

ISSN-L: 1130-6343



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

91 Innovación abierta en Farmacia Hospitalaria

Juan Alfredo Montero Delgado, Miguel Ángel Mañez Ortiz

93 La nutrición artificial, una labor multidisciplinar. El papel de las revistas de nutrición en la difusión de su importancia

Francisco José Sánchez-Muniz, Jesús M. Culebras

Originales

95 Impacto económico de olaparib en el tratamiento de mantenimiento de mujeres con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado en recaída, platino sensibles y con mutación *BRCA* en España

Laura Delgado-Ortega, Jordi Ginés Rubió, María del Carmen Garcías de España, David Carcedo, Luis Cordero Puentes, Carlota Moya de Alarcón

103 Estrategia multidisciplinar para reducir errores en el uso de los gases medicinales

Miguel Ángel Amor-García, Sara Ibáñez-García, Alicia Díaz-Redondo, Ana Herranz Alonso, María Sanjurjo Sáez

108 Evaluación de los servicios farmacéuticos en farmacias públicas hospitalarias del Distrito Federal – Brasil

Rodrigo Fonseca Lima, Maria Inês de Toledo, Paulo Henrique Dourado Silva, Janeth de Oliveira Silva Naves

116 Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral

Josep M. Llop Talaverón, Ana Novak, Josep M. Suñé Negre, María Badia Tahull, Elisabet Leiva Badasa, Josep R. Ticó Grau

Revisión

120 El reto del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en el paciente VIH+

Ramón Morillo-Verdugo, José Ramón Blanco Ramos, Laila Abdel-Kader Martín, María Álvarez de Sotomayor

Artículo especial

128 Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

Javier González-Bueno, Elena Calvo-Cidoncha, Daniel Sevilla-Sánchez, Núria Molist-Brunet, Joan Espaullella-Panicot, Carles Codina-Jané

Caso clínico

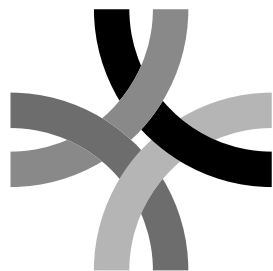
135 Reacción anafiláctica por certolizumab en una mujer joven con artritis reumatoide

Carmen Caballero-Requejo, Laura Monteagudo-González, Elena Urbieto-Sanz

Fe de errores

137 «Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan)»

Héctor Cristóbal-Gutiérrez, Virginia Martínez-Callejo, Ana María García de la Paz, David Gómez-Gómez, María Ochagavía-Sufrategui, Marta Valero-Domínguez, M.ª de las Mercedes Colorado-Araujo, Elena Vejo-Puente



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

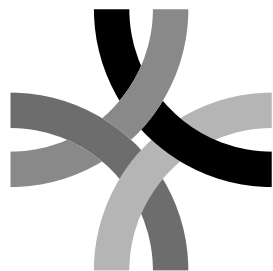
Contacto de soporte

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

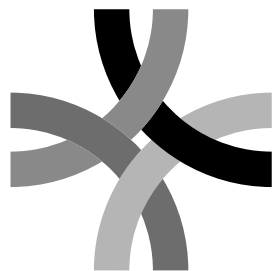
Dña. Cristina Calzón Blanco

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

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

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

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

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

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

Juan Carlos Izpissua 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

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

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-Corales 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.

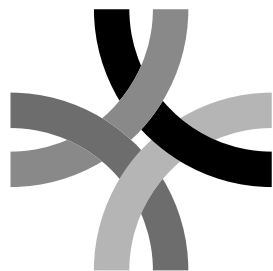
Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

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 3.
Mayo-Junio 2018

Editorial

- 91 **Innovación abierta en Farmacia Hospitalaria**
Juan Alfredo Montero Delgado, Miguel Ángel Mañez Ortiz
- 93 **La nutrición artificial, una labor multidisciplinar. El papel de las revistas de nutrición en la difusión de su importancia**
Francisco José Sánchez-Muniz, Jesús M. Culebras

Originales

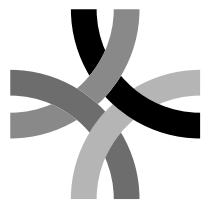
- 95 **Impacto económico de olaparib en el tratamiento de mantenimiento de mujeres con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado en recaída, platino sensibles y con mutación BRCA en España**
Laura Delgado-Ortega, Jordi Ginés Rubió, María del Carmen Garcías de España, David Carcedo, Luis Cordero Puentes, Carlota Moya de Alarcón
- 103 **Estrategia multidisciplinar para reducir errores en el uso de los gases medicinales**
Miguel Ángel Amor-García, Sara Ibáñez-García, Alicia Díaz-Redondo, Ana Herranz Alonso, María Sanjurjo Sáez
- 108 **Evaluación de los servicios farmacéuticos en farmacias públicas hospitalarias del Distrito Federal – Brasil**
Rodrigo Fonseca Lima, Maria Inês de Toledo, Paulo Henrique Dourado Silva, Janeth de Oliveira Silva Naves
- 116 **Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral**
Josep M. Llop Talaverón, Ana Novak, Josep M. Suñé Negre, María Badia Tahull, Elisabet Leiva Badosa, Josep R. Ticó Grau

Revisión

- 120 **El reto del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en el paciente VIH+**
Ramón Morillo-Verdugo, José Ramón Blanco Ramos, Laila Abdel-Kader Martín, María Álvarez de Sotomayor

Artículo especial

- 128 **Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad**
Javier González-Bueno, Elena Calvo-Cidoncha, Daniel Sevilla-Sánchez, Núria Molist-Brunet, Joan Espauella-Panicot, Carles Codina-Jané



Sumario *(cont.)*

Volumen 42. Número 3.
Mayo-Junio 2018

Caso clínico

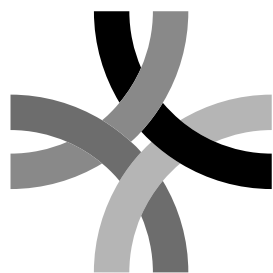
135 Reacción anafiláctica por certolizumab en una mujer joven con artritis reumatoide

Carmen Caballero-Requejo, Laura Monteagudo-González, Elena Urbieta-Sanz

Fe de errores

137 «Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan)»

*Héctor Cristóbal-Gutiérrez, Virginia Martínez-Callejo,
Ana María García de la Paz, David Gómez-Gómez,
María Ochagavía-Sufrategui, Marta Valero-Domínguez,
M.º de las Mercedes Colorado-Araujo, Elena Vejo-Puente*



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 42. Number 3.
May-June 2018

Editorial

- 91 Open innovation in Hospital Pharmacy
Juan Alfredo Montero Delgado, Miguel Ángel Mañez Ortiz
- 93 Artificial Nutrition, a multidisciplinary task. The role of the Nutrition journals in its diffusion
Francisco José Sánchez-Muniz, Jesús M. Culebras

Originals

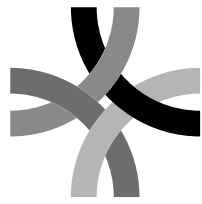
- 95 Economic impact of olaparib on maintenance treatment of patients with BRCA-mutation positive, platinum-sensitive relapsing high-grade serous epithelial ovarian cancer in Spain
Laura Delgado-Ortega, Jordi Ginés Rubió, María del Carmen Garcías de España, David Carcedo, Luis Cordero Puentes, Carlota Moya de Alarcón
- 103 Multidisciplinary strategy to reduce errors with the use of medical gases
Miguel Ángel Amor-García, Sara Ibáñez-García, Alicia Díaz-Redondo, Ana Herranz Alonso, María Sanjurjo Sáez
- 108 Evaluation of Pharmaceutical Services in Public Hospital Pharmacies of Federal District – Brazil
Rodrigo Fonseca Lima, Maria Inês de Toledo, Paulo Henrique Dourado Silva, Janeth de Oliveira Silva Naves
- 116 Phytosterol determination in lipid emulsions for parenteral nutrition
Josep M. Llop Talaverón, Ana Novak, Josep M. Suñé Negre, María Badia Tahull, Elisabet Leiva Badosa, Josep R. Ticó Grau

Review

- 120 The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient
Ramón Morillo-Verdugo, José Ramón Blanco Ramos, Laila Abdel-Kader Martín, María Álvarez de Sotomayor

Special Article

- 128 Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity
Javier González-Bueno, Elena Calvo-Cidoncha, Daniel Sevilla-Sánchez, Núria Molist-Brunet, Joan Espauella-Panicot, Carles Codina-Jané



Contents *(cont.)*

Volume 42. Number 3.
May-June 2018

Clinical case

- 135 Anaphylactic reaction by certolizumab in young woman with rheumatoid arthritis

Carmen Caballero-Requejo, Laura Monteagudo-González, Elena Urbieta-Sanz

Erratum

- 137 «Decreased everolimus blood concentration associated with consumption of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract sweets»

*Héctor Cristóbal-Gutiérrez, Virginia Martínez-Callejo,
Ana María García de la Paz, David Gómez-Gómez,
María Ochagavía-Sufrategui, Marta Valero-Domínguez,
M.º de las Mercedes Colorado-Araujo, Elena Vejo-Puente*

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

Montero Delgado JA, Mañez Ortiz MA. Innovación abierta en Farmacia Hospitalaria. Farm Hosp. 2018;42(3):91-92.



EDITORIAL

Innovación abierta en Farmacia Hospitalaria

Open innovation in Hospital Pharmacy

Juan Alfredo Montero Delgado¹, Miguel Ángel Mañez Ortiz²

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. España.

²Servicio Madrileño de Salud, Madrid. España.

En el replanteamiento de modelo sanitario actual, la innovación se presenta como una estrategia obligatoria para eliminar ineficiencias y aportar valor a la asistencia que damos a nuestros pacientes, buscando solucionar los problemas detectados y diseñando escenarios de futuro¹. Los modelos clásicos de innovación siempre han tenido su principio y su fin dentro de las propias organizaciones: se recopilan ideas internas, se utilizan estructuras propias para desarrollarlas y se aplican a los productos y servicios de la misma organización (innovación cerrada). Este método, concebido principalmente para evitar que la competencia se apropie de nuestras ideas, en un entorno globalizado e hiperconectado como el actual, donde la información fluye libremente y la tecnología avanza tan deprisa, restringir el flujo de ideas, tecnología y conocimiento al interior de la organización puede limitar los resultados obtenidos con la innovación y el desarrollo de la propia organización².

Por ello, el viejo modelo basado estructuralmente en departamentos internos de investigación, desarrollo e innovación (I+D+i), que tanto éxito tuvo hace años, se ha quedado obsoleto.

La innovación abierta como nuevo paradigma para la innovación en salud

En 2003, un profesor de Harvard llamado Henry Chesbrough se aventuró a esbozar un nuevo paradigma en el mundo de las organizaciones, fundamentado en la posibilidad de que las ideas puedan venir desde fuera de la propia organización³. Es el principio del fin de las barreras a la llegada de conocimiento procedente de fuentes externas. Su objetivo es muy claro: crear un futuro mucho más rico en ideas, creatividad y en aportar soluciones de valor a los problemas desde una perspectiva colaborativa y multidisciplinar.

Así nace la Innovación Abierta (IA), definida como "el uso intencionado de entradas y salidas de conocimiento para acelerar la innovación interna, y ampliar los mercados para el uso externo de la innovación, respectivamente"⁴.

Esto implica que la IA se fundamenta principalmente en dos actividades:

- Dotar a la organización de talento exterior (ideas, información, conocimiento, tecnología, etc.).
- Llevar el propio conocimiento y otros recursos internos de la organización al exterior en busca de nuevos productos, servicios o mercados.

