española de Oftalmología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre aquellas preparaciones con suficiente evidencia respecto a su eficacia y seguridad para su uso no autorizado en indicaciones y vía de administración oftálmicas. Se incluyen recomendaciones para su utilización de acuerdo con la legislación vigente. Además, con el ánimo de armonizar la preparación de inyecciones intraoculares en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, se establecen unas recomendaciones generales para su elaboración siguiendo los estándares establecidos en la *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hos-*

Abstract

There are many medicinal products that, although having shown efficacy and safety in different ophthalmological indications, they are not authorized or commercially available for ophthalmic administration. This implies, on one hand, that they must be used according to legislation that regulates the availability of medicines in special situations and, on the other hand, that they must be prepared in the pharmacy services for ophthalmic administration, according to quality criteria to ensure its effectiveness, stability and sterility. This document gathers the consensus between the Spanish Society of Ophthalmology and the Spanish Society of Hospital Pharmacy about these selected preparations which have shown enough evidence in their efficacy and safety for their ophthalmic use (off label) and ophthalmic administration. This document includes recommendations about its use according to the current legislation. In addition, with the aim of harmonizing the preparation of intraocular injections in the hospital pharmacy services, general recommendations are set in this document to ensure the compliance with standards established in the *Spanish Guideline for Good Preparation Practices of Medicinal Products in Hospital Pharmacies*. The-

PALABRAS CLAVE

Colirios; Consenso; Degeneración macular; Endoftalmitis;
Inyecciones intraoculares; Inyecciones intravítreas;
Preparaciones farmacéuticas; Queratitis.

KEYWORDS

Ophthalmic solutions; Consensus; Macular Degeneration;
Endophthalmitis; Intraocular Injections; Intravitreal Injections;
Pharmaceutical Preparations; Keratitis.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

pitalaria. En estas recomendaciones se incluyen apartados como el lugar de preparación, el material, la técnica, el envasado, el periodo de validez, el control de calidad, la prescripción y la trazabilidad de las preparaciones intraoculares.

se recommendations include sections such as the area of preparation, material, technique, packaging, stability, quality control, prescription and traceability of intraocular preparations.

Introducción

En la actualidad, la industria farmacéutica no ofrece presentaciones que cubran todas las necesidades de la terapéutica oftalmológica. Por ello, es necesaria la preparación centralizada de medicamentos en el Servicio de Farmacia (SF) de los hospitales para su aplicación terapéutica en el ojo partiendo de medicamentos autorizados para otras indicaciones o vías de administración.

La utilización de medicamentos en estas condiciones, distintas a las descritas en ficha técnica, se regula por el Real Decreto 1015/2009¹, que la define como "Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas" (UMCDA). En el capítulo III, art. 13 del citado Real Decreto se establecen los requisitos para poder recurrir a estos usos, que entre otros son:

- El médico deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad de uso del medicamento.
- El médico responsable deberá obtener el consentimiento del paciente conforme a la Ley 41/2002 de Autonomía del paciente.
- Se notificarán las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007 por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.
- Se respetarán las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro.

El hecho de que el UMCDA pueda estar ligado a un protocolo elaborado por el centro sanitario que atiende al paciente implica la necesidad de valorar cuidadosamente la evidencia disponible de cada fármaco en cada una de las indicaciones en que se desea usar.

Por otro lado, en el año 2011 el Consejo de Europa en su resolución CM/ResAP (2011)¹² con el objetivo de armonizar la calidad en la prepara-

ción de medicamentos recomienda la elaboración de unas directrices prácticas sobre preparación de medicamentos con el fin de evitar diferencias de calidad y seguridad entre las preparaciones de medicamentos realizadas en las farmacias y los medicamentos fabricados a escala industrial. Por lo que en el año 2012, en su adaptación a la normativa española, se publica el Real Decreto Ley 16/2012 de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones³, en cuyo artículo 7 se establece que los SF donde se lleven a cabo estas operaciones deben garantizar el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica. Por tanto, la calidad en la preparación de medicamentos debe cumplir los criterios reflejados en la *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos (GBPP)*⁴ para poder ser dispensados en un formato listo para administrar con las condiciones exigidas tras la evaluación del riesgo y la asignación de los criterios de calidad necesarios. El fraccionamiento se incluye como una de las operaciones de manipulación y adecuación de preparaciones³. Concretamente, el fraccionamiento de sustancias terapéuticas de muy alto coste en múltiples dosis individuales a partir de un vial comercializado de un solo uso es una práctica llevada a cabo de forma extensa por los Servicios de Farmacia Hospitalaria para tratar de minimizar el alto impacto económico que suponen estas terapias.

En base a la evaluación de los riesgos, las preparaciones para vía intraocular deben prepararse de forma centralizada en los SF en cabina de flujo laminar con entorno controlado dadas las consecuencias negativas para el paciente que puede tener una contaminación de este tipo de preparaciones⁴. Sin embargo, aunque hay numerosas recomendaciones generales para la elaboración de este tipo de productos, hasta la fecha no existía un consenso unánime sobre la técnica concreta que maximice los beneficios, obteniendo el mayor número de jeringas individuales posible,

Tabla 1. Propuesta de protocolo para la utilización de medicamentos por vía oftálmica en condiciones diferentes a las autorizadas

Objetivo: Definir el tratamiento e indicación.
Alcance y exclusiones: Alcance: Paciente con la patología a tratar y el ámbito. Exclusiones: Contraindicaciones del tratamiento y otras si es preciso.
Documentación relacionada y bibliografía.
Definiciones: – Definir el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas según Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. – Definir o incluir explicaciones de otros términos que se utilicen en el contenido del documento si fuera necesario.
Responsabilidades.
Desarrollo del procedimiento: Introducción y justificación: Mencionar la normativa sobre el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y justificar la necesidad de elaboración del documento. Diagnóstico y establecimiento del tratamiento: – Criterios de inclusión en cada escalón terapéutico. – Evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento. – En qué consiste el tratamiento: vía de administración, dosis, pauta, lugar (Ej.: quirófano), medidas previas o posteriores importantes, periodicidad de las revisiones – Duración del tratamiento. – Criterios de refractariedad al tratamiento. Normas de prescripción y dispensación. Diagrama de flujo. Gestión de la implantación del procedimiento: Dirección/ Comisión/ Grupo de trabajo promotor del protocolo, personas que lo han elaborado, fecha de entrada en vigor, difusión, fecha de revisión, indicadores para la evaluación de los objetivos y responsables de su medición.
Anexos: – Modelo de consentimiento informado. – Información al paciente (en caso de paciente externo).

asegurando al mismo tiempo la esterilidad, estabilidad y efectividad de las dosis preparadas.

Los objetivos de este documento son: 1) establecer qué medicamentos y en qué condiciones tienen suficiente evidencia, tanto galénica como clínica, para ser utilizados fuera de ficha técnica cubriendo las lagunas terapéuticas más frecuentes en el campo de la oftalmología, y así facilitar la elaboración de protocolos asistenciales en los centros sanitarios; y 2) establecer una serie de recomendaciones generales para la elaboración de inyecciones intraoculares que sean de utilidad para el personal sanitario implicado en su preparación y que aumenten la seguridad del paciente.

Métodos

Este documento se ha desarrollado en el seno de un grupo de trabajo compuesto por miembros del Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y miembros designados por la dirección de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO).

Se desarrolló en varias fases:

- Inicialmente los miembros del Grupo de Farmacotecnia pusieron en común las preparaciones oftalmológicas que realizaban con más frecuencia en sus propios centros y para qué indicaciones, así como la evidencia, tanto galénica como clínica, en la que se basaban.
- Tras unificar un primer listado se pasó a revisión por parte del grupo evaluador de la SEO para que propusiesen correcciones o nuevas preparaciones.
- Sobre el listado revisado por la SEO, se realizó una última revisión bibliográfica en Pubmed sobre la evidencia galénica de las preparaciones seleccionadas. Para ello se usaron las siguientes palabras claves junto a cada principio activo seleccionado: *ophthalmic solutions, drug stability, keratitis, endophthamitis therapy, intravitreal injections, intraocular injections* y *drug compounding*.
- Por otra parte, los miembros del Grupo de Farmacotecnia utilizaron como referencia la *GBPP*⁴ para establecer las recomendaciones sobre la preparación de inyecciones intraoculares. Además, llevaron a cabo una