Los cuatro elementos que propiciaron la aparición de la IA son la globalización de los mercados, la distribución y difusión sin fronteras del conocimiento, la aparición de la colaboración como nuevo modelo laboral, incluida la no presencial y el gran desarrollo y uso de las tecnologías de la información y de la comunicación (TICs).

La clave de este nuevo modelo de innovación tiene que ver fundamentalmente con el cambio en la participación de los diferentes agentes en el proceso de innovación, ya que en el modelo tradicional (cerrado) participan exclusivamente aquellos que pertenecen a la organización, mientras que en la IA se propone la participación activa de agentes ajenos a la misma.

Las fuentes de innovación externas pueden ser clientes, consumidores, universidades, centros de I+D+i, instituciones, empresas o incluso competidores. Todos ellos comparten objetivos con la organización innovadora y asumen un rol activo dentro de su proceso innovador. Estas interrelaciones generan un inédito ecosistema para la innovación, más difícil de manejar, pero también más "líquido" y mucho más potente.

Extrapolado al sector de la salud, en este modelo innovador también los pacientes participan activamente en el diseño de procesos, productos y servicios sanitarios que posteriormente van a utilizar ("co-creadores")⁵.

Existen varios factores de éxito imprescindibles para la IA. Dos de ellos son la existencia de un liderazgo que promueva el cambio cultural necesario para el intercambio de conocimiento y la presencia de sistemas informáticos adecuados que faciliten la conexión, comunicación y cooperación de los diferentes agentes innovadores.

La IA fomenta la cultura innovadora y genera en las organizaciones sanitarias un ambiente óptimo para la proliferación de ideas o proyectos des-

Autor para correspondencia

Juan Alfredo Montero Delgado
 Servicio de Farmacia Hospitalaria,
 Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
 Carretera General del Rosario, 145.
 Santa Cruz de Tenerife. España.

Correo electrónico:
 jmondel@gobiernodecanarias.org

Recibido el 15 de febrero de 2018;
 aceptado el 9 de abril de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10990



de las diferentes perspectivas y conocimientos de los participantes, cuya simbiosis busca la generación de ese valor añadido en forma de nuevos y más adecuados servicios o productos sanitarios⁶.

Innovación abierta en Farmacia Hospitalaria

Al igual que nuestro sistema sanitario, la Farmacia Hospitalaria (FH) también necesita renovar su modelo debido al aumento progresivo de competencias adquiridas por el farmacéutico de hospital y las nuevas necesidades de los pacientes y del Sistema Nacional de Salud respecto al uso de los medicamentos en los últimos años. El modelo demandado actualmente está menos orientado al medicamento y más al paciente (accesibilidad, humanización, calidad percibida, satisfacción en la atención farmacéutica, etc.) y a los resultados en salud generados por los medicamentos.

Afortunadamente, la FH ya tiene experiencia en cambios de modelo y autorrenovación⁷.

La innovación dentro de los Servicios de FH (SFH) es una línea estratégica transversal que potencia su mejora continua, intentando optimizar procesos que aportan valor añadido o suprimiendo los ineficaces. Ante esta necesidad de "reinventarse", también resulta obligatorio para la FH apoyarse en la innovación para descubrir nuevas soluciones a los problemas actuales.

La aplicación de modelos colaborativos de innovación dentro de los SFH, como la IA, generan oportunidades de mejora dentro de los mismos ya que al eliminar barreras organizacionales, atraen al talento externo, potencian la interacción entre los diferentes agentes y generan nuevas ideas y soluciones de valor que pueden mejorar la eficiencia de procesos y/o la atención farmacéutica que ofrecemos a nuestros pacientes⁸.

La IA es complementaria a la innovación habitual en cualquiera de las áreas de un SFH (terapéutica-asistencial, gestión-logística, tecnológica, etc.), y permite aportar nuevos enfoques y soluciones para cada problema gracias a la visión y colaboración con el resto de agentes innovadores, incluidos los pacientes⁹.

La posición privilegiada de la FH dentro del proceso farmacoterapéutico ha permitido establecer alianzas profesionales con todos los agentes implicados (industria farmacéutica, gestores sanitarios, instituciones, pres-

criptores, personal de enfermería, pacientes, etc.). De la misma forma, es frecuente también que existan conexiones con el ámbito académico (universidades) e investigador (centros de I+D+i). La experiencia con la IA en la FH española en el momento actual es prácticamente inexistente, aunque empiezan a publicarse algunas experiencias internacionales de rediseño basado en la cocreación con participantes externos¹⁰.

Ante los diferentes *partners* potenciales que tiene la FH, es razonable pensar que el farmacéutico hospitalario se encuentra en una situación óptima para promover, impulsar, coordinar y liderar proyectos de IA que estén relacionados con medicamentos y la mejora de sus resultados en salud en los pacientes. Asimismo, el farmacéutico de hospital, como profesional sanitario experto en medicamentos y su entorno, tiene conocimientos y habilidades para ejercer el papel de *partner* de salud de los diferentes agentes dentro de un modelo de IA, ya sea en funciones clínicas, gestoras, consultoras o de investigación.

La IA es una oportunidad prometedora para hacer frente a los retos transformadores actuales de la FH, aunque esta se encuentre en estadios precoces y esté aún por explorar.

La FH no debe permanecer ajena a esta corriente, debería asumir su liderazgo fomentando y promoviendo la cultura de la IA en todos los ámbitos sanitarios y no sanitarios, para así poder definir y modelar la ventana al futuro de la profesión.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A José Manuel Martínez Sesmero y a Xavier Olba, por su ayuda, revisión y aportes desinteresados.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés. Los autores declaran que no tienen ningún tipo de conflictos de interés respecto a la publicación de este artículo en su revista, ni laborales, de investigación, económicos o morales.

Bibliografía

1. Greenhalgh T, Robert G, Macfarlane F, Bate P, Kyriakidou O. Diffusion of innovations in service organizations: systematic review and recommendations. *The Milbank Quarterly*. 2004;82(4):581-629. DOI:10.1111/j.0887-378X.2004.00325.x
2. González-Sánchez R, García-Muiña FE. Innovación abierta: Un modelo preliminar desde la gestión del conocimiento. *Intangible Capital*. 2011;7(1):82-115. DOI:10.3926/ic.2011.v7n1.p82-115
3. Chesbrough H. *Open innovation: The new imperative for creating and profiting from technology*. 1st ed. Boston, Massachusetts Harvard Business School; 2003.
4. Chesbrough H, Vanhaverbeke W, West J. *Open innovation: Researching a New Paradigm*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.
5. Hippel E. *Democratizing innovation*. 1st ed. Cambridge, Massachusetts: MIT Press; 2005.
6. Bullinger A, Rass M, Adamczyk S, Moeslein K, Sohn S. Open innovation in health care: Analysis of an open health platform. *Health Policy*. 2012;105(2-3):165-75. DOI: 10.1016/j.healthpol.2012.02.009
7. Abramowitz P. The evolution and metamorphosis of the pharmacy practice model. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(16):1437-46. DOI: 10.2146/ajhp090286.
8. Huete L, Herranz A. La innovación en farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2009;33(1):1-3. DOI: 10.1016/S1130-6343(09)70728-7
9. Poveda Andrés JL, coordinador. *Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Innovación en Procesos* [Monografía en Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017. [citado 15/02/2018]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/monofh7/Monografia_FH7_final.pdf
10. Elliott R, Lee C, Beanland C, Goeman D, Petrie N, Petrie B, *et al*. Development of a clinical pharmacy model within an Australian home nursing service using co-creation and participatory action research: theVisiting Pharmacist (ViP) study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018722. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018722

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM. La nutrición artificial, una labor multidisciplinaria. El papel de las revistas de nutrición en la difusión de su importancia. Farm Hosp. 2018;42(3):93-94.



EDITORIAL

La nutrición artificial, una labor multidisciplinaria. El papel de las revistas de nutrición en la difusión de su importancia

Artificial Nutrition, a multidisciplinary task. The role of the Nutrition journals in its diffusion

Francisco José Sánchez-Muniz¹, Jesús M. Culebras²

¹Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid, España. ²De la Real Academia de Medicina de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Académico Asociado al Instituto de España, Director de *Journal of Negative and No Positive Results*. España.

Autor para correspondencia

Francisco José Sánchez-Muniz
Departamento de Nutrición,
Facultad de Farmacia,
Universidad Complutense.
28040-Madrid, España.

Correo electrónico:
e-mail: frasan@ucm.es

Recibido el 11 de abril de 2018;
aceptado el 13 de abril de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11038

El cuerpo es un conglomerado de sustancias químicas; cuando estas están alteradas se produce la enfermedad.

Paracelso

Una de las barreras más importantes para el progreso del conocimiento es la escasa difusión y divulgación de los avances científicos y de los descubrimientos e innovaciones que se producen. Sin embargo, en los últimos veinte años se ha originado la paradoja de que a pesar de la facilidad y capacidad para transferir conocimiento, la información que se transmite es tremendamente plural, banal y fútil, lo que parcialmente bloquea las vías normales del conocimiento¹. Son muchos los cauces mediante los cuales la ciencia de la nutrición progresa: publicaciones en revistas científicas, comunicaciones en congresos nacionales e internacionales, comunicaciones en foros de divulgación, prensa, radio, televisión, Internet, etc. El inmenso poder mediático actual potencia a la vez los efectos positivos de la comunicación sobre el progreso de la nutrición y su difusión con informaciones científicamente correctas; no obstante, también potencia los negativos, cuando prevalecen la publicidad y los intereses mercantiles. Cualquier ámbito social o cultural se encuentra mediatizado por los medios de comunicación (p. ej., Internet), que permite además de una comunicación fluida y rápida, el acceso instantáneo a revistas y publicaciones de calidad, agilizando con ello la enseñanza de la nutrición y las posibilidades de la educación nutricional para las políticas de salud pública². No obstante, una de sus grandes debilidades es la enorme cantidad de mensajes y páginas con poco rigor científico³. Es por tanto necesario formar a la población para

que aprenda a "discriminar" la información veraz, actual y de calidad en temas de nutrición. Por ello, la información debe seleccionarse y emitirse, evitando juicios de valor o posturas mediatizadas que condicionen a la audiencia, creando en ella opiniones dirigidas y falseadas².

Otro aspecto que frena el desarrollo de una ciencia y la aplicación de los conocimientos es la falta de interconexión entre expertos, científicos e investigadores. Por ello, la nutrición no puede entenderse sin una verdadera colaboración e interacción entre profesionales cualificados, haciéndose la necesidad de esta relación aún más evidente cuando nos referimos a la nutrición clínica⁴, en la que se supera el concepto clásico de soporte nutricional y aparece el de dietoterapia. Todo esto adquiere especial relevancia en lo que se refiere a la alimentación artificial como soporte nutricional para pacientes que no mantienen una función digestiva suficiente para restablecer o mantener el estado nutricional óptimo o para aquellos malnutridos o en vías de estarlo^{4,5}.