Tabla 2. Preparaciones de colirios, indicaciones y posología habitual

PREPARACIÓN	INDICACIONES	POSOLOGÍA HABITUAL
Acetilcisteína 50-100 mg/mL colirio ⁵	Situaciones que requieren ruptura de los mucopolisacáridos de la lágrima: quemaduras, queratitis seca, etc.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido.
Amikacina 50 mg/mL colirio ⁶	Keratitis y otras infecciones oculares graves (fundamentalmente del segmento anterior del ojo) sensibles a este fármaco o en terapia empírica antibiótica.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con 1 gota cada hora.
Bevacizumab 5-25 mg/ml colirio ⁷	Procesos que cursen con neovascularización indeseada del segmento anterior del ojo, especialmente de la córnea.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido, habitualmente 1 gota cada 6 horas.
Ceftazidima 50 mg/ml colirio ⁶	Keratitis y otras infecciones oculares graves (fundamentalmente del segmento anterior del ojo) sensibles a este fármaco o en terapia empírica antibiótica.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con 1 gota cada hora.
Ciclosporina 0,5-20 mg/ml colirio ^{8,9}	Afecciones del segmento anterior del ojo que cursan con una respuesta autoinmune que quiera ser suprimida: ojo seco, conjuntivitis alérgicas, enfermedad injerto contra huésped, etc. La concentración superior se reserva a afecciones graves.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido, habitualmente 1 gota cada 6-8 horas.
Clorhexidina 0,02% colirio ¹⁰	Infecciones del segmento anterior del ojo por gérmenes sensibles a este fármaco, como queratitis por acanthamoeba.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con una dosis de una gota cada 1-2 horas
Interferon alfa-2B 1 MUI/ml colirio ^{11,12}	Se utiliza para el tratamiento de las lesiones neoplásicas corneo-conjuntivales intraepiteliales, en los papilomas conjuntivales y en el pterigion recidivado.	Administrar 1 gota 4 veces al día hasta la desaparición de la lesión.
Mitomicina 0,2 y 0,4 mg/ml colirio ¹³	Afecciones del segmento anterior del ojo que cursan con una mitosis acelerada, como tumores de la conjuntiva. También en postcirugía para evitar la excesiva fibrosis/cicatrización postoperatoria, como en la cirugía del pterigion, de la dacriocistorrinostomía o del glaucoma. Existen dos concentraciones dependiendo del efecto que se desee conseguir.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido.
Suero autólogo 20%- 50% colirio ^{8,14}	Enfermedades del segmento anterior del ojo que requieran del aporte de sustancias tróficas o factores de crecimiento presentes en el plasma sanguíneo, como queratitis neurotróficas, queratoplastias, etc.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido.
Vancomicina 50 mg/ml colirio ^{6,15}	Prevención y/o tratamiento de keratitis y otras infecciones oculares graves (fundamentalmente del segmento anterior del ojo) por gérmenes sensibles a este fármaco o en terapia empírica antibiótica.	Instilar en fondo de saco conjuntival, 1 gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con una gota cada hora.
Voriconazol 10mg/ml colirio ¹⁶	infecciones de la superficie ocular por hongos sensibles a este fármaco	Instilar en fondo de saco conjuntival, 1 gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con una gota cada hora.

búsqueda bibliográfica en Pubmed y otras fuentes bibliográficas electrónicas utilizando las siguientes palabras clave: *intraocular injections, intravitreal Injections, pharmaceutical preparations, drug compounding, drug stability*. Así, se realizó un borrador de recomendaciones sobre las características del entorno, el material necesario, la técnica de preparación, el periodo de validez y el control de calidad de las preparaciones intraoculares. Este borrador fue puesto en común entre los miembros para su revisión y realización de aportaciones teniendo en cuenta la experiencia de cada profesional en cada uno de los apartados mencionados. En esta fase se decidieron incluir los aspectos referidos al envasado de las jeringas, prescripción y trazabilidad de las muestras.

- Por último, el trabajo fue revisado por los miembros evaluadores de la SEO y avalado por esta sociedad (documento firmado por su dirección con fecha 16 de noviembre de 2017), en el marco del acuerdo de colaboración SEO-SEFH.

Resultados

Recomendaciones de utilización de medicamentos por vía oftálmica

Como se ha mencionado, la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas requiere respetar las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro. Este protocolo (o protocolos si se decide hacer de forma individual por cada principio activo) debe ser consensuado entre los servicios implicados en la utilización del medicamento y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica y por la Dirección del centro.

En la tabla 1 se propone un esquema de protocolo para la utilización de medicamentos por vía oftálmica en condiciones diferentes a las autorizadas.

En cada solicitud, el médico prescriptor debe justificar en la historia clínica la necesidad de uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento informado.

En las tablas 2 y 3 se describen algunos ejemplos de colirios e inyecciones intraoculares respectivamente y sus indicaciones (no autorizadas) y posología más frecuentes.

Recomendaciones generales de elaboración de preparaciones intraoculares

En el anexo 1 se presentan las recomendaciones para la elaboración de preparaciones intraoculares. Se recogen los siguientes aspectos: lugar de preparación, características del material, técnica de preparación, envasado, periodo de validez, control de calidad, prescripción y trazabilidad.

En función del tipo de preparación, se tendrán en cuenta los requisitos especiales para la preparación de productos de esterilización terminal o los requisitos especiales para la preparación aséptica de la GBPP⁴.

Conclusiones

Existe una amplia evidencia clínica que avala la utilización de los medicamentos seleccionados en este trabajo para su uso oftálmico, aunque tal uso no esté reconocido para todos ellos por las autoridades sanitarias.

Legalmente, estas preparaciones se encuadrarían en lo que se denomina utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y su uso debería incorporarse a los protocolos asistenciales consensuados con los Servicios de Oftalmología y aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica y por la Dirección del centro.

Existe también evidencia galénica que permite la preparación de esos medicamentos de forma que puedan ser administrados por vía oftálmica, en forma de colirios o en forma de inyecciones intraoculares. La preparación de medicamentos oftálmicos se debe hacer respetando las directrices establecidas en la GBPP. Además, las recomendaciones específicas sobre la preparación de intraoculares establecidas en este documento ayudarán a armonizar y facilitarán la preparación de estos medicamentos en los SF hospitalaria contribuyendo a la equidad en el acceso de todos los pacientes a este tipo de preparaciones.

Tabla 3. Preparaciones intraoculares, indicaciones y posología habitual

PREPARACIÓN	VIA DE ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	POSOLOGÍA HABITUAL
Bevacizumab 2,5 mg/ 0,1 ml jer prec ¹⁷	Inyección Intravítrea	Tratamiento de enfermedades intraoculares que cursan con neovascularización, como la degeneración macular asociada a la edad o miópica, la retinopatía diabética, la obstrucción venosa retiniana, el glaucoma neovascular, etc. También para prevenir el sangrado intraocular previamente a vitrectomía o cirugía del glaucoma.	Suele administrarse en dosis única y repetirse cada 30 días si es necesario.
Ceftazidima 2mg/0,1 ml jer prec ^{6,18}	Inyección intravítrea	Prevención y tratamiento de infecciones intraoculares graves (endofthalmitis) por gérmenes sensibles a este antibiótico.	Suele administrarse en dosis única y repetirse cada 24 o más horas.
Mitomicina C 0,2-0,4 mg/ml jer prec ^{19,23}	Inyección subconjuntival	Situaciones en las que se trata de evitar que haya una gran cicatrización (fibrosis postoperatoria, como en la cirugía del glaucoma o del pterigion).	Intraoperatoriamente, se aplica con esponja quirúrgica sobre la esclera durante 0,5-5 min; postoperatoriamente, en forma de inyecciones subconjuntivales (0,1 ml) repetidas cada 24 o más horas hasta conseguir el resultado deseado.
Fenilefrina 15mg/ml vial ²⁴	Inyección intracamerular	Tratamiento del iris flácido intraoperatorio.	Suele administrarse 0,1 ml por vía intracamerular al finalizar la intervención.
5-Fluorouracilo 25-50 mg/ml jer prec ^{19,20,22}	Inyección subconjuntival	Situaciones en las que se trata de evitar que haya una gran cicatrización (fibrosis postoperatoria, como en la cirugía del glaucoma o del pterigion).	Intraoperatoriamente, se aplica con esponja quirúrgica sobre la esclera durante 3-5 min; postoperatoriamente se utiliza en forma de inyecciones subconjuntivales (0,1-0,25 ml), repetidas cada 24 o más horas hasta conseguir el resultado deseado.
Vancomicina 1 mg/0,1 ml jer prec ^{6,18}	Inyección intravítrea e intracamerular	Prevención de la infección postquirúrgica y tratamiento de infecciones intraoculares graves (endofthalmitis) por gérmenes sensibles a este antibiótico.	Suele administrarse en dosis única intracamerular al final de la cirugía ocular, o bien por vía intracamerular o intravítrea en endofthalmitis, en dosis única o repetirse cada 24 o más horas.
Voriconazol 100 mcg/0,1 ml jer prec ^{6,25}	Inyección intravítrea	Prevención y tratamiento de infecciones intraoculares graves (endofthalmitis) por hongos sensibles a este antibiótico.	Suele administrarse en dosis única y repetirse cada 24 o más horas.