La alimentación enteral y parenteral supone, ante todo, la individualización del paciente y su tratamiento, conociendo el trastorno específico que padece, la cantidad y calidad de energía y nutrientes que requiere, la vía y el ritmo de aplicación que debe utilizarse, amén de estar familiarizado sobre las posibles interacciones, antagonismos y sinergias que pueden producirse entre los alimentos y los fármacos que reciba. Además, la propia enfermedad puede comportar anorexia, dificultad para la ingesta y masticación, disfagia, falta de autonomía, anomalías en la digestión o en la absorción de los alimentos o, incluso, un aumento de los requerimientos nutricionales, por estado hipermetabólico o por existir pérdidas más o menos importantes de nutrientes por vómitos o diarreas crónicas refractarias al tratamiento. Por ello, la situación demanda conocimientos no solo del momento y la evolución



fisiopatológica del paciente, sino también sobre nutrición clínica, farmacocinética y farmacodinamia, sin olvidar la interacción de los nutrientes y los fármacos sobre nuestro genoma y las diferencias de respuesta entre individuos⁶. Estudios experimentales han demostrado que la ausencia de nutrientes en la luz intestinal provoca la atrofia de las vellosidades intestinales y, por tanto, el fracaso de su papel fisiológico digestivo e inmunitario, afectándose también de forma drástica la calidad y cantidad de la microbiota intestinal, lo que reduce muy negativamente en nuestra economía⁷.

Los equipos multidisciplinares de soporte nutricional deberán estar formados por profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeros, dietistas, etc.) y ser estos los encargados de identificar a los pacientes en riesgo nutricional proporcionándoles un soporte nutricional y un seguimiento clínico individualizados y optimizados, elaborando protocolos para la identificación, el seguimiento y el tratamiento de los pacientes con nutrición artificial. Estos protocolos no solo se ceñirán a la nutrición, a la inclusión o exclusión en el hospital de diferentes tipos de productos o de alimentos para la nutrición parenteral o enteral, sino también a la administración de medicamentos, a la trazabilidad de los mismos, al estudio de las posibles interacciones entre ellos o con alimentos, al manejo de catéteres, a la atención psicológica y física del paciente, e incluso a temas de bioética^{4,6}.

Pero todos estos aspectos estarían muy limitados sin la actualización de los conocimientos por parte de todos los estamentos implicados, y eso obligatoriamente implica incentivar la transferencia de una información de calidad y ordenar un sistema de conexión entre estamentos y revistas científicas del mismo campo. A este respecto, el pasado 25 de enero en la Real Academia Nacional de Farmacia tuvo lugar un encuentro entre cuatro revistas españolas –*Nutrición Hospitalaria*, *Farmacia Hospitalaria*, *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* y *Journal of Negative and No Positive Results (JONNPR)*–, con la finalidad de unificar criterios, llegar a acuerdos y abrir colaboraciones e interacciones entre publicaciones del campo de la nutrición y la nutrición clínica.

La mesa redonda estuvo constituida por el Dr. Jesús Culebras Fernández, académico de número de la Real Academia de Medicina de Valladolid, fundador y director emérito de la revista *Nutrición Hospitalaria*, que habló de “La SENPE y la revista *Nutrición Hospitalaria*. Orígenes y Desarrollo”; por la Dra. Teresa Bermejo Vicedo, jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal y directora de la revista *Farmacia Hospitalaria*, que impartió sobre “La revista *Farmacia Hospitalaria*”; por el Dr. José Manuel Moreno Villares, de la Unidad de Nutrición Clínica del Hospital 12 de Octubre y director de la revista *Nutrición Hospitalaria*, que disertó sobre “El futuro de la *Nutrición Hospitalaria*”; y por el Dr. Jesús Pintor

Just, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular IV de la Facultad de Óptica de la Universidad Complutense de Madrid, secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia y editor ejecutivo de la revista *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, que versó sobre “La revista *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia y la Nutrición*”. La mesa redonda fue presentada y coordinada por el Dr. Francisco José Sánchez-Muniz, miembro de número de la Real Academia Nacional de Farmacia y catedrático de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Terminadas las intervenciones, Sánchez-Muniz dirigió a los ponentes la pregunta sobre qué criterios debían aplicarse y cuál era la vía más ágil para ello. Los ponentes estuvieron de acuerdo en fijar a corto plazo una serie de reuniones en las que se plantearan los aspectos más importantes de colaboración y los acuerdos que beneficiaran a las revistas que participaban en la mesa redonda y, en particular, a la visibilidad de los temas relacionados con la nutrición y la nutrición hospitalaria.

Bibliografía

1. Martínez Hernández JA, Portillo Baquedano MP (eds.). Fundamentos de Nutrición y Dietética. Bases metodológicas y aplicaciones. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011.
2. Mayor Zaragoza F, Bastida Codina S, Sánchez-Muniz FJ. El papel de los medios en la obesidad. IV y V Cursos Avanzados sobre Obesidad y Síndrome Metabólico. XLVI Monografía de la Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto de España, 2018, p. 45-63.
3. Mañas Almendros M, Martínez de Vitoria Muñoz E. Internet y nuevas tecnologías. En: Libro Blanco de la Nutrición en España. Madrid: Fundación Española de la Nutrición (FEN); 2013, p. 473-9.
4. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211.
5. Romero Jiménez RM, Gomis Muñoz P, Crespo C, Piñeiro G, Pérez-Pons JC, García Rodicio S, et al. Training degree assessment of staff producing parenteral nutrition in Pharmacy Services. *Farm Hosp.* 2016;40(6):486-90.
6. Ordóvaz JM (ed.) La nueva ciencia del bienestar. Nutrigenómica. Drakontos. Barcelona: Editorial Planeta; 2013.
7. Etxeberria U, Milagro FI, González-Navarro CJ, Martínez A. Papel en la obesidad de la microbiota intestinal. *An Real Acad Farm.* 2016;82 (special issue): 234-59.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Delgado-Ortega L, Ginés Rubió J, Garcías de España MC, Carcedo D, Cordero Puentes L, Moya de Alarcón C. Economic impact of olaparib on maintenance treatment of patients with BRCA-mutation positive, platinum-sensitive relapsing high-grade serous epithelial ovarian cancer in Spain. *Farm Hosp.* 2018;42(3):95-102.



ORIGINALS

Economic impact of olaparib on maintenance treatment of patients with BRCA-mutation positive, platinum-sensitive relapsing high-grade serous epithelial ovarian cancer in Spain

Impacto económico de olaparib en el tratamiento de mantenimiento de mujeres con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado en recaída, platino sensibles y con mutación BRCA en España

Laura Delgado-Ortega¹, Jordi Ginés Rubió², María del Carmen Garcías de España³, David Carcedo⁴, Luis Cordero Puentes¹, Carlota Moya de Alarcón¹

¹AstraZeneca, Madrid. Spain. ²Pharmacy Service, University Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Baleares. Spain. ³Medical Oncology Service, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Baleares. Spain. ⁴Oblikue Consulting, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Laura Delgado-Ortega
Calle Serrano Galvache, 56
28033 Madrid. España.

Correo electrónico:
laura.delgado@astrazeneca.com

Recibido el 22 de septiembre de 2017;
aceptado el 16 de febrero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10904

Abstract

Objective: To estimate the economic impact of the introduction of olaparib in the Spanish National Health System as maintenance monotherapy in patients with BRCA-mutation positive high-grade serous ovarian cancer.

Method: A budget impact model was developed from the Spanish NHS perspective and a time horizon of 5 years for four treatment lines. The model included prevalent and incident patients estimated according to Spanish epidemiological data. Patients moved between treatment lines according to the progression-free survival and overall survival curves obtained from the respective clinical trials. Only direct costs (€ 2017) were considered: pharmacological, administration, adverse effects and genetic tests. The robustness of the model was verified by a univariate sensitivity analysis.

Results: The use of olaparib meant that, after 5 years, 6% fewer patients progressed to later lines compared to scenario without olaparib, remaining longer in the second line and delaying the initiation of subsequent lines. The total estimated budgetary impact ranged between € 1.6 and € 5.4 million (1-5 years). The economic impact associated to the introduction of olaparib is partially offset by the lower cost of chemotherapy, related adverse events, and palliative care in patients with olaparib than in patients without it.

KEYWORDS

Olaparib; Ovarian neoplasm; BRCA1 genes; BRCA2 genes; Economic evaluation; Poly(ADP-ribose) Polymerase inhibitors; Budget impact analysis.

PALABRAS CLAVE

Olaparib; Neoplasia ovárica; Genes BRCA1; Genes BRCA2; Evaluación económica; Poli(ADP-ribosa) Inhibidores de la polimerasa; Análisis del impacto presupuestario.

Resumen

Objetivo: Estimar el impacto económico de la introducción de olaparib en el Sistema Nacional de Salud como monoterapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado y mutación BRCA.

Método: Se desarrolló un modelo de impacto presupuestario desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y un horizonte temporal de cinco años a lo largo de cuatro líneas de tratamiento. El modelo incluye pacientes prevalentes e incidentes estimadas a partir de datos epidemiológicos españoles. Los pacientes se mueven entre las líneas de tratamiento en función de las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global obtenidas de los respectivos ensayos clínicos. Solo se consideraron costes directos (€ 2017): farmacológicos, de administración, efectos adversos y test genéticos. La robustez del modelo se ha comprobado a través de un análisis de sensibilidad univariante.

Resultados: El uso de olaparib conllevó que, tras cinco años, un 6% menos de pacientes progresaran a líneas posteriores, en comparación al escenario sin olaparib, permaneciendo más tiempo en segunda línea y retrasando el inicio de líneas subsiguientes. El impacto presupuestario total estimado osciló entre 1,6 y 5,4 millones de euros (1-5 años). Este impacto económico se ve parcialmente compensado por los costes de la quimioterapia, el manejo de sus efectos adversos y los cuidados paliativos, los cuales producen ahorros para el Sistema Nacional de Salud.



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: Olaparib as maintenance treatment in patients with BRCA-mutation positive high-grade serous ovarian cancer increases progression-free survival and delays the use of subsequent chemotherapy, with an budgetary impact for the Spanish National Health System of 5.4 million euros after 5 years.

Introduction

Ovarian cancer (OC) was the fifth most frequently diagnosed cancer in women in Spain in 2015 with 3,228 new cases, ranking sixth in terms of 5-year prevalence with 7,925 cases in 2012¹. In spite of continuous advances in the identification of hereditary OC, surgery and the introduction of new therapies², OC mortality remains considerable. In 2012, OC was, after breast cancer (15.5%)¹, the sixth leading cause of cancer death in women and the second cause of gynaecological cancer in Spain. The high mortality associated to OC may be explained, at least in part, by the non-specific clinical presentation, which makes an early diagnosis difficult and means that approximately 75% of patients are diagnosed at advanced stages³, leading to a worse prognosis, with a 5-year survival rate of 18.6% for stage IV⁴.

The majority of histological types of OC are of epithelial origin (~90%)⁵ and, of these, high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) is the most common, accounting for 70% of cases⁶. Additionally, it is characterized by a potential alteration in the BRCA1 and BRCA2 oncogenes in approximately 20% of cases⁷.

Each histological and/or molecular subtype is associated with distinct clinical behaviour, but historically they have been treated as a single entity. The combination of surgery and platinum-based chemotherapy is the gold standard for the first-line treatment² of patients at advanced stages. However, 70% of patients relapse at 3 years⁵, resulting in multiple treatment lines. Most patients respond to platinum therapy and are considered platinum-sensitive when there is a progression-free period of >6 months from the last dose². Standard treatment may be combined with anti-angiogenic therapy administered as maintenance monotherapy until progression, as it has been suggested that maintenance therapies administered to patients with a partial or complete response to chemotherapy may delay or even prevent recurrences⁸.

Olaparib has recently been approved as maintenance monotherapy in adult patients with BRCA mutation positive, platinum-sensitive (complete or partial) recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Olaparib is a poly ADP ribose polymerase inhibitor (PARPi), an enzyme involved in the repair of damaged DNA. It is the first approved PARPi and the only oral maintenance therapy in this subgroup of patients, and has been shown to delay disease progression⁹, although its economic impact for the Spanish health system has not been estimated yet.

The objective of this study was to estimate the economic impact of the introduction of olaparib in the Spanish National Health System (SNS) as maintenance monotherapy in adult patients with BRCA-mutation positive HGSOC across different treatment lines.

Methods

A model was developed in Microsoft Excel 2013 with the different therapeutic sequences recommended through which a patient cohort moves across four treatment lines. The perspective of the analysis was the National Health System (NHS) and time horizon was 5 years. Two clinically equivalent cohorts of patients were compared in the two scenarios: with and without olaparib.

Target population

The model included prevalent and incident patients diagnosed with BRCA-mutation positive, platinum-sensitive (PSR) HGSOC according to the indication for olaparib. The annual incidence and the prevalence of OC in Spain were obtained from the GLOBOCAN database¹. Prevalent patients enter the model in first year of the analysis from the second line of treatment onwards, while incident patients enter the model each year in the first line of treatment.

Conclusiones: Olaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado y mutación del gen BRCA aumenta la supervivencia libre de progresión y retrasa la utilización de quimioterapia posteriores, con un impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de 5,4 millones de euros tras 5 años.

The base case scenario considered that 75% of patients would have advanced OC³, with 90% having epithelial histology⁵ and 70% high-grade serous cancer⁶. It was assumed that 70% of patients undergo BRCA1/2 gene testing, with 20% being positive for a deleterious mutation in one of these genes⁷. Finally, it was considered that 91% of incident patients would start first line treatment with platinum-based chemotherapy, and that 65% of prevalent patients had previously been treated with at least one line of chemotherapy to which they responded¹⁰. The 341 estimated prevalent patients in the first year of the analysis were distributed between treatment lines as follows: 27%, 34%, 22% and 17% for the 2nd, 3rd, 4th and >4th lines, respectively (data on file). All these calculations for target population are shown in table S1 (*Supplementary Material*).

Treatment alternatives

Across all treatment lines, patients received a 6-cycle platinum-based chemotherapy regimen consisting of the combination of carboplatin plus paclitaxel, gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin (PLD) following the recommendations of guidelines² and the indications of the summary of product characteristics. Subsequently, patients received maintenance treatment until disease progression, consisting in: either watch and wait (W&W), bevacizumab or olaparib (Figure 1). The assumed distribution of use according to market data (data on file) of each doublet chemotherapy and maintenance therapy is shown in tables S2 and S3 (*Supplementary Material*).

Clinical parameters

Patients advance through treatment lines or exit the model according to the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) curves obtained from the corresponding pivotal clinical trials. The probability of progression to the next line of treatment was obtained from the difference between the PFS and OS curves, that is, in each cycle of the model patients who changed therapeutic line were the living patients (based on OS curve) who experienced progression (based on PFS curve).

The PFS curves of W&W and olaparib were developed according to the Kaplan-Meier (KM) curves reported in Study 19 for BRCA mutation positive patients¹¹, where the median PFS was 11.2 months for olaparib and 4.3 months for W&W. This study included patients who had received at least two lines of chemotherapy, so the same curve was used in these alternatives for all treatment lines from the second onwards. For bevacizumab, the KM PFS curves reported in the GOG-218¹² study were used for the first line and the OCEANS¹³ study for the second line.

Because the clinical trials of bevacizumab and olaparib showed no statistically significant differences in OS versus the comparator, a single OS curve was developed for each line, regardless of the maintenance treatment administered.

Therefore, it was decided to develop exponential curves based on the average of the median OS reported in the bevacizumab studies, since they were specific for first and second treatment lines, using the GOG-218 study (39.5 months) for the first line¹² and the OCEANS study (33.3 months) for the second line¹³. In the absence of specific OS data for the third and fourth lines, and to simulate the decrease in survival in these lines, a correction factor was applied to the median OS calculated in the previous line. For this purpose, the same reduction in OS that was reported in the study by Hanker *et al.* was assumed¹⁴. Therefore, applying a correction factor of 64% with respect to the second line and 79% with respect to the third line, the calculated median OS in the third and fourth lines were 21.3 and 16.8 months, respectively. It was assumed that all patients that progressed beyond the fourth line would undergo palliative care for five months and until death.

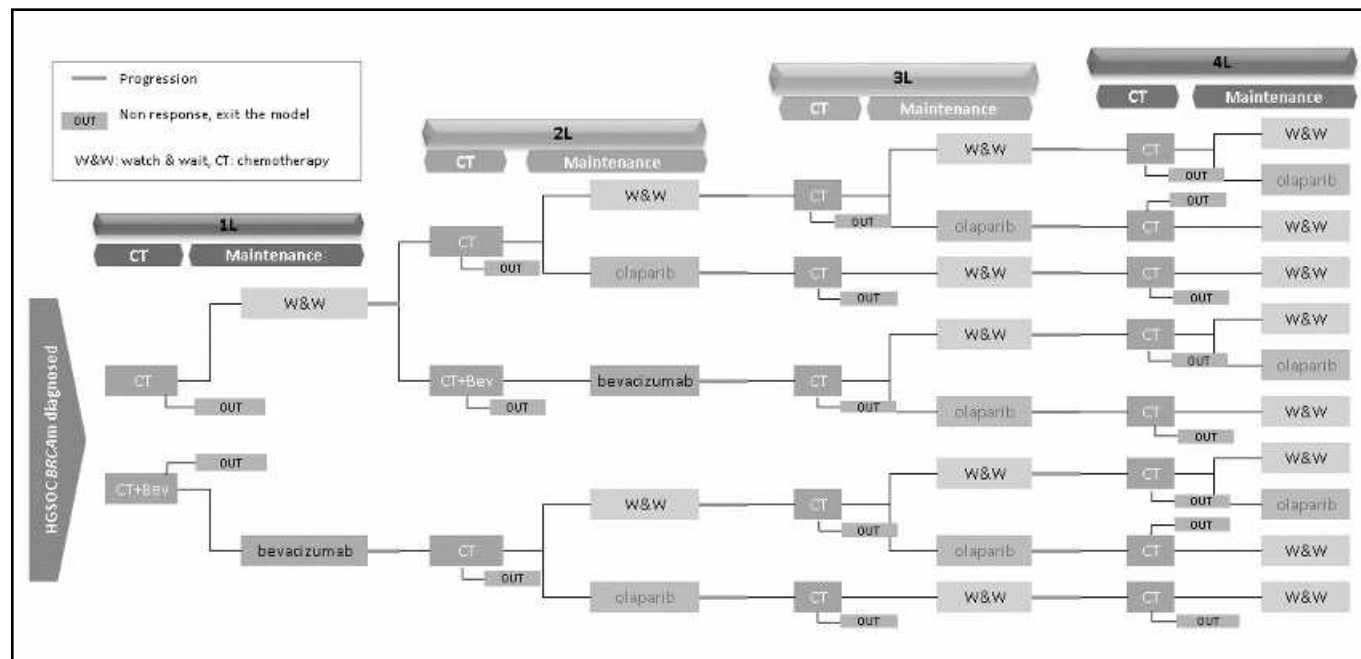


Figure 1. Bev: bevacizumab; W&W: watch and wait; OUT: leaves the model due to death.

Resource use and costs

The analysis only included direct costs (€ 2017): pharmacological, administration, adverse events (AE) associated with chemotherapy and the cost of *BRCA* gene testing (in the scenario with olaparib).

The ex-factory price¹⁵ was used to calculate the pharmacological costs, applying the corresponding deduction according to RDL 08/2010 (7.5% for bevacizumab and 4% for olaparib)¹⁶. The dosage recommended in the summary of product characteristics for each product (used in respective clinical trials as well) was used⁹, selecting the most economical packaging and considering the optimization of vials. To calculate intravenous (IV) doses, a mean weight of 73 kg¹⁷, as reported in the OCEANS study for patients with OC (close to that reported in Study 19—mean of 73.3 kg), and a mean body surface area of 1.76m² were used (calculated from the weight and height reported by the National Institute of Statistics for the Spanish population). The unit cost of one IV administration was € 263.46¹⁸. The estimated monthly (4 weeks) costs were between € 870.01 and € 1.402.36 for platinum-based chemotherapy, € 4,648.87 for bevacizumab and € 4,780.80 for olaparib as maintenance treatment (Table S4, *Supplementary Material*).

The duration of treatment considered was 4.5 months (6 cycles) for doublet chemotherapy and until progression (according to PFS) for maintenance treatments (bevacizumab or olaparib). In the case of palliative treatment, a cost of € 838.71€ was considered for the 5 months prior to death¹⁹.

The cost of AE due to chemotherapy (with a frequency > 1% in the ICON7 study²⁰) was calculated as the weighted mean of the unit cost of each event¹⁸ and the percentage of patients who experienced it during the study. The weighted cost attributed to AE due to chemotherapy was € 183.85 (Table S5, *Supplementary Material*).

In the scenario with olaparib, where patients had been tested for the *BRCA* mutation, the cost of the genetic test was € 1,214.88²¹.

Sensitivity analysis

To evaluate the robustness of the results and determine their influence on the base case results, a univariate sensitivity analysis was performed, modifying individually the parameters with the greatest uncertainty. Therefore, parameters analysed were: the target population ($\pm 5\%$ of the parameters related to *BRCA* testing), correction factors for OS in the 3rd and 4th lines ($\pm 50\%$), market shares of olaparib in the 2nd 3rd and 4th

lines ($\pm 20\%$), alternative parametrization of PFS curve for olaparib (log-normal distribution) based on Hettle *et al.*²², duration of maintenance treatment (maximum duration of 16.5 months for olaparib and 15 months for bevacizumab in the 1st line⁹), weight and body surface area ($\pm 20\%$ and $\pm 10\%$, respectively), olaparib dose (mean 659.7 mg in Study 19¹¹), chemotherapy cost (-25% and $+25\%$ considering brand PDL) and the unit costs of *BRCA* testing and IV administration ($\pm 50\%$ and $\pm 20\%$, respectively).

Results

The results of the base case analysis show that the use of olaparib would generate an additional cost for the NHS of € 5 million in the third year, remaining stable until the fifth year. Although the economic impact of the cost of maintenance treatment and *BRCA* testing is positive, it was partially offset by the cost of chemotherapy and their related AEs, and the cost of palliative care, that were lower in patients with olaparib than in patients without olaparib (Table 1). In *Supplementary Material* (Table S6) shows cost breakdown by treatment line, considering only drug and administration costs.

These results are conditioned by the clinical benefit provided by olaparib, since its use prolongs the PFS in comparison with the W&W alternative. In this context, after 5 years, it is estimated that 6% more women (167/584 vs 131/584) would remain free of progression in the second line of treatment in the scenario with olaparib, meaning that patients remain in early treatment lines for longer and the use of subsequent chemotherapy is delayed (Figure 2).

The results of the sensitivity analysis show that the greatest variability in the base case results occurred in the calculation of the target population, with changes of around 30-35% with respect to the base case. The remaining parameters analysed had a more moderate influence, ranging from 25% for the duration of maintenance treatment to 1% for the unit costs of *BRCA* testing and IV administration (Figure 3).