Anexo 1. Recomendaciones de elaboración de preparaciones intraoculares**1. LUGAR DE PREPARACIÓN**

- Las preparaciones intraoculares se deben preparar en cabina de flujo laminar (CFL) horizontal o vertical (según valoración del riesgo de peligrosidad del medicamento) con entorno controlado: en cabina Grado A según la UE (o clase ISO 5 según la UNE-EN ISO 14644-1 tomado en reposo o funcionamiento) y entorno de la zona de trabajo grado B (o clase ISO 5 tomado en reposo) si se parte de algún material no estéril, o grado C (o clase ISO 7 tomado en reposo) si todos los materiales de partida son estériles. En la preparación aséptica también se puede trabajar en un aislador farmacéutico de presión positiva (si la sustancia no es peligrosa) con entorno grado D (o clase ISO 8 tomado en reposo)⁴.
- Debe minimizarse la presencia en zonas limpias de materiales que puedan desprender fibras por lo que se recomienda uso de paño estéril en lugar de gasas.

2. MATERIAL

- Los materiales utilizados como el tipo de aguja, los filtros o las jeringas serán las apropiadas a las sustancias de partida y al tipo de preparación comprobando siempre la compatibilidad. Ej.: no se recomienda filtrar bevacizumab en el proceso de preparación de la jeringas²⁶.
- En el caso de la preparación de productos de esterilización terminal se debe usar filtros de 0,22 µm aptos para el tipo de solución a esterilizar. Debido al riesgo de la vía intraocular, se debe realizar una doble filtración esterilizante antes del llenado en el envase final⁴.
- En caso de partir de sustancias estériles y siempre que la sustancia sea compatible, se deben usar filtros de partículas (5 µm) para evitar la presencia de restos de vidrio de las ampollas o del elastómero de los viales en la preparación. Antes del llenado en el envase final se pueden usar filtros de 0,22 µm, para mayor seguridad respecto a la esterilidad de la preparación y siempre que la sustancia sea compatible. Esta filtración esterilizante cubriría también la de partículas.

3. TÉCNICA DE PREPARACIÓN

- En el caso de las preparaciones en las que se requiere una disolución o dilución previa del medicamento a una concentración determinada para la administración intravítrea, como puede ser la preparación de antibióticos, el llenado de jeringas se hará a través del cono de las mismas desde la jeringa cargada con la solución y filtrando a través del filtro adecuado y compatible con la sustancia. Las jeringas resultantes se tapan con tapones estériles y las agujas de administración intravítrea se acoplarán a las jeringas en quirófano.
- En el caso del fraccionamiento de viales de medicamentos biológicos de alto coste y para el mayor aprovechamiento de los mismos una posible técnica sería:
 - Dejar reposar unos segundos el vial en posición vertical sobre la superficie de la cabina para favorecer que todo el medicamento resbale por las paredes hasta el fondo del vial.
 - Extraer el medicamento en jeringa a través de aguja con filtro incorporado de succión asegurando la compatibilidad entre la sustancia y la membrana del filtro.
 - Cargar el volumen de medicamento acordado con oftalmología en jeringas sin espacio muerto con aguja incorporada. El tamaño de la jeringa y de la aguja será el acordado con oftalmología ya que el oftalmólogo administrará directamente el medicamento con esta jeringa a través de la aguja incorporada. La técnica sería la siguiente: extraer directamente con las jeringas sin espacio muerto el volumen requerido a través del cono de la jeringa cargada con el medicamento. En este caso se deben extremar las precauciones para evitar que la microaguja de la jeringa sin espacio muerto roce cualquier superficie de la jeringa que contiene el medicamento. La utilización de un porta pipetas para la sujeción de la jeringa cargada con el medicamento en posición vertical puede facilitar la extracción a través del cono con las jeringas sin espacio muerto.
- Es importante no agitar los viales de los anticuerpos monoclonales y que el traspaso del medicamento a la jeringa sea cuidadoso para evitar la agregación de las proteínas. Se debe observar que no hay turbidez lo cual indicaría la formación de agregados²⁶.
- Se debe evitar la formación de burbujas e introducción de aire en las jeringas ya que esto puede promover la inestabilidad de las proteínas²⁶.

4. ENVASADO

- Las jeringas preparadas no se deben etiquetar nunca directamente en el cuerpo y se envasarán en bolsas estériles autosellables dentro de la CFL que serán las que se etiqueten.
- Dependiendo de la metodología particular de trabajo (procedimiento, personal implicado en la apertura de las bolsas y toma de la jeringa en quirófano) puede ser recomendable el uso de doble bolsa estéril para el acondicionamiento de cada jeringa. Es decir, cada una de las bolsas que contienen las jeringas se incluirá en una segunda bolsa estéril. En este caso será esta segunda bolsa la que se etiquete. La necesidad de la segunda bolsa estéril debe ser evaluada previamente con el Servicio de Oftalmología.
- Por último, todas las bolsas etiquetadas se envasarán en una bolsa de fotoprotección para su conservación y transporte.
- Es muy recomendable disponer de personal auxiliar de apoyo en el área estéril que haga la verificación del volumen de la jeringa, el etiquetado de las bolsas, etc., evitando así que el manipulador que prepara las jeringas saque las manos del campo estéril y/o toque material no estéril.

5. PERIODO DE VALIDEZ

- Según la GBPP las preparaciones de riesgo medio preparadas en CFL con ambiente controlado, tienen un periodo de validez microbiológico de 9 días en nevera (2 °C-8 °C) y 45 días en congelador (≤ -20 °C), siempre que la caducidad físico-química no sea inferior y la sustancia se pueda conservar en frigorífico o congelador⁴.
- Igualmente, las preparaciones de alto riesgo (cuando se utilicen sistemas abiertos o elaboración a partir de productos o materiales no estériles) elaboradas en CFL con ambiente controlado, tienen un periodo de validez microbiológico de tres días en nevera (2 °C-8 °C) y 45 días en congelador, siempre que la caducidad físico-química no sea inferior y la sustancia se pueda conservar en frigorífico o congelador⁴.
- Los medicamentos biológicos no se deben congelar ya que pueden sufrir alteraciones de su estructura molecular²⁶ y se recomienda hacer el fraccionamiento próximo a su administración.
- Se podrán asignar periodos de validez superiores a los establecidos en la GBPP cuando:
 - Estén documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio y la formulación sea igual a la recogida en la bibliografía⁴, o
 - Cuando el farmacéutico responsable lleve a cabo el test de esterilidad final para validar la preparación y realizar test periódicos de forma rutinaria para ratificar la validez asignada⁴.

Anexo 1 (cont.). Recomendaciones de elaboración de preparaciones intraoculares

6. CONTROL DE CALIDAD

- Todos los materiales de partida y materiales de acondicionamiento deben someterse a un análisis visual antes de su uso para asegurarse de que cumplen las especificaciones⁴.
- Test de esterilidad: En las preparaciones de alto riesgo, cuando se prepare un lote de más de 25 unidades será necesario realizar un análisis microbiológico del lote. En las preparaciones de alto coste, no es económicamente viable desechar una o varias unidades para alcanzar el volumen necesario para inocular en el medio de cultivo. En esos casos, son de aplicación otras medidas sobre calidad continua del proceso de preparación como la validación de la técnica aséptica haciendo una simulación de la preparación con un medio de cultivo que sustituya al medicamento, preparándolo con el mismo procedimiento²⁷.
- Si un producto se prepara para ser administrado a un solo paciente, requerirá únicamente una comprobación del aspecto y la limpidez final del producto terminado⁴. La *Guía PIC/S de Preparación de Medicamentos en Establecimientos Sanitarios*²⁸ reconoce que la realización de test de esterilidad en preparaciones extemporáneas individualizadas por paciente no es necesaria, ya que implica manipulación del producto final.

7. PRESCRIPCIÓN

- Para la prescripción de estas sustancias, se recomienda la utilización de la aplicación informática que disponga el hospital para pacientes ambulantes. Esta prescripción servirá, además, para confirmar la programación del parte quirúrgico y gestionar la dispensación por paciente.

8. TRAZABILIDAD

- De forma consensuada con el Servicio de Oftalmología y con el fin de contribuir a asegurar la trazabilidad de las preparaciones, se recomienda enviar una etiqueta que identifique el lote y caducidad de la preparación para pegar en la historia clínica del paciente.

9. OTRAS OBSERVACIONES

- Una técnica alternativa para el fraccionamiento de viales de medicamentos biológicos de alto coste sería extraer previamente el émbolo de las jeringas sin espacio muerto y cargar por la parte de entrada del émbolo. En este caso, se deben extremar las precauciones al volver a poner el émbolo y extraer el aire de la jeringa para no perder medicamento. Se debe asegurar la ausencia de burbujas en la preparación.
- La utilización de abridores de cápsulas metálicas de viales evitarían el desprendimiento de sus partículas al contenido del vial y a la aguja, además de contribuir al mayor aprovechamiento del vial, ya que se evita la pérdida de medicamento en las paredes del caucho²⁹.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Los autores de este documento queremos mostrar nuestro agradecimiento al Dr. José Luis Encinas Martín (presidente de la SEO), al Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández (presidente de la SEFH), a la Dra. Ana Lozano Blázquez (Vicepresidenta de la SEFH) y a la Dra. Montserrat Pérez Encinas (Secretaria de la SEFH) por el apoyo al proyecto y la firma del acuerdo de colaboración entre ambas Sociedades.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (20 de julio de 2009).
2. Resolution CM/ResAP (2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe. (Adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies).
3. Real Decreto Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado, nº 98, (24 de abril de 2014).
4. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
5. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de acetilcisteína 50 mg/ml colirio 10 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 18/10/2017 [18/10/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/A/ACETILCISTENA_5_COLIRIO_PNT.pdf
6. López-Cabezas C, Muner DS, Massa MR, Mensa Pueyo JM. Antibiotics in endophthalmitis: microbiological and pharmacokinetic considerations. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(1):47-54.
7. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de bevacizumab 5 mg/ml colirio 5 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 13/10/2017 [13/10/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/B/BEVACIZUMAB_5MG_ML_COLIRIO_PNT.pdf
8. Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(3):325-34. DOI: 10.1517/14656566.2010.518612
9. Malta JB, Soong HK, Shtein RM, Musch DC, Rhoades W, Sugar A, et al. Treatment of ocular graft-versus-host disease with topical cyclosporine 0.05%. *Cornea*. 2010;29(12):1392-6. DOI:10.1097/ICO.0b013e3181e456f0
10. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de clorhexidina digluconato 0,02% colirio 10 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 15/09/2017 [15/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/C/CLORHEXIDINA_DIGLUCONATO_002_COLIRIO_PNT.pdf
11. Esquenazi S. Treatment of early pterygium recurrence with topical administration of interferon alpha-2b. *Can J Ophthalmol*. 2005;40(2):185-7. DOI:10.1016/S0008-4182(05)80031-6
12. Galor A, Karp CL, Chhabra S, Barnes S, Alfonso EC. Topical interferon alpha 2b eye drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: A dose comparison study. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(5):551-4. DOI: 10.1136/bjo.2008.153197
13. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de mitomicina 0,2mg/ml (0,02%) colirio 5 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 16/09/2017 [16/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/M/MITOMICINA_02MG_ML_002_COLIRIO_PNT.pdf

14. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(11):1467-74. DOI:10.1136/bjo.2004.044347
15. Robert MC, Moussally K, Harissi-Dagher M. Review of endophthalmitis following Boston keratoprosthesis type 1. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(6):776-80. DOI:10.1136/bjophthalmol-2011-301263
16. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de voriconazol 10 mg/ml colirio 5 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 17/09/2017 [17/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/V/VORICONAZOL_10MG_ML_COLIRIO_PNT.pdf
17. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de bevacizumab 25 mg/ml inyección intravítrea [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 13/10/2017 [13/10/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/B/BEVACIZUMAB_25MG_ML_INYECCIN_INTRAVITREA_PNT.pdf
18. Ahmed Y, Schimel AM, Pathengay A, Colyer MH, Flynn HW Jr. Endophthalmitis following open-globe injuries. *Eye (Lond).* 2012;26(2):212-7. DOI: 10.1038/eye.2011.313.
19. Salim S. Current variation of glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(2):89-95. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834ff401
20. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(3):314-46.
21. Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(4):308-13. DOI:10.1097/ICU.0b013e3281a7ecbb
22. Yoon PS, Singh K. Update on antifibrotic use in glaucoma surgery, including use in trabeculectomy and glaucoma drainage implants and combined cataract and glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(2):141-6.
23. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct; 19(4):CD002897. DOI:10.1002/14651858.CD002897.pub2
24. Lorente R, de Rojas V, Vázquez de Parga P, Moreno C, Varela J, Landaluce MA, et al. Intracameral phenylephrine 1.5% for prophylaxis against intraoperative floppy iris syndrome: prospective, randomized fellow eye study. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2053-8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.028
25. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de voriconazol 100 mcg/0,1ml inyección intravítrea [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 17/09/2017 [17/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/V/VORICONAZOL_100MCG_01ML_INYECCIN_INTRAVITREA_PNT.pdf
26. Astier A. Practical stability studies of therapeutic proteins in oncology [monografía en internet]. London: Hospital Pharmacy Europe; 2012 [citado 17/09/2017]. Disponible en: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/practical-stability-studies-therapeutic-proteins-oncology>
27. Dávila Pousa C, Vázquez Blanco S. Ensayo de esterilidad en la elaboración de preparaciones estériles. Boletín Informativo Farmacotecnia del Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la SEFH [revista en internet]. 2014 [citado 17/09/2017]; 4(2): 5-9. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2014_final.pdf
28. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in health-care establishments PE 010-4, 1 March 2014. Disponible en: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/PICS/PE-010-4-GUIDE-TO-GOOD-PRACTICES-1.PDF>
29. Malmstrom RA, Meier JL, Carmichael JM. Method of preparing multiple doses of a pharmaceutical solution from a single-dose. U.S Patent H2251H [Monografía en internet]. 04/01/2011 [Citado 17/09/2017]. Disponible en: <https://www.google.ch/patents/USH2251>

How to cite this article:

Fuentes-Irigoyen R, Martín de Rosales Cabrera AM, Riestra AC, Vila MN, Dávila-Pousa C, Alonso Herreros JM, et al. Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations. *Farm Hosp.* 2018;42(2):82-88.

**SPECIAL ARTICLE**

Bilingual edition english/spanish

Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations**Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas**

Raquel Fuentes-Irigoyen¹, Ana María Martín de Rosales Cabrera², Ana Cristina Riestra³, María Nieves Vila⁴, Carmela Dávila-Pousa⁵, José María Alonso Herreros⁶, Carmen López-Cabezas⁷, Carme Cañete⁸, María Sagrario Pernía-López⁹, Marta García-Palomo¹⁰, Pedro Arriola Villalobos¹¹, Lucía Ibares-Frías¹², José Luis Urcelay Segura¹², Jacobo Ramón Yañez Martínez¹²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, Madrid. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Fundación de Alcorcón, Madrid. España. ³Servicio de Farmacia, Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, Oviedo. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia. España. ⁵Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier, Murcia. España. ⁷Servicio de Farmacia, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona. España. ⁸Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España. ⁹Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. ¹⁰Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. España. ¹¹Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. España. ¹²Servicio de Oftalmología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Author of correspondence

Raquel Fuentes Irigoyen
Avenida de la Albufera, 15. Portal 6, 1º-A.
C.P.: 28701. San Sebastián de los Reyes,
Madrid. España.

Correo electrónico:
rfuentesi@salud.madrid.org

Recibido el 22 de noviembre de 2017;
aceptado el 3 de febrero de 2018.
DOI: 10.7399/fh.10943

Abstract

There are many medicinal products that, although having shown efficacy and safety in different ophthalmological indications, they are not authorized or commercially available for ophthalmic administration. This implies, on one hand, that they must be used according to legislation that regulates the availability of medicines in special situations and, on the other hand, that they must be prepared in the pharmacy services for ophthalmic administration, according to quality criteria to ensure its effectiveness, stability and sterility. This document gathers the consensus between the Spanish Society of Ophthalmology and the Spanish Society of Hospital Pharmacy about these selected preparations which have shown enough evidence in their efficacy and safety for their ophthalmic use (off label) and ophthalmic administration. This document includes recommendations about its use according to the current legislation. In addition, with the aim of harmonizing the preparation of intraocular injections in the hospital pharmacy services, general recommendations are set in this document to ensure the compliance with standards established in the *Spanish Guideline for Good*

Resumen

Son muchos los medicamentos que, aun habiendo demostrado eficacia y seguridad en diferentes indicaciones oftalmológicas, no están autorizados ni disponibles comercialmente en una forma adecuada para esta vía de administración. Esto implica, por un lado, que se deban utilizar según la legislación que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y, por otro, que se deban preparar en los Servicios de Farmacia para su administración por vía oftálmica, conforme a unos criterios de calidad que aseguren su efectividad, estabilidad y esterilidad. Este documento recoge un consenso entre la Sociedad Española de Oftalmología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre aquellas preparaciones con suficiente evidencia respecto a su eficacia y seguridad para su uso no autorizado en indicaciones y vía de administración oftálmicas. Se incluyen recomendaciones para su utilización de acuerdo con la legislación vigente. Además, con el ánimo de armonizar la preparación de inyecciones intraoculares en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, se establecen unas recomendaciones generales para su elaboración siguiendo los estándares establecidos en la *Guía de Buenas*

KEYWORDS

Ophthalmic solutions; Consensus; Macular Degeneration; Endophthalmitis; Intraocular Injections; Intravitreal Injections; Pharmaceutical Preparations; Keratitis.

PALABRAS CLAVE

Colirios; Consenso; Degeneración macular; Endoftalmitis; Inyecciones intraoculares; Inyecciones intravítreas; Preparaciones farmacéuticas; Queratitis.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Preparation Practices of Medicinal Products in Hospital Pharmacies. These recommendations include sections such as the area of preparation, material, technique, packaging, stability, quality control, prescription and traceability of intraocular preparations.

Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. En estas recomendaciones se incluyen apartados como el lugar de preparación, el material, la técnica, el envasado, el periodo de validez, el control de calidad, la prescripción y la trazabilidad de las preparaciones intraoculares.

Introduction

Currently, the pharmaceutical industry does not offer forms that cover all the needs of ophthalmological treatment. Thus, this therapeutic gap should be addressed by the centralised preparation of such forms in hospital Pharmacy Services (PS) using authorized medications for other indications or administration routes.