Discussion

Historically, ovarian cancer has been treated as a single entity, being surgery and the combination of platinum-based chemotherapy the gold standard. Even so, relapse rates remained high, resulting in multiple treatment

Table 1. Overall results of the scenarios without and with olaparib and the resulting budgetary impact

SCENARIO WITHOUT OLAPARIB	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Chemotherapy	€ 3,305,189	€ 2,442,174	€ 2,625,199	€ 2,783,894	€ 2,913,416
Adverse events due to chemotherapy	€ 90,650	€ 54,336	€ 55,738	€ 58,111	€ 60,066
Maintenance	€ 4,847,396	€ 6,264,077	€ 6,811,074	€ 7,047,504	€ 7,261,956
Palliative	€ 364,656	€ 231,366	€ 180,551	€ 168,500	€ 201,455
BRCA genetic test	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
TOTAL	€ 8,607,891	€ 8,991,954	€ 9,672,562	€ 10,058,009	€ 10,436,893
SCENARIO WITH OLAPARIB	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Chemotherapy	€ 3,238,291	€ 2,365,355	€ 2,511,687	€ 2,660,110	€ 2,786,522
Adverse events due to chemotherapy	€ 90,650	€ 53,144	€ 54,453	€ 56,643	€ 58,621
Maintenance	€ 6,328,421	€ 9,261,882	€ 11,983,773	€ 12,433,261	€ 12,589,215
Palliative	€ 358,776	€ 186,630	€ 138,966	€ 126,294	€ 156,484
BRCA genetic test	€ 256,415	€ 259,530	€ 262,611	€ 265,613	€ 268,683
TOTAL	€ 10,272,553	€ 12,126,542	€ 14,951,489	€ 15,541,922	€ 15,859,524
BUDGETARY IMPACT	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Chemotherapy	€ -66,898	€ -76,819	€ -113,512	€ -123,784	€ -126,895
Adverse events due to chemotherapy	€ 0	€ -1,192	€ -1,285	€ -1,468	€ -1,445
Maintenance	€ 1,481,025	€ 2,997,805	€ 5,172,698	€ 5,385,757	€ 5,327,259
Palliative	€ -5,880	€ -44,735	€ -41,585	€ -42,206	€ -44,971
BRCA genetic test	€ 256,415	€ 259,530	€ 262,611	€ 265,613	€ 268,683
TOTAL	€ 1,664,662	€ 3,134,588	€ 5,278,927	€ 5,483,913	€ 5,422,632

lines, with disease-free intervals becoming shorter, and eventually resistance and reduced survival.

Today, in the era of personalized medicine, there is a demand for target treatments specifically for a population previously identified through a predictive biomarker of response, ensuring the patients who benefit most from treatment are selected.

The recent approval of olaparib for treatment of patients with BRCA-mutation positive HGSOC is, thanks to its PARP inhibition mechanism, an innovative new therapeutic option for BRCA-mutation positive OC, since it allows the selection of those patients who benefit the most and therefore it leads to a more efficient use of economic resources²³. As maintenance the-

rapy, olaparib can prolong the duration of tumour remission and thus increase the time to progression, as well as favouring the control of disease-related symptoms, and delaying the need for subsequent lines of chemotherapy, thus maintaining or improving the quality of life.

There are few economic evaluations in OC, although in the recent years the number of pharmacoeconomic studies published following the approval of olaparib²⁴ and, in greater numbers, bevacizumab, has increased^{25,28}. The majority of these studies are cost-effectiveness studies using Markov models to compare the costs and long-term effects of introducing olaparib or bevacizumab as maintenance treatment for OC. No budget impact studies have been identified in this context.

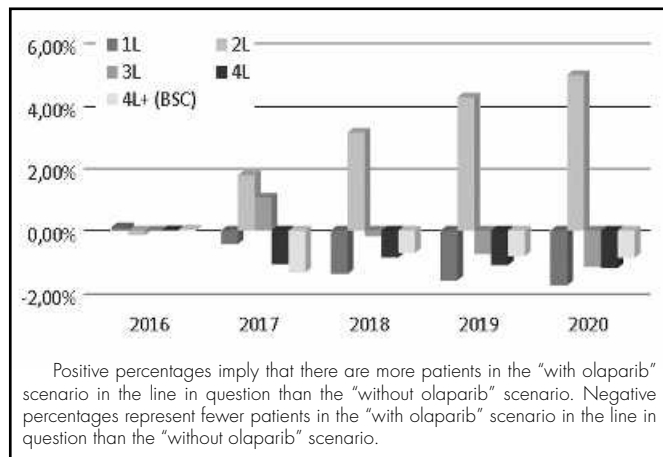


Figure 2. Percentage difference in the distribution of patients between treatment lines in the "with olaparib" scenario with respect to the "without olaparib" scenario. BSC: Best supportive care.

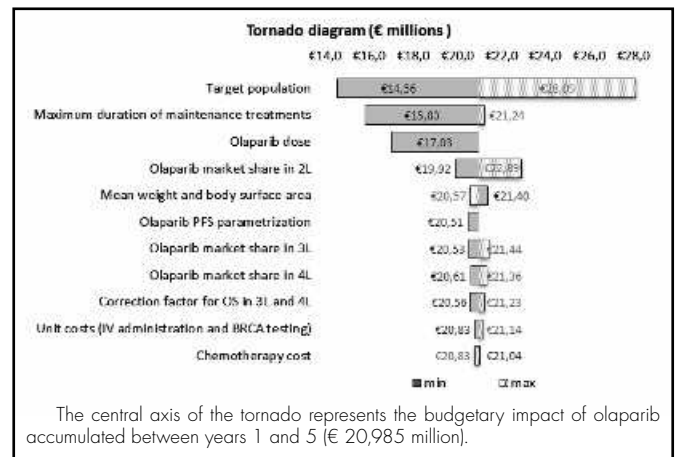


Figure 3. Univariate sensitivity analysis tornado diagram, cumulative 5-year result. PFS: progression-free survival. OS: overall survival. IV: intravenous.

Therefore, the present analysis is the first to determine the economic impact of the introduction of olaparib as maintenance therapy in different OC treatment lines. In addition, by modelling the patient flow between successive treatment lines based on the PFS and OS, the analysis allows to estimate the proportion of women who might benefit from receiving effective maintenance therapies in the short term, delaying subsequent lines of chemotherapy.

In economic terms, the results of the analysis show that the scenario with olaparib would generate an additional cost for the Spanish NHS of € 1.6 to € 5.4 M from the first to the fifth year. This is because olaparib can be used in patients where the only option was W&V until progression, which did not involve pharmaceutical expenditure. In addition, considering that the total expenditure on cancer drugs in Spain in 2016 was € 1,920 million²⁹, the additional cost of introducing olaparib would represent 0.09% of it, in the first year and 0.28% at five years.

Based on the study results, olaparib provides collateral savings despite the higher pharmaceutical costs because a greater percentage of patients stay in early therapeutic lines for longer, incurring less costs associated with the administration of subsequent chemotherapy and palliative treatments. At the same time, it is expected that the increased pharmacological costs associated with olaparib could have been mitigated if other types of direct costs were included in the analysis, such as medical visits, hospital stay and emergency admissions, as well as indirect costs due to lost work productivity of the patient or caregiver. In Spain, Antoñanzas *et al.*³⁰ calculated the direct and indirect costs associated with various types of cancer. Although they did not include OC, they did report the results in cervical cancer, which amounted to € 49M per year in direct costs and € 43M per year in lost productivity. An Italian study by Angioli *et al.*³¹ estimated that the mean annual cost for each caregiver during the first-line treatment of OC was € 10,981, with 3% of total work days lost.

The present analysis has some limitations, including those inherent to pharmacoeconomic models analysing successive lines of treatment, which can make it difficult to correctly represent clinical reality. In this respect, due to the lack of efficacy data conditioned on previous treatments, reported data on the efficacy of maintenance therapies according to the treatment line (in bevacizumab) and assuming the same efficacy for all the lines on olaparib were used. The efficacy of some these drugs might vary according to previous treatment or the time elapsed since the previous treatment.

Another limitation in the modelling of the OS is that we used an exponential parametric approach to construct the curves, allowing adjustment according to the median values. In addition, since specific survival data for each line was not available, correction factors were applied to avoid overestimating the number of women in the most advanced lines.

Additionally, model compares indirectly patients treated with olaparib (based on characteristics of Study 19) and patients treated with bevacizumab (based on characteristics of OCEAN study), what supposes another limitation of the analysis, due of the absence of Matching-adjusted indirect comparisons or a network meta-analysis.

A further limitation inherent to budget impact analyses is the future market shares of the treatments. In the present analysis, although real market data were used to approximate the current utilization rate, establishing the distribution of the maintenance therapies used over five years results in uncertainty that has repercussions, in absolute terms, in the final results of the analysis.

Another limitation is the lack of a national cost database. Therefore, the unit cost of some parameters, such as the genetic test to identify *BRCA* mutations or intravenous administration, may vary between autonomous

communities and even between centres. With regard to the types of costs included, as previously mentioned, no other direct costs associated with disease management were considered. In addition, to simplify the model, only the costs of AE related to chemotherapy were considered, since this was the only common treatment with a fixed duration, regardless of subsequent maintenance therapy. The rates of AE associated with maintenance treatments after chemotherapy are not high, and therefore the weight they would have on the model's economic performance would have been minimal (< 1% of the total budgetary impact).

To evaluate the uncertainty associated with these limitations, a univariate sensitivity analysis was performed on the values considered in the base case and the assumptions made. This showed the parameters related to the calculation of the target population had the greatest impact on the result. Anyway, a further validation of clinical outcomes presented in this analysis would be needed.

In conclusion, improving OC treatment continues to be a challenge, mainly due to the late diagnosis of the disease and the poor efficacy of conventional treatments. The introduction of new targeted treatments is an important advance in the management of maintenance treatments in selected patients, albeit at the expense of an increase in health expenditure. In this context, our study shows, based on a non-adjusted indirect comparison, that olaparib used as maintenance therapy after a second and successive lines of chemotherapy, results in fewer women progressing and more remaining in the initial lines, thus delaying the need for successive chemotherapy lines that worsen their quality of life. The study results show that the use of olaparib as maintenance treatment in women with *BRCA*-mutation positive HGSOC would have a reasonable and moderate economic impact on the NHS, based on the total expenditure on cancer drugs in Spain.

Funding

This study has been funded by AstraZeneca.

Acknowledgments

The authors thank Alba Villacampa, his contribution in the design of the analysis and the elaboration of the model.

Conflict of interests

Jordi Ginés has received fees from Roche Pharma and AstraZeneca. Dr. Garcias has received fees from AstraZeneca. Laura Delgado, Luis Cordero and Carlota Moya-Alarcón work for AstraZeneca which is the developer of the studio. David Carcedo works for the consultancy Oblisque Consulting, who received a grant from ASTRAZENECA for the realization of the study.

Contribution to scientific literature

This study provides an estimate of the budgetary impact of olaparib in patients with *BRCA* mutation-positive high-grade serous ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. Data is provided on its overall impact as well as by treatment line. It shows that women under maintenance treatment with olaparib would remain in initial lines, thus delaying the need for subsequent lines of chemotherapy.

Bibliography

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. [accessed: June 2017]. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403. Available at: <http://globocan.iarc.fr>
2. Santaballa A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E, *et al.* SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1206-12.
3. Guarneri V, Piacentini F, Barbieri E, Conte PF. Achievements and unmet needs in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;117(2):152-8.
4. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, *et al.* Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(Suppl. 1):S161-92.
5. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl. 6):vi24-vi32.
6. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012;460(3):237-49.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609-15.