The use of medicines under conditions other than those described in the summary of product characteristics is regulated by the Spanish Royal Decree (RD) 1015/2009¹, which defines this approach as "The use of medicines under conditions other than those authorized" (Spanish acronym: UMCDA). Chapter III, article 13 of the RD establishes the requirements for such use and includes the following statement:

- The doctor must provide a sound justification in the clinical history of the need to use the medication.
- The responsible doctor must obtain the consent of the patient according to Spanish Law 41/2002 on patient autonomy.
- Suspected adverse reactions must be notified according to the provisions of RD 1344/2007 regulating the Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use.
- Restrictions that have been established related to the prescription and dispensation of the medication and the therapeutic protocol of the centre will be respected.

The fact that the UMCDA may be linked to a protocol prepared by the health centre serving the patient involves the need to carefully assess the available evidence on each medication for each of the indications for which it is intended.

Furthermore, in 2011, in resolution CM/ResAP (2011)¹², the Council of Europe aimed to standardise the quality of medicinal products, and recommended the development of practical guidelines on drug preparation to avoid differences in quality and safety between medications prepared in pharmacies and those manufactured on an industrial scale. Thus, in 2012, in its adaptation to Spanish regulations, RD Law 16/2012 was published on urgent measures to guarantee the sustainability of the National Health System and improve the quality and safety of its services³. RD Law 16/2012, article 7 establishes that the PSs in which these operations are conducted must guarantee adherence to the good practice technical guidelines. Therefore, the preparation of medicines must meet the quality criteria outlined in the *Good Practice Guidelines on Pharmaceutical Preparation* (Spanish acronym: GBPP)⁴ in order for them to be dispensed in a form ready to be administered under the required conditions after risk assessment and assignment of the necessary quality criteria. The preparation of pre-filled syringes ready to use is included as one of the operations of the manipulation and adaptation of preparations³. Specifically, the division of very high-cost therapeutic substances from a commercial single-use vial into multiple individual doses is frequently performed by hospital PSs in the attempt to minimize the high economic impact of these therapies.

Based on the risk assessment, preparations for intraocular administration should be prepared centrally in PSs in a laminar flow cabinet (LFC) with a controlled environment given the possibility of patients experiencing adverse effects caused by the contamination of these types of preparations⁴. However, although there are many general recommendations for the preparation of these types of products, to date there is no unanimous consensus on specific techniques to maximize benefits, while obtaining the largest number

Table 1. Proposed protocol for the use of ophthalmic drugs under conditions other than those authorized

Objective: Define the treatment and indication.
Scope and exclusions: Scope: Patient with the pathology to be treated and setting. Exclusions: Contraindications to treatment and other contraindications if needed.
Related documentation and references.
Definitions: – Define the use of medicines under conditions other than those authorized by Royal Decree 1015/2009, which regulates the availability of medicines in special situations. – Define or include explanations of other terms that are used in the body of the document if needed.
Responsibilities.
Development of the procedure: Introduction and justification: Cite the regulations on the use of medicines under conditions other than those authorized and justify the need to create the document. Diagnosis and establishment of treatment: – Criteria for inclusion in each therapeutic step. – Evidence of the efficacy and safety of the treatment. – Description of the treatment: administration route, dose, schedule, place (e.g., operating room), previous or subsequent relevant measures, periodicity of revisions, and so on. – Duration of treatment. – Criteria of refractoriness to treatment.
Prescription and dispensation regulations.
Flowchart.
Management of the implementation of the procedure: Management/Commission/Working group to sponsor the protocol, those who have prepared it, date of coming into force, dissemination, date of review, indicators for the assessment of the objectives, and those responsible for their measurement.
Annexes: – Model of informed consent. – Information for the patient (in the case of external patient).

of individual syringes possible and ensuring the sterility, stability, and effectiveness of the doses prepared.

The objectives of this document are: (1) to establish which drugs and under what conditions there is sufficient pharmaceutical and clinical evidence to support their use other than that described in the summary of product characteristics in order to cover the most common therapeutic gaps in ophthalmological treatment, and thus facilitate the development of care protocols in health centres; and (2) to establish a set of general recommendations for the preparation of intraocular injections that are useful for the health personnel involved in their preparation and that increase patient safety.

Methods

This document was developed by a working group comprising members of the Spanish Group of Pharmaceutical Compounding of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (Spanish acronym: SEFH) and members appointed by the board of the Spanish Society of Ophthalmology (Spanish acronym: SEO).

The document was developed in several phases:

- The members of the Spanish group of Hospital Pharmacy Compounding shared information on the ophthalmological medications they most fre-

quently prepared in their own health centres, their indications, and the galenic and clinical evidence on which they were based.

- After drawing up an initial list, it was reviewed by the SEO assessment group for possible corrections or the inclusion of new preparations.
- The list reviewed by the SEO underwent a final literature search of the galenic evidence related to the selected preparations using PubMed. Thus, the following keywords were used: ophthalmic solutions, drug stability, keratitis, endophthalmitis therapy, intravitreal injections, intraocular injections, and drug compounding.
- Members of the Spanish Group of Hospital Pharmacy Compounding used the GBPP⁴ as a reference to establish recommendations on the preparation of intraocular injections. This group also used PubMed and other electronic literature sources to conduct a literature search using the following keywords: intraocular injections, intravitreal injections, pharmaceutical preparations, drug compounding, drug stability. In this way, a draft recommendation was created on the characteristics of the environment, material required, preparation technique, shelf-life, and quality control of the intraocular preparations. This draft was shared among the members for its review and for further contributions taking into account the expertise of each professional in each of the sections mentioned. In

Table 2. Preparations of Eye Drops, Indications and Posology, and Recommended Dosage

PREPARATION	INDICATIONS	RECOMMENDED DOSAGE
Acetylcysteine 50-100 mg/mL eye drops ⁵	Conditions that require lysis of mucopolysaccharides of the tear fluid/mucolysis of the tear fluid, such as burns and dry keratitis.	Instil in lower conjunctival sac, 1 drop several times a day as needed.
Amikacin 50 mg/mL eye drops ⁶	Keratitis and other severe ocular infections (mainly of the anterior ocular segment) sensitive to this medication or in empirical antibiotic therapy.	Instil in lower conjunctival sac, 1 drop several times a day as needed. Typically start at 1 drop per hour.
Bevacizumab 5-25 mg/mL eye drops ⁷	Processes involving unwanted neovascularization of the anterior ocular segment, especially the cornea.	Instil in lower conjunctival sac, 1 drop several times a day as needed. Typically 1 drop every 6 hours.
Ceftazidime 50 mg/mL eye drops ⁶	Keratitis and other severe ocular infections (mainly of the anterior ocular segment) sensitive to this medication or in empirical antibiotic therapy.	Instil in lower conjunctival sac, 1 drop several times a day as needed. Typically start at 1 drop per hour.
Cyclosporine 0.5-20 mg/mL eye drops ^{8,9}	Anterior segment ocular disease involving an autoimmune response requiring suppression, such as dry eye, allergic conjunctivitis, and graft-versus-host disease. Higher concentrations are reserved for severe conditions.	Instil in the conjunctival sac fund, 1 drop several times a day as needed. Typically 1 drop every 6-8 hours.
Chlorhexidine 0.02% eye drops ¹⁰	Anterior segment ocular infections due to pathogens sensitive to this medication, such as keratitis caused by <i>Acanthamoeba</i> .	Instil in lower conjunctival sac, 1 drop several times a day as needed. Typically start at 1 drop every 1-2 h
Interferon alfa-2B 1 million IU/mL eye drops ^{11,12}	Used for the treatment of corneconjunctival ocular surface squamous neoplastic lesions, conjunctival papillomas, and recurrent pterygium.	Administer 1 drop 4 times a day until the lesion disappears.
Mitomycin 0.2 and 0.4 mg/mL eye drops ¹³	Anterior segment ocular disease involving accelerated mitosis, such as conjunctival tumours. Also postsurgical use to avoid excessive fibrosis/postoperative scarring, such as after pterygium surgery, dacryocystorhinostomy, or glaucoma surgery. Two concentrations are available depending on the aim of treatment.	Instil in lower conjunctival sac, 1 drop several times a day as needed.
Autologous serum 20%-50% eye drops ^{8,14}	Anterior segment ocular disease, such as neurotrophic keratitis, or following keratoplasty requiring the use of trophic substances or growth factors present in blood plasma.	Instil in lower conjunctival sac, 1 drop several times a day as needed.
Vancomycin 50 mg/mL eye drops ^{6,15}	Prevention and treatment of keratitis and other severe ocular infections (mainly of the anterior ocular segment) caused by pathogens sensitive to this medication or in empirical antibiotic therapy.	Instil in lower conjunctival sac, 1 drop several times a day as needed. Typically start at 1 drop per hour.
Voriconazole 10 mg/mL eye drops ¹⁶	Ocular surface infections caused by fungi sensitive to this medication	Instil in lower conjunctival sac, 1 drop several times a day as needed. Typically start at 1 drop per hour.

this phase, it was decided to include aspects related to syringe packaging, prescription, and traceability of the samples.

- Finally, the document was reviewed and endorsed by the SEO assessment group within the framework of the SEO-SEFH collaboration agreement. The document was signed by the board of the SEO on November 16, 2017.

Results

Recommendations on the use of ophthalmic medications

As mentioned, the use of medications under conditions other than those authorized involves respecting the established restrictions on the prescription and dispensation of the medications and following the health care protocol of the centre. This protocol (or protocols if it has been decided to design one for each active ingredient) must be agreed upon by the services involved in the use of the medication and approved by the Pharmacy and Therapeutics Commission and by the management of the health centre.

Table 1 shows a proposed protocol for the use of ophthalmic drugs under conditions other than those authorized.

In each application the prescribing physician provides a sound justification in the clinical history of the need to use the medication, inform the patient of the potential benefits and risks, and obtain their informed consent.

Tables 2 and 3 provide examples of eye drops and intraocular injections, respectively, their indications (unauthorized), and the most common posology.

General recommendations on the preparation of intraocular preparations

Annex 1 shows the recommendations for the preparation of intraocular preparations. This annex provides information on the following aspects: preparation area, characteristics of the material, preparation technique, packaging, shelf-life, quality control, prescription, and traceability.

Depending on the type of preparation, special requirements will be taken into account for the preparation of terminal sterilization products or for aseptic preparation as outlined in the GBPP⁴.

Conclusions

There is ample clinical evidence supporting the use of the drugs selected in this study for ophthalmic use, although the health authorities do not recognize such use in the majority of cases.

From a legal point of view, these preparations would be included in what is known as the use of medicines under conditions other than those authorized. Their use should be incorporated in the health care protocols agreed by the ophthalmology services and approved by the Pharmacy and Therapeutics Commission and the centre's management body.

There is also galenic evidence supporting the preparation of these medications such that they can be administered by the ophthalmic route in the form of eye drops or intraocular injections.

Ophthalmic medications must be prepared in accordance with the guidelines established in the GBPP. In addition, the specific recommendations on intraocular preparations established in this document will help to standardize and facilitate the preparation of these medications in hospital PSs, thereby making these types of preparations equally accessible to all patients.

Table 3. Preparations, Indications, and Recommended Dosage

PREPARATION	ADMINISTRATION ROUTE	INDICATIONS	RECOMMENDED DOSAGE
Bevacizumab 2.5 mg/0.1 mL prefilled syringe ¹⁷	Intravitreal injection	Treatment of intraocular diseases involving neovascularization, such as age-related or myopic macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal venous obstruction, neovascular glaucoma. Also to prevent intraocular bleeding prior to vitrectomy or glaucoma surgery.	Typically administered in a single dose and repeated every 30 days if needed.
Ceftazidime 2 mg/0.1 mL prefilled syringe ^{6,18}	Intravitreal injection	Prevention and treatment of severe intraocular infections (endophthalmitis) by pathogens sensitive to this antibiotic.	Typically administered in a single dose and repeated at least every 24 hours.
Mitomycin C 0.2-0.4 mg/mL prefilled syringe ^{19,23}	Subconjunctival injection	To avoid excessive scarring (e.g., postoperative fibrosis following glaucoma or pterygium surgery).	During surgery, it is applied with a surgical sponge to the sclera for 0.5-5 minutes. After surgery, it is applied in the form of subconjunctival injections (0.1 mL) repeated at least every 24 hours until the treatment aim is achieved.
Phenylephrine 15 mg/mL vial ²⁴	Intracameral injection	Treatment of intraoperative floppy iris.	Typically administered as an intracameral injection of 0.1 mL phenylephrine at the end of the intervention.
5-Fluorouracil 25-50 mg/mL prefilled syringe ^{19,20,22}	Subconjunctival injection	To avoid excessive scarring (e.g., postoperative fibrosis following glaucoma or pterygium surgery).	During surgery, it is applied with a surgical sponge to the sclera for 3-5 minutes. After surgery, it is applied in the form of subconjunctival injections (0.1-0.25 mL) repeated at least every 24 hours until the treatment aim is achieved.
Vancomycin 1 mg/0.1 mL prefilled syringe ^{6,18}	Intravitreal and intracameral injection	Prevention of postoperative infection and treatment of severe intraocular infections (endophthalmitis) by pathogens sensitive to this antibiotic.	Typically administered as an intracameral injection of vancomycin at the end of intervention. In the case of endophthalmitis, this can be administered via the intracameral or intravitreal route in a single dose or repeated at least every 24 hours.
Voriconazole 100 µg/0.1 mL prefilled syringe ^{6,25}	Intravitreal injection	Prevention and treatment of severe intraocular infections (endophthalmitis) by fungi sensitive to this antibiotic.	Typically administered in a single dose and repeated at least every 24 hours.

Annex 1. Recommendations for the Compounding of Intraocular Preparations

1. PREPARATION AREA

- Intraocular preparations should be prepared in a horizontal or vertical Laminar Flow Cabinet (CFL) (according to the risk assessment of the medication) in a controlled environment: in a EU-GMP grade A cabinet (or ISO 5 class according to the UNE-EN ISO 14644-1 at rest or in operation) and a grade B working area environment (or class ISO 5 at rest) if starting with non-sterile material, or a grade C working area environment (or ISO class 7 at rest) if all starting materials are sterile. During aseptic preparation it is also possible to work in a positive pressure pharmaceutical isolator (if the substance is not hazardous) in a grade D environment (or ISO 8 class at rest)⁴.
- The presence of materials that can release fibres should be minimized in clean areas, and so the use of sterile drapes instead of gauze is recommended.

2. MATERIAL

- The materials used, such as types of needle, filters, or syringes, will be suitable for the starting substances and the type of preparation, while always checking for their compatibility. For example, during the process of syringe preparation, the filtration of bevacizumab should be avoided²⁶.
- In the case of the preparation of terminal sterilization products, 0.22- μ m filters suitable for the type of solution to be sterilized should be used. Due to risks inherent to the intraocular route, double sterilizing filtration should be performed before filling the final container⁴.
- In the case of starting with sterile substances, and only if the substance is compatible, 5- μ m particle filters should be used to prevent glass particles from the ampoules or elastomers from the vials from entering the preparation. Providing the substance is compatible, 0.22- μ m filters can be used prior to filling the final container in order to increase the sterility of the preparation and thus its safety. Particles would also be removed during this sterilizing filtration process.

3. PREPARATION TECHNIQUE

- In the case of preparations in which a prior dissolution or dilution of the medication at a certain concentration is needed for intravitreal administration, such as in the preparation of antibiotics, syringes will be filled through the hub of the syringe with the syringe already loaded with the solution, and filtered using the appropriate filter which is compatible with the substance. The resulting syringes will be capped with sterile plugs and the intravitreal administration needles will be attached to the syringes in the operating room.
- If divided doses obtained from high-cost biological medication vials are required, a possible approach would be as follows:
 - 1) Leave the vial to rest for a few seconds in an upright position on the surface of the cabinet to allow all the medication to slide down the walls to the bottom of the vial.
 - 2) Extract the medication in the syringe through a needle with a suction filter ensuring compatibility between the substance and the filter membrane.
 - 3) Load the volume of medication agreed upon with the ophthalmology service into fixed-needle dead-space-free syringes. The size of the syringe and needle will be that agreed upon with the ophthalmology service because the ophthalmologist will directly administer the medication with this syringe via the fixed needle. The technique would be as follows: Using the fixed-needle dead-space-free syringes, directly extract the required volume through the hub of the syringe loaded with the medication. In this case, precautions must be taken to prevent the microneedle of the dead-space-free syringe from rubbing any surface of the syringe containing medication. Extraction through the hub of the dead-space-free syringes can be facilitated by the use of a pipette holder to hold the syringe loaded with the medication in an upright position.
- The vials of the monoclonal antibodies must not be shaken and the medication should be carefully transferred to the syringe to avoid protein aggregation. It should be ensured that there is no turbidity because this would indicate aggregate formation²⁶.
- The formation of bubbles and the introduction of air into the syringes should be avoided because this can lead to protein instability²⁶.

4. PACKAGING

- Prepared syringes should never be labelled directly on the barrel of the syringe, and they should be packaged inside the LFC in sterile self-sealing bags which will be labelled.
- Depending on the particular working method (procedure, personnel involved in opening the bags and taking the syringe to the operating room), it could be advisable to use a double sterile bag to package each syringe. That is, each bag containing the syringe will be placed inside a second sterile bag. In this case, this second bag will be the one to be labelled. The need for the second sterile bag must be previously agreed with the ophthalmology service.
- Finally, all labelled bags will be packaged in a lightproof bag for conservation and transportation.
- It is highly recommended that auxiliary support staff are available in the sterile area to check the volume of the syringe, bag labelling, and so on, thus preventing the person preparing the syringes from taking his/her hands away from the sterile areas and touching non-sterile material.