8. Hope JM, Blank S V. Current status of maintenance therapy for advanced ovarian cancer. *Int J Womens Health*. 2010;1:173-80.
9. European public assessment reports [EPAR]. European Medicines Agency [EMA]. [accessed: June 2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WCOb01ac058001d124
10. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, DeFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-63
11. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852-61.
12. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(5):289-90.
13. Aghajanian C, Blank S V., Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-45.
14. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(10):2605-12.
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2016 [accessed: June 2017]. Available at: www.portalfarma.com
16. Real Decreto-Ley (RDL) 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. *Boletín Oficial del Estado*. 2010;126:45070-128 [accessed: June 2017]. Available at: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>.
17. Bevacizumab for the treatment of recurrent advanced ovarian cancer. [Internet]. National Institute for Clinical Excellence. Single technology appraisal (STA). 2012 [Accessed: June 2017]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta285/documents/ovarian-fallopian-tube-and-primary-peritoneal-cancer-recurrent-advanced-platinum-sensitive-partially-platinum-sensitive-bevacizumab-roche2>
18. Gisbert R, Brosa M. Healthcare cost database eSALUD [Internet]. Oblikue Consulting, SL. [accessed: June 2017]. Available at: <http://www.oblikue.com/en/index.htm>
19. Gómez-Batiste X, Caja C, Espinosa J, Bullich I, Martínez-Muñoz M, Porta-Sales J et al. The Catalonia World Health Organization demonstration project for palliative care implementation: quantitative and qualitative results at 20 years. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(4):783-94
20. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
21. Ley 5/2013 de 23 de diciembre, de Medidas Fiscales, de Gestión Administrativa y Financiera, y de Organización de la Generalitat. [Internet]. DOCV núm 7181, de 27 de diciembre de 2013. 2013. Available at: <http://www.boe.es/boe/dias/2014/01/31/pdfs/BOE-A-2014-970.pdf>
22. Hettle R, Posnett J, Borrill J. Challenges in economic modeling of anticancer therapies: an example of modeling the survival benefit of olaparib maintenance therapy for patients with BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *J Med Econ*. 2015;18(7):516-24
23. Meehan RS, Chen AP. New treatment option for ovarian cancer: PARP inhibitors. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016;3:3.
24. Smith HJ, Walters Haygood CL, Arend RC, Leath CA, Straughn JM. PARP inhibitor maintenance therapy for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):59-62.
25. Barnett JC, Alvarez Secord A, Cohn DE, Leath CA, Myers ER, Havrilesky LJ. Cost effectiveness of alternative strategies for incorporating bevacizumab into the primary treatment of ovarian cancer. *Cancer*. 2013;119(20):3653-61.
26. Mehta DA, Hay JW. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):677-83.
27. Schaffer EM, Coles TM, Wysham WZ, Roque DR, Kim KH, Wheeler SB. Adding Bevacizumab To Single-Agent Chemotherapy For The Treatment Of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis Of The Aurelia Trial. *Value Health*. 2015;18(7):A461.
28. Hinde S, Epstein D, Cook A, Embleton A, Perren T, Sculpher M. The Cost-Effectiveness of Bevacizumab in Advanced Ovarian Cancer Using Evidence from the ICON7 Trial. *Value Health*. 2016;19(4):431-9.
29. Almarza C. Evolución y tendencias del mercado farmacéutico español Quintiles IMS. Enero 2017 [accessed: June 2017]. Available at: http://static.correofarmacologico.com/docs/2017/01/19/mercado_farmacologico.pdf
30. Antoñanzas F, Oliva J, Velasco M, Zozaya N, Lorente R, López-Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuad Económicos Ice*. 2007;72:280-309.
31. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, Miranda A, de Cicco Nardone C, Terranova C, et al. Economic Impact Among Family Caregivers of Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(8):1541-6.

Supplementary material

Table S1. Target population of women who join the model each year

	%	5-year prevalence		Annual incidence				
		Year 1	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	
N cases of OC in Spain		7,925	3,513	3,556	3,598	3,639	3,681	
Advanced stage OC	75%	5,944	2,635	2,667	2,699	2,729	2,761	
Advanced epithelial OC	90%	5,349	2,371	2,400	2,429	2,457	2,485	
Serous high-grade epithelial OC	70%	3,745	1,660	1,680	1,700	1,720	1,739	
BRCA mutation test	70%	2,621	1,162	1,176	1,190	1,204	1,218	
BRCA mutation identified	20%	524	232	235	238	241	244	
Platinum-based chemotherapy-treated (1L)	91%	-	211	214	216	219	221	
In platinum-sensitive relapsing (≥2L)	65%	341	-	-	-	-	-	
Target population		341	211	214	216	219	221	

OC: ovarian cancer; L: therapeutic line.

341 estimated prevalent patients enter the model in first year. Estimated incident patients (211 to 221) enter the model consecutively every year in first line.

Table S2. Distribution of platinum-based chemotherapy regimens among the patients through the four treatment lines for olaparib and W&W as maintenance therapy*

Chemotherapy	First line	Second line	Third line	Fourth line
Carboplatin + Paclitaxel	58%	67%	40%	30%
Carboplatin + Gemcitabine	22%	18%	35%	35%
Carboplatin + Pegylated liposomal doxorubicin	20%	15%	25%	35%

* For bevacizumab as maintenance therapy, Carboplatin + Paclitaxel and Carboplatin + Gemcitabine are the platinum-based chemotherapy regimen for first and second line, respectively.

Table S3. Distribution between maintenance treatments through the treatment lines for the scenarios analysed (without and with olaparib)

Scenarios	Therapy adm. in the previous line	Therapy adm. in this line	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Maintenance treatment after first line chemotherapy							
Without and with olaparib	-	W&W	64%	64%	64%	64%	64%
	-	Bevacizumab	36%	36%	36%	36%	36%
Maintenance treatment after second line chemotherapy							
	Therapy adm. in 1st line	Therapy adm. in 2nd line	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Without olaparib	W&W	W&W	74%	74%	74%	74%	74%
	Bevacizumab	Bevacizumab	26%	26%	26%	26%	26%
With olaparib	W&W	W&W	100%	100%	100%	100%	100%
		Olaparib	60%	60%	62%	64%	56%
	Bevacizumab	W&W	15%	18%	20%	22%	34%
		Olaparib	25%	22%	18%	14%	10%
Maintenance treatment after third line chemotherapy							
	Admissions therapy on the 2nd line	Therapy adm. In 3rd line	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Without olaparib	W&W	W&W	100%	100%	100%	100%	100%
	Bevacizumab	W&W	100%	100%	100%	100%	100%
With olaparib	W&W	W&W	75%	80%	82%	85%	88%
		Olaparib	25%	20%	18%	15%	12%
	Bevacizumab	W&W	75%	77%	80%	82%	84%
		Olaparib	25%	23%	20%	18%	16%
Maintenance treatment after fourth line chemotherapy							
	Therapy adm. in 3rd line	Therapy adm. In 4th line	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Without olaparib	W&W	W&W	100%	100%	100%	100%	100%
With olaparib	W&W	W&W	70%	75%	77%	80%	83%
	Olaparib	Olaparib	30%	25%	23%	20%	17%
	Olaparib	W&W	100%	100%	100%	100%	100%

W&W: watch and wait; Adm: administered

Table S4. Monthly cost of doublet chemotherapy and maintenance treatments

Treatment	Dosage	Mg/cycle	Cost/cycle *	Cost/month *	Alternative cost/month
Carboplatin	400 mg/m ² /cycle	704	€ 107.57	€ 143.43	-
Gemcitabine	1 g/m ² days 1 and 8 of the cycle	3520	€ 153.82	€ 205.10	Carbo + gem [^] € 1,402.36
Doxorubicin / PLD	50 mg/m ² each 4 weeks	66	€ 18.02	€ 24.02	Carbo + PLD € 870.01 / € 2,473.37
Paclitaxel	175 mg/m ² /cycle	308	€ 402.34	€ 536.45	Carbo + pacl [^] € 1,382.43
Bevacizumab	1.5 mg/kg/cycle	1.095	€ 3,223.20	€ 4,297.59	€ 4,648.87 [^]
Olaparib	400 mg twice daily	-	-	€ 4,780.80	€ 4,780.80

Carbo: carboplatin, Gem: gemcitabine, Pacl: paclitaxel, PLD: pegylated liposomal doxorubicin. The price used is the ex-factory price consulted in the Botplus, applying the deduction of RDL 8/2010 to May 2017 for bevacizumab (7.5%) and olaparib (4%). The mean weight used for the calculation was 73 kg and the mean body surface was 1.76 m². In all cases, where possible, optimization of vials was considered. * One cycle consists of 21 days (3 weeks) and one month consists of 28 days (4 weeks).

[^] Includes the cost of IV administration of € 263.46 per infusion.

Table S5. Estimation of cost of AE due to chemotherapy

Adverse event	Rate *	Unit cost
Neutropenia	15.1%	€ 186.90 ¹⁸
Febrile neutropenia	1.9%	€ 2,650.86 ¹⁸
Thrombocytopenia	2.0%	€ 524.04 ¹⁸
Arterial thromboembolic event	1.4%	€ 3,527.54 ¹⁸
Venous thromboembolic event	1.8%	€ 2,716.20 ¹⁸
		€ 183.85

* Standard Chemotherapy arm of ICON7 study²⁰

Table S6. Results for drug and administration costs, breakdown by treatment line (euro x 1,000)

SCENARIO WITHOUT OLAPARIB	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
1L	€ 4,727	€ 6,135	€ 6,536	€ 6,701	€ 6,806
2L	€ 2,126	€ 1,956	€ 2,211	€ 2,337	€ 2,507
3L	€ 758	€ 352	€ 444	€ 495	€ 530
4L	€ 542	€ 263	€ 245	€ 299	€ 332
4L+ (BSC)	€ 365	€ 231	€ 181	€ 169	€ 201
TOTAL	€ 8,517	€ 8,938	€ 9,617	€ 10,000	€ 10,377
SCENARIO WITH OLAPARIB	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
1L	€ 4,727	€ 6,135	€ 6,536	€ 6,701	€ 6,806
2L	€ 2,425	€ 3,218	€ 4,402	€ 5,190	€ 5,852
3L	€ 1,736	€ 1,533	€ 2,625	€ 2,262	€ 1,803
4L	€ 679	€ 742	€ 933	€ 941	€ 914
4L+ (BSC)	€ 359	€ 187	€ 139	€ 126	€ 156
TOTAL	€ 9,925	€ 11,814	€ 14,634	€ 15,220	€ 15,532
BUDGETARY IMPACT	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
1L	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
2L	€ 299	€ 1,262	€ 2,191	€ 2,853	€ 3,345
3L	€ 978	€ 1,180	€ 2,181	€ 1,767	€ 1,273
4L	€ 137	€ 479	€ 688	€ 642	€ 583
4L+ (BSC)	€ -6	€ -45	€ -42	€ -42	€ -45
TOTAL	€ 1,408	€ 2,876	€ 5,018	€ 5,220	€ 5,155

BSC: best supportive care

Cost of AE due to chemotherapy and testing cost for BRCA mutation are not included in this table

Cómo citar este artículo:

Amor-García MA, Ibáñez-García S, Díaz-Redondo A, Herranz Alonso A, Sanjurjo Sáez M. Estrategia multidisciplinar para reducir errores en el uso de los gases medicinales. Farm Hosp. 2018;42(3):103-107.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Estrategia multidisciplinar para reducir errores en el uso de los gases medicinales

Multidisciplinary strategy to reduce errors with the use of medical gases

Miguel Ángel Amor-García¹, Sara Ibáñez-García¹, Alicia Díaz-Redondo², Ana Herranz Alonso¹, María Sanjurjo Sáez¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón, Madrid. España. ²Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Sara Ibáñez García
Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón, Madrid. España.
Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid

Correo electrónico:
sara.ibanez@salud.madrid.org

Recibido el 17 de octubre de 2017;
aceptado el 28 de noviembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10920

Resumen

Objetivo: Existe una falta de concienciación sobre los riesgos asociados al uso de los gases medicinales tanto por parte de los profesionales como por parte de las organizaciones sanitarias, que no han definido estrategias que garanticen la seguridad en su utilización. Nuestro objetivo fue redefinir el circuito de utilización de los gases medicinales en el ámbito hospitalario.