5. SHELF-LIFE

- According to the GBPP, medium-risk preparations prepared in a LFC with a controlled environment have a microbiological shelf-life of 9 days in a refrigerator (2 °C – 8 °C) and 45 days in a freezer (\leq -20 °C), provided that their physical and chemical stability is not less than the aforementioned periods and that the substance can be kept in a refrigerator or freezer⁴.
- Likewise, when using open systems or preparing non-sterile products or materials, high-risk preparations prepared in a LFC with a controlled environment have a microbiological shelf-life of 3 days in a refrigerator (2 °C – 8 °C) and 45 days in a freezer, provided that their physical and chemical stability is not less than the aforementioned periods and the substance can be kept in a refrigerator or freezer⁴.
- Biological medicines should not be frozen because they may undergo alterations in their molecular structure²⁶. It is recommended that the divided doses should be prepared closer to the time of administration.
- Shelf-lives longer than those established in the GBPP may be assigned when:
 - They are documented in a high-impact publication and the formulation is the same as that documented in the literature⁴;
 - Or when the responsible pharmacist performs the final sterility test to validate the preparation and routinely performs periodic tests to ratify the assigned validity⁴.

Annex 1 (cont.). Recommendations for the Compounding of Intraocular Preparations**6. QUALITY CONTROL**

- All starting materials and packaging materials must undergo visual inspection before use to ensure that they meet all specifications⁴.
- Sterility test: When preparing a batch of more than 25 units of high-risk preparations, the batch must undergo microbiological analysis. In high-cost preparations, it is not economically feasible to waste 1 or more units in order to reach the volume needed to inoculate the culture medium. In these cases, other measures are applicable to ensure the continuous quality of the preparation process, such as validating the aseptic technique by simulating the preparation with a culture medium that replaces the medication, preparing it with the same procedure²⁷.
- If a product is prepared for administration to a single patient, the only aspects that have to be checked are its appearance and the final clarity of the finished product⁴. The PiC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments²⁸ recognizes that it is unnecessary to perform sterility tests in individual extemporaneously prepared medicinal products per patient, because this process would involve handling the final product.

7. PRESCRIPTION

- It is recommended that these substances are prescribed for outpatients using the computer application available to the hospital. This prescription will also serve to confirm the scheduling of surgery and for managing dispensing per patient.

8. TRACEABILITY

- With the agreement of the ophthalmology service, and in order to help ensure the traceability of the preparations, it is recommended to send a label identifying the batch and shelf-life of the preparation so that it can be attached to the patient's medical record.

9. OTHER OBSERVATIONS

- An alternative technique for preparing divided doses from vials of high-cost biological medicines would be to previously extract the plunger of the dead-space-free syringes and load through the inlet part of the plunger. In this case, precautions should be taken when replacing the plunger and extracting air from the syringe to ensure that medication is not wasted. It is essential to ensure the absence of bubbles in the preparation.
- The use of a decapper to remove the metal top of the vial would prevent the release of its particles into the contents of the vial and the needle, and would also contribute to better use of the vial, because this approach would prevent wastage of medication on the walls of the rubber stopper²⁹.

Funding

No funding

Conflict of interests

No conflict of interest.

Acknowledgments

The authors of this document wish to thank Dr. José Luis Encinas Martín (president of the SEO), Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández (president of the SEFH), Dr. Ana Lozano Blázquez (Vice-President of the SEFH), and Dr. Montserrat Pérez Encinas (Secretary of the SEFH) for supporting the project and signing the agreement of collaboration between both Societies.

Bibliography

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (20 de julio de 2009).
2. Resolution CM/ResAP (2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe. (Adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies).
3. Real Decreto Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado, nº 98, (24 de abril de 2014).
4. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
5. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de acetilcisteína 50 mg/ml colirio 10 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 18/10/2017 [18/10/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/A/ACETILCISTENA_5_COLIRIO_PNT.pdf
6. López-Cabezas C, Muner DS, Massa MR, Mensa Pueyo JM. Antibiotics in endophthalmitis: microbiological and pharmacokinetic considerations. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(1):47-54.
7. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de bevacizumab 5 mg/ml colirio 5 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 13/10/2017 [13/10/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/B/BEVACIZUMAB_5MG_ML_COLIRIO_PNT.pdf
8. Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(3):325-34. DOI: 10.1517/14656566.2010.518612
9. Malta JB, Soong HK, Shtein RM, Musch DC, Rhoades W, Sugar A, *et al*. Treatment of ocular graft-versus-host disease with topical cyclosporine 0.05%. *Cornea*. 2010;29(12):1392-6. DOI:10.1097/ICO.0b013e3181e456f0
10. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de clorhexidina digluconato 0,02% colirio 10 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 15/09/2017 [15/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/C/CLORHEXIDINA_DIGLUCONATO_002_COLIRIO_PNT.pdf
11. Esquenazi S. Treatment of early pterygium recurrence with topical administration of interferon alpha-2b. *Can J Ophthalmol*. 2005;40(2):185-7. DOI:10.1016/S0008-4182(05)80031-6
12. Galor A, Karp CL, Chhabra S, Barnes S, Alfonso EC. Topical interferon alpha 2b eye drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: A dose comparison study. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(5):551-4. DOI: 10.1136/bjo.2008.153197
13. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de mitomicina 0,2mg/ml (0,02%) colirio 5 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 16/09/2017 [16/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/M/MITOMICINA_02MG_ML_002_COLIRIO_PNT.pdf

14. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(11):1467-74. DOI:10.1136/bjo.2004.044347
15. Robert MC, Moussally K, Harissi-Dagher M. Review of endophthalmitis following Boston keratoprosthesis type 1. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(6):776-80. DOI:10.1136/bjophthalmol-2011-301263
16. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de voriconazol 10 mg/ml colirio 5 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 17/09/2017 [17/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/V/VORICONAZOL_10MG_ML_COLIRIO_PNT.pdf
17. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de bevacizumab 25 mg/ml inyección intravítrea [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 13/10/2017 [13/10/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/B/BEVACIZUMAB_25MG_ML_INYECCIN_INTRAVITREA_PNT.pdf
18. Ahmed Y, Schimel AM, Pathengay A, Colyer MH, Flynn HW Jr. Endophthalmitis following open-globe injuries. *Eye (Lond).* 2012;26(2):212-7. DOI: 10.1038/eye.2011.313.
19. Salim S. Current variation of glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(2):89-95. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834ff401
20. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(3):314-46.
21. Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(4):308-13. DOI:10.1097/ICU.0b013e3281a7ecbb
22. Yoon PS, Singh K. Update on antifibrotic use in glaucoma surgery, including use in trabeculectomy and glaucoma drainage implants and combined cataract and glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(2):141-6.
23. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct; 19(4):CD002897. DOI:10.1002/14651858.CD002897.pub2
24. Lorente R, de Rojas V, Vázquez de Parga P, Moreno C, Varela J, Landaluce MA, et al. Intracameral phenylephrine 1.5% for prophylaxis against intraoperative floppy iris syndrome: prospective, randomized fellow eye study. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2053-8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.028
25. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de voriconazol 100 mcg/0,1ml inyección intravítrea [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 17/09/2017 [17/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/V/VORICONAZOL_100MCG_01ML_INYECCIN_INTRAVITREA_PNT.pdf
26. Astier A. Practical stability studies of therapeutic proteins in oncology [monografía en internet]. London: Hospital Pharmacy Europe; 2012 [citado 17/09/2017]. Disponible en: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/practical-stability-studies-therapeutic-proteins-oncology>
27. Dávila Pousa C, Vázquez Blanco S. Ensayo de esterilidad en la elaboración de preparaciones estériles. *Boletín Informativo Farmacotecnia del Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la SEFH [revista en internet].* 2014 [citado 17/09/2017]; 4(2): 5-9. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2014_final.pdf
28. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in health-care establishments PE 010-4, 1 March 2014. Disponible en: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/PICS/PE-010-4-GUIDE-TO-GOOD-PRACTICES-1.PDF>
29. Malmstrom RA, Meier JL, Carmichael JM. Method of preparing multiple doses of a pharmaceutical solution from a single-dose. U.S Patent H2251H [Monografía en internet]. 04/01/2011 [Citado 17/09/2017]. Disponible en: <https://www.google.ch/patents/USH2251>

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

• Fernández-Redondo D, García-Muñoz C, Nieves-Sedano M,
• Ferrari-Piquero JM. Pericarditis refractaria tratada con éxito con
• anakinra en un paciente pediátrico. Farm Hosp. 2018;42(2):89-90.



CASO CLÍNICO

Pericarditis refractaria tratada con éxito con anakinra en un paciente pediátrico

Refractory pericarditis successfully treated with anakinra in a pediatric patient

Delia Fernández-Redondo, Carmen García-Muñoz,
Marcos Nieves-Sedano, José-Miguel Ferrari-Piquero

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Delia Fernández-Redondo.
Avenida de los Artesanos 23,
28760 Tres Cantos, Madrid.

Correo electrónico:
deliafdezredondo@gmail.com

• Recibido el 12 de septiembre de 2017;
• aceptado el 1 de diciembre de 2017.