Método: En una unidad de hospitalización tuvo lugar un evento centinela, la administración incorrecta de un gas medicinal a un paciente ingresado. Un equipo multidisciplinar realizó el análisis causa-raíz del evento. Se propusieron áreas de mejora encaminadas a actuar sobre los errores detectados y así definir un programa que garantizara la seguridad en el uso de los gases medicinales.

Resultados: Se identificaron nueve errores y se definieron acciones de mejora en: almacenamiento (separación e identificación de los gases de uso clínico y de los de uso industrial); prescripción (inclusión de seis protocolos en el programa de prescripción electrónica); validación (revisión de la prescripción de los gases medicinales por un farmacéutico); dispensación (implantación de un protocolo de traslados), y administración (información sobre los manómetros utilizados para cada tipo de gas). Además, se impartió formación relativa al uso de los gases medicinales. Se colocaron 72 pósters en las unidades clínicas con recomendaciones para su uso seguro.

Conclusiones: La implantación de un circuito que integra todas las fases de utilización de los gases medicinales e implica a todos los profesionales involucrados se presenta como la estrategia dirigida a aumentar la seguridad en la utilización de estos medicamentos.

Abstract

Objective: Lack of awareness of the risks associated with the use of medical gases amongst health professionals and health organizations is concerning. The objective of this study is to redefine the use process of medical gases in a hospital setting.

Method: A sentinel event took place in a clinical unit, the incorrect administration of a medical gas to an inpatient. A multidisciplinary cause-root analysis of the sentinel event was carried out. Different improvement points were identified for each error detected and so we defined a good strategy to ensure the safe use of these drugs.

Results: 9 errors were identified and the following improvement actions were defined: storage (gases of clinical use were separated from those of industrial use and proper identification signs were placed), prescription (6 protocols were included in the hospital's Computerized Physician Order Entry software), validation (pharmacist validation of the prescription to ensure appropriate use of these), dispensation (a new protocol for medical gases dispensation and transportation was designed and implemented) and administration (information on the pressure gauges used for each type of gas was collected and reviewed). 72 Signs with recommendations for medical gases identification and administration were placed in all the clinical units. Specific training on the safe use of medical gases and general safety training was imparted.

Conclusions: The implementation of a process that integrates all phases of use of medical gases and applies to all professionals involved is presented here as a strategy to increase safety in the use of these medicines.

PALABRAS CLAVE

Gestión de la seguridad; Errores de medicación; Efectos secundarios relacionados con medicamentos y reacciones adversas; Almacenamiento de medicamentos/normas; Gases.

KEYWORDS

Safety management; Medication error; Drug-related side effects and adverse reactions; Drug storage/standards; Gases.



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

Hasta la reciente aprobación de los gases medicinales (GM) como medicamentos (Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre)¹ existía una falta de concienciación de los riesgos asociados a su uso. Por ello, numerosas organizaciones sanitarias han desarrollado estrategias dirigidas a aumentar la seguridad en el uso de los medicamentos dado que la aplicación de estrategias específicas para garantizar el uso seguro de los GM ha sido muy limitada. Algunos autores han emitido recomendaciones puntuales dirigidas al correcto almacenamiento y a fomentar, de forma general, el uso seguro de los GM en el ámbito hospitalario^{2,7}. Solo existe una publicación que detalla cada una de las etapas del procedimiento de gestión de GM en el ámbito hospitalario, elaborada por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria⁸. Sin embargo, esta no incluye la fase de prescripción ni la formación y difusión a los profesionales sanitarios, y no establece la aplicación práctica del proceso completo.

Numerosos estudios han revelado que la utilización de los medicamentos constituye la causa mayoritaria por la que se producen eventos adversos en la provisión de la asistencia sanitaria^{9,14}. Según un informe emitido por la Food and Drug Administration, en el periodo comprendido entre los años 1997-2001, los errores producidos en EE. UU. en relación al uso de los GM derivaron en un total de 7 muertes y 15 daños irreversibles en los pacientes¹⁵. Por ello, es de vital importancia la consideración de los mismos como medicamentos y concienciar a los profesionales implicados en su manejo de las consecuencias que puede conllevar una mala utilización de los mismos.

El objetivo de este trabajo es, a partir del análisis de un evento centinela, redefinir el proceso completo de la utilización de los GM en el ámbito hospitalario, incluyendo tanto aspectos logísticos como formativos.

Métodos

Este trabajo se ha realizado en un hospital terciario universitario de 1.300 camas, en el que trabajan más de 8.000 profesionales responsables de prestar asistencia sanitaria a una población de aproximadamente 350.000 personas.

En una unidad de hospitalización pediátrica tuvo lugar un evento centinela que desembocó en la administración incorrecta de un GM a un paciente ingresado. Como consecuencia de ello, el paciente presentó una parada respiratoria que supuso su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y su monitorización neurológica posterior para confirmar la ausencia de daño. Tras su detección, fue notificado a la Unidad Funcional de Gestión de Riesgos (UFGR) del centro, cuya presidenta es la jefa del Servicio de Farmacia y en el que participan referentes de seguridad de distintos servicios entre los que se incluyen otras dos farmacéuticas del centro. El objetivo general de la UFGR es incrementar la calidad de la asistencia sanitaria y la seguridad de los pacientes, por lo que en este caso tomó la decisión de realizar un análisis causa-raíz (ACR) del evento.

Análisis causa-raíz

1. Se constituyó un equipo multidisciplinar formado por el jefe de Área del Hospital Materno-Infantil, un médico adjunto de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica, un médico adjunto de Hospitalización Pediátrica, un

médico adjunto de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad que además era miembro de la UFGR y la farmacéutica de la Unidad Materno-Infantil.

2. Este equipo, siguiendo la metodología clásica del ACR¹⁶, estableció la línea de los hechos a partir de la cual evaluó los posibles fallos y/o desviaciones del procedimiento establecido, y las causas de los mismos. La identificación de las posibles causas de los fallos se realizó mediante un proceso secuencial de preguntas estructuradas para descubrir los errores latentes subyacentes en el evento centinela.

3. Se propusieron áreas de mejora encaminadas a actuar sobre los errores latentes detectados y así definir un programa que garantizara la seguridad y calidad en el uso de los GM. Estas mejoras fueron priorizadas teniendo en cuenta la magnitud y las consecuencias de los fallos y la factibilidad de las medidas propuestas. Las medidas, a las que se asignó responsable y plazo previsto para su ejecución, fueron desarrolladas para prevenir la reiteración de eventos similares.

Este ACR se realizó entre julio de 2015 y febrero de 2016, tal y como se refleja en la figura 1.

Resultados

Durante el ACR se identificaron nueve errores a lo largo de la línea de tiempo que desembocaron en la ocurrencia del evento centinela (Figura 2).

Mejoras organizativas

Se definieron acciones de mejora para cada una de las fases del circuito asignando a cada una de ellas responsable y plazo de ejecución (Tabla 1). Todas ellas fueron implantadas al mismo tiempo en todas las unidades clínicas del centro.

Almacenamiento. El centro en el que se realizó este trabajo dispone de cuatro almacenes para la custodia de los GM, en los que coexisten gases de uso clínico y uso industrial. En primer lugar, se ordenaron los cuatro almacenes, llevando a cabo la separación con barreras físicas de los gases de uso clínico (oxígeno, heliox, óxido nitroso, óxido nítrico y aire medicinal) de los gases de uso industrial utilizados para la conservación y funcionamiento de distintas máquinas del hospital (argón, dióxido de carbono, helio, hexafluoruro de azufre, protox y nitrógeno), ubicándolos en un espacio físico independiente.

Se colocaron carteles identificativos en los que se indicaba el nombre del gas y el aspecto que debía tener la botella según la legislación vigente (Real Decreto 1800/2003)¹⁷, para favorecer la correcta identificación por parte del personal responsable de su traslado a las unidades clínicas.

Prescripción. Se incluyeron los GM como medicamentos para que estos pudieran ser prescritos a través del programa de prescripción electrónica del hospital, además se crearon seis protocolos para su prescripción en este programa: neonatología-gases medicinales (oxígeno, heliox, óxido nitroso y óxido nítrico); pediatría-gases medicinales (oxígeno, heliox y óxido nitroso); uci pediátrica-gases medicinales (oxígeno, heliox, óxido nítrico y óxido nitroso); pediatría urgencias broncoespasmo (oxígeno); pediatría urgencias bronquiolitis (oxígeno); y pediatría urgencias laringitis (heliox). En la figura 3 se muestra la inclusión de uno de estos protocolos en el programa de prescripción electrónica asistida. Estos protocolos se acompañaron de recomendaciones relativas a la forma de administración, así como advertencias relativas a la monitorización del paciente. De este modo, conseguimos evitar

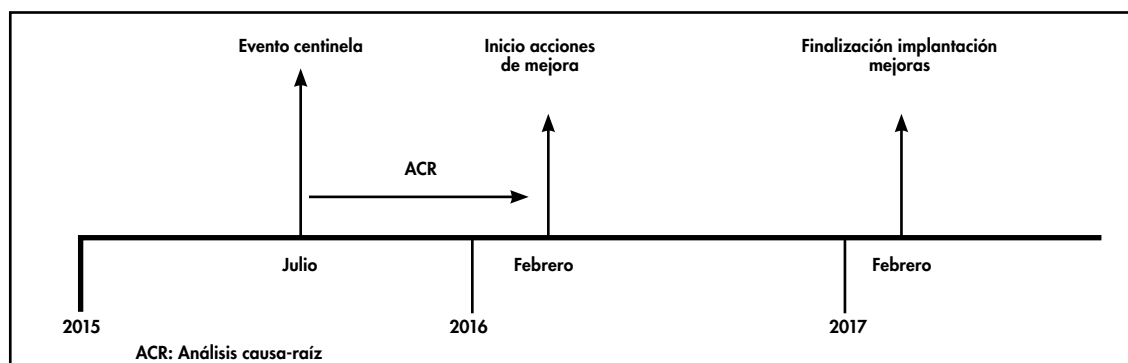


Figura 1. Cronograma del análisis causa-raíz y de la implantación de acciones de mejora.

Tabla 1. Cronograma del plan de actuación propuesto.

Fase	Responsable	Plazo de ejecución
Almacenamiento	Subdirección de Ingeniería	2 meses
Prescripción	Servicio de Farmacia	2 meses
Dispensación	Subdirección de Servicios Generales	3 meses
Administración	Subdirección de Ingeniería	3 meses
Formación	Dirección de Recursos Humanos Dirección de Enfermería	5 meses

su prescripción manual, y el riesgo de error que esta conlleva, además de disminuir la variabilidad de dicha prescripción entre los profesionales del centro. Para ello fue necesario comunicar a todos los profesionales sanitarios la acción realizada.