• DOI: 10.7399/fh.10893

Introducción

Una de las complicaciones más graves de la pericarditis es su evolución hacia una condición refractaria. El origen de la pericarditis refractaria es autoinmune en la mayoría de los casos y afecta a un 15-30% de los pacientes que han presentado un episodio previo de inflamación del pericardio. El tratamiento se basa en antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o corticoides a dosis bajas o moderadas y colchicina. En caso de fracaso a colchicina y corticodependencia, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología incluye como tercera línea de tratamiento la inmunoglobulina intravenosa (IGIV), azatioprina o anakinra¹ (figura 1). Anakinra es un fármaco inmunosupresor que neutraliza la actividad de la interleucina-1 (1α y 1β) inhibiendo competitivamente su unión al receptor y cuya indicación aprobada es el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en adultos en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato únicamente².

La eficacia y seguridad de anakinra en el tratamiento de la pericarditis está demostrada en un ensayo clínico multicéntrico, controlado y aleatorizado en adultos de reciente publicación³. Sin embargo, la evidencia científica es mucho más escasa en la población pediátrica, no existiendo ningún ensayo clínico que avale la eficacia y seguridad del fármaco en esta indicación.

Descripción del caso

Se trata de un varón de 9 años con antecedente personal de dextrocardia, transposición congénita de grandes vasos corregida y bloqueo auriculo-ventricular completo corregido en dos tiempos quirúrgicos, presentando tras los mismos pericarditis como complicación post-pericardiotomía resuelta con corticoterapia a altas dosis (2 mg/kg/día) en 2011 y 2016. Tras una segunda intervención, en mayo de 2016, recibió tratamiento de mantenimiento con colchicina 0,5 mg/24 h e ibuprofeno oral 250 mg/6 h, y unos

días más tarde se asoció prednisona 2 mg/kg/día. Después de un mes de tratamiento, precisó realización de pericardiocentesis. Dada la refractariedad al tratamiento convencional, se mantuvo la terapia con prednisona, se aumentó colchicina a 0,5 mg/8 h, y se pautó ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/24 h, e IGIV 40 g (2 g/kg) cada tres semanas, sin mejoría tras tres dosis. A finales de junio se suspendieron los esteroides y en julio recibió la última dosis de IGIV, manteniendo el resto de la medicación.

A finales de julio se constató de nuevo la presencia de derrame pericárdico. El paciente era seguido de forma conjunta por el Servicio de Cardiología y por el de Reumatología, quien en ese momento propuso el tratamiento con anakinra como uso fuera de indicación. Tras obtener el consentimiento informado de los padres y ser aprobado por la Dirección Médica del hospital, se decidió iniciar tratamiento con anakinra a una dosis de 100 mg/24 h vía subcutánea junto con colchicina 0,5mg/8 h y AAS 100 mg/24 h.

Además del tratamiento con anakinra, el paciente se encontraba en tratamiento por su cardiopatía de base con carvedilol 9,4 mg/12 h, enalapril 5 mg/24 h, ibuprofeno 160 mg/6 h (si precisa) y omeprazol 20 mg/24 h. A partir de las tres semanas de tratamiento se observó mejoría del derrame mediante la realización de ecocardiogramas seriados. A finales de agosto se asoció prednisona a dosis bajas (5 mg/24 h, 0,1 mg/kg) y a mediados de septiembre se espació anakinra a 100 mg cada 48 horas y después cada 72 horas, sin la aparición de complicaciones. En octubre de 2016, tras la resolución completa de la pericarditis, se suspendió anakinra tras tres meses de tratamiento, y un mes más tarde se interrumpió el tratamiento con prednisona. Continuó con colchicina y AAS hasta febrero y abril de 2017 respectivamente. Hasta el momento, ocho meses después de la retirada del fármaco, el paciente continúa asintomático y sin aparición de nuevo derrame. En cuanto a la seguridad del fármaco el paciente refirió desde el inicio del tratamiento con anakinra, reacción local con picor intenso en el punto de administración, que fue desapareciendo a lo largo del tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Anakinra; Pericarditis refractaria; Pediatría.

KEYWORDS

Anakinra; Refractory pericarditis; Children.



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 no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

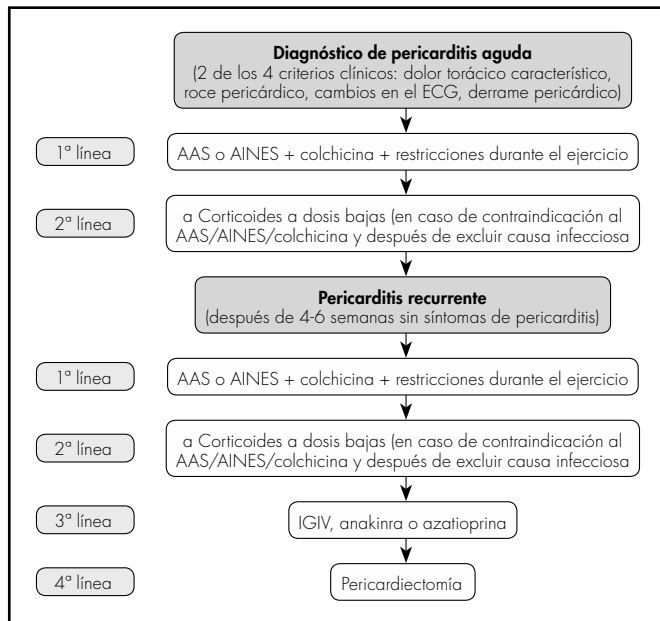


Figura 1. Algoritmo terapéutico en la pericarditis aguda y recurrente (adaptado de ESC Guidelines, 2015).

Discusión

Se han publicado en pacientes pediátricos dos casos clínicos con edades de 11 y 12 años^{4,5}, dos estudios de series de casos, uno de tres pacientes (media de edad 14 años), y un estudio retrospectivo, multicéntrico, de 11 pacientes (media de edad de 14 años) realizado en ocho centros^{6,7} y una

Bibliografía

- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36:2921-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica Kineret® [página web]. España[20/3/2017;23/7/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf
- Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, *et al.* Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(18):1906-12. DOI: 10.1001/jama.2016.15826
- Scardapane A, Brucato A, Chiarelli F, Breda L. Efficacy of an interleukin-1 β receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(8):1989-91. DOI: 10.1007/s00246-012-0532-0

revisión sistemática que incluía adultos y niños⁸. En total 16 pacientes (10 niños y 6 niñas) con una media de edad de 13 años.

Excepto en dos pacientes en los que la pericarditis era consecuencia de una enfermedad genética (síndrome de Myhre y síndrome de Sotos), en el resto fue idiopática, mientras que en nuestro caso estaba asociada a una cardiopatía congénita. En estos estudios, el 100% de los pacientes estaban tratados con corticoides en el momento de iniciar anakinra, el 70% también con colchicina, un 60% con AINES y un 20% con metotrexato. En estos estudios, los pacientes recibieron tratamiento con el fármaco a una dosis de 1-2 mg/kg/24 h durante una media de nueve meses resolviendo finalmente la enfermedad. Ningún niño mostró recurrencias durante el tratamiento con anakinra alcanzando un rápido alivio de los síntomas a las 48 h del inicio, lo que permitió la retirada de los corticoides con el beneficio que esto supone en el desarrollo de los pacientes pediátricos. Sin embargo, la pericarditis reapareció en el 25% de los pacientes tras la reducción de la dosis, y a los 7-30 días de suspender el tratamiento en el 31% de los casos, haciendo necesaria su reintroducción, consiguiéndose finalmente el control de la enfermedad. Siete de los 16 pacientes no presentaron pericarditis refractaria en ningún momento durante el tratamiento ni tras finalizarlo, durante una media de seguimiento de 25,4 meses.

En cuanto a la seguridad del fármaco presentada en la bibliografía, las reacciones adversas son en general poco frecuentes y leves observándose únicamente reacciones locales en el lugar de la inyección, al igual que en nuestro paciente.

En conclusión, el uso del inmunosupresor anakinra en nuestro paciente ha demostrado ser un tratamiento seguro y efectivo en el tratamiento de la pericarditis refractaria corticodependiente que no responde al tratamiento con colchicina, permitiendo la retirada de los corticoides, mostrando además un efecto rápido en la resolución de la enfermedad.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

- Camacho-Lovillo M, Méndez-Santos A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis with interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1293-4. DOI: 10.1007/s00246-013-0663-y
- Picco P, Brisca G, Traverso F, Loy A, Gattorno M, Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1 β receptor antagonist (anakinra): An unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):264-8. DOI: 10.1002/art.24174
- Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, Meini A, Breda L, Alessio M, *et al.* Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J Pediatr.* 2014;164(6):1425-31. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.065
- Lazaros G, Imazio M, Brucato A, Picardi E, Vassilopoulos D, Vasileiou P, *et al.* Anakinra: an emerging option for refractory idiopathic recurrent pericarditis. A systematic review of published evidence. *J Cardiovasc Med.* 2015;17(4):256-62. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000266