Validación. La inclusión de estos medicamentos en el programa de prescripción asistida permite a los farmacéuticos, tal como realiza con el resto de la medicación prescrita, revisar la prescripción y utilización adecuada de los GM con objeto de que se cumplan los requisitos específicos para cada gas medicinal y así obtener los beneficios adecuados, es decir, indicación correcta, flujo adecuado y duración del tratamiento.

Dispensación. Para garantizar la seguridad en la fase de dispensación se llevó a cabo el desarrollo e implantación de un protocolo de traslados que incluye la identificación de todas las personas con acceso al almacén de gases, formación continuada de las mismas y el uso de un albarán de entrega de pedidos que tendrá que ser firmado por la persona que realiza la entrega, así como por la que recibe el pedido. El proceso se recoge en la figura 4.

Administración. Se solicitó a la empresa suministradora de los GM información sobre los manómetros utilizados para la administración de cada gas. Cada uno de los gases de uso clínico dispone de un sistema de acoplamiento diferente, aunque puede coincidir con el utilizado para gases de tipo industrial, por lo que antes de la administración del medicamento es necesario comprobar que el acoplamiento es el correcto para el gas que se va a utilizar.

Formación. En primer lugar, con el fin de promover el uso seguro de los GM se colocaron en las unidades clínicas 72 pósteres con recomendaciones para su correcta identificación y administración. La figura 5 muestra el modelo de póster utilizado.

En el póster se indicó cómo deben estar identificadas las botellas de uso clínico de acuerdo a la legislación vigente (RD 1800/2003)¹⁷:

- Etiqueta que indica nombre del medicamento, lote/sublote y fecha de caducidad.
- Etiqueta "banana" que indica las características de riesgo y seguridad aplicables a cada producto, así como las recomendaciones de uso, pictogramas de peligro y composición del gas envasado.
- Código de colores: oxígeno con la ojiva y el cuerpo blanco, aire medicinal con la ojiva blanca, una franja negra y el cuerpo blanco, óxido nítrico con la ojiva de color verde aguamarina y el cuerpo blanco, óxido nítrico con la ojiva azul oscuro y el cuerpo blanco y el heliox con la ojiva blanca, una franja marrón y el cuerpo blanco.
- Cruz de ginebra, que indica que es un gas de uso clínico.
- Letra "N" marcada dos veces en puntos diametralmente opuestos sobre la ojiva y de un color distinto al de los colores de la misma, que indica que la botella cumple la última legislación vigente.

Por otro lado, en nuestro hospital se imparten habitualmente dos ediciones de un curso de seguridad de pacientes de veinte horas dirigido a todos los profesionales del centro. En el programa del mismo se ha reforzado el apartado específico que hace alusión al uso correcto de los medicamentos, incluyendo los GM, así como productos sanitarios. En esta formación se insiste en la necesidad de cumplir los siete correctos (paciente correcto, hora correcta, medicamento correcto, dosis correcta, vía de administración correcta, registro correcto e información correcta).

Además, se complementó el material de acogida al personal de nueva incorporación con toda la documentación relativa al uso seguro de los GM, asegurando que el personal de las unidades de hospitalización conoce los gases de uso en la unidad y el protocolo a seguir para la utilización de estos medicamentos.

Discusión

Tras el análisis causa-raíz de un evento centinela, hemos redefinido el circuito para garantizar la seguridad en la utilización de los GM en el ámbito hospitalario. Se han implantado distintas acciones de mejora incluyendo todas las fases del proceso de utilización del medicamento: almacenamiento, prescripción, validación, dispensación, administración y formación. Una de las farmacéuticas del centro pertenecientes a la UFGR fue nombrada la responsable de garantizar el cumplimiento de todas las medidas de mejora implantadas y notificar de forma semestral a la UFGR el seguimiento de las mismas. Del mismo modo, en el futuro se monitorizarán los incidentes relacionados para comprobar la efectividad de las medidas implantadas y el posible ajuste de las mismas.

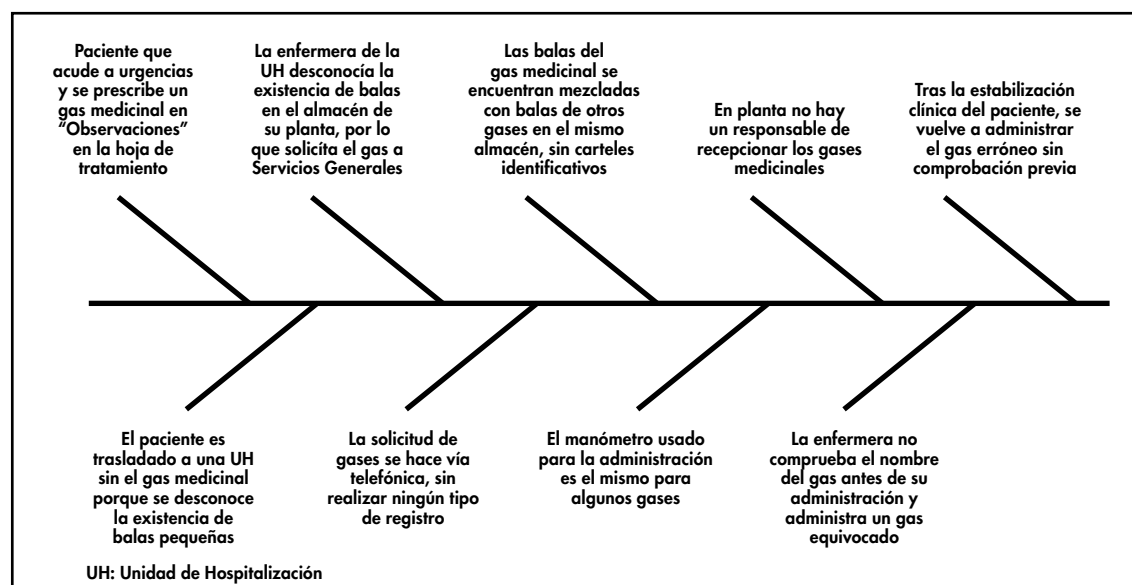


Figura 2. Errores detectados en el análisis del evento centinela.

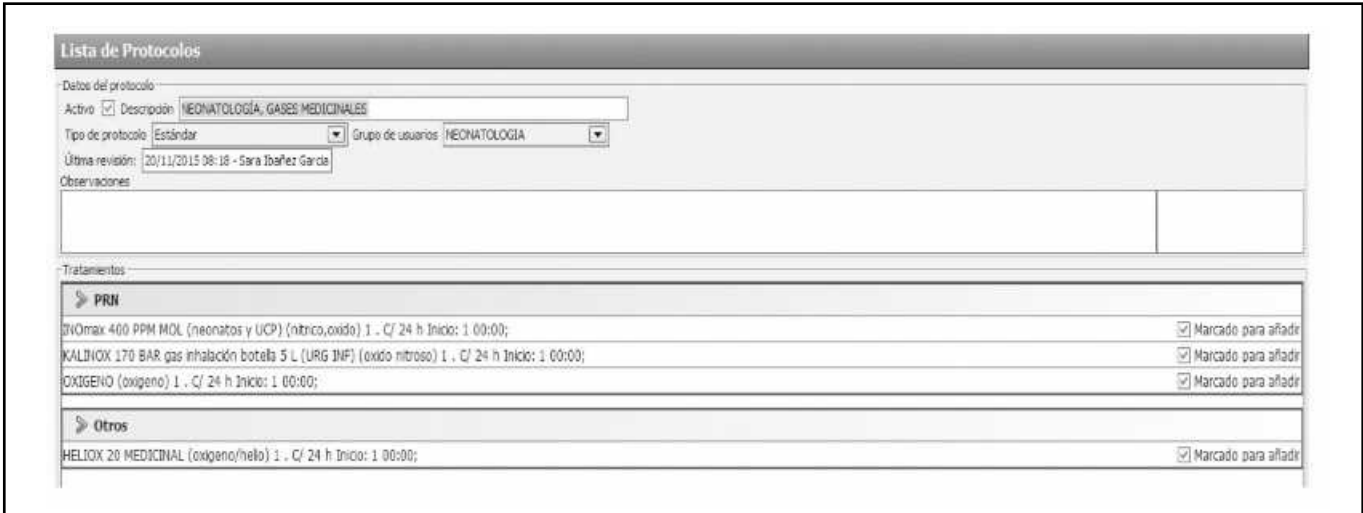
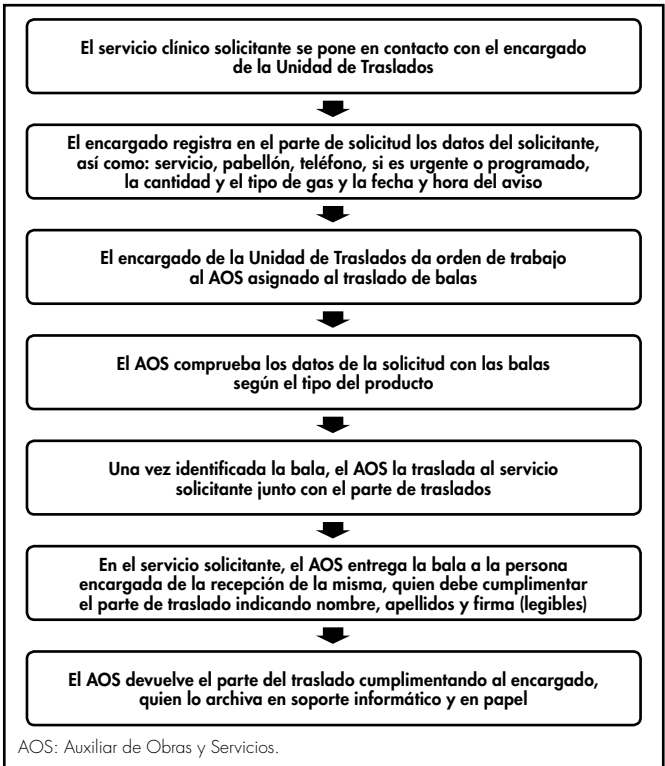


Figura 3. Protocolo para el uso de gases medicinales.

En los trabajos publicados que han reportado errores en el uso de GM se incidía fundamentalmente en aspectos a mejorar en el almacenamiento y la formación del personal de enfermería puesto que es el profesional sanitario responsable de la administración^{8,12}. Sin embargo, al haber utilizado la metodología ACR, en la que se analizan todas las fases del proceso, en nuestro trabajo, hemos conseguido integrar todas las fases de utilización de estos medicamentos incluyendo también prescripción, validación y dispensación. Así, hemos conseguido implicar a todos los profesionales involucrados en la utilización de estos medicamentos y así consolidar en nuestro centro una cultura de seguridad en relación a los GM que contribuirá a una mayor seguridad en su utilización.

Existen varias publicaciones internacionales en las que se lleva a cabo una revisión de la legislación vigente relativa a la manipulación y etiquetado de los gases tanto de uso industrial como medicinal, haciendo especial hincapié en las diferencias que existen entre ambos^{9,12,14}. En línea con estos trabajos, hemos realizado la difusión de la normativa aplicable en nuestro ámbito (RD 1800/2003)¹⁷ para garantizar así su cumplimiento y evitar que se produzcan errores por una mala identificación de los mismos.

En el trabajo realizado por M. Herve-Bazin *et al.*⁶ analizaron los errores de medicación reportados por los profesionales sanitarios de Francia en relación con el uso de los GM. La mayor parte de los errores eran debidos a la confusión de oxígeno con la mezcla oxígeno/óxido nítrico,



AOS: Auxiliar de Obras y Servicios.

Figura 4. Protocolo de traslado de gases medicinales.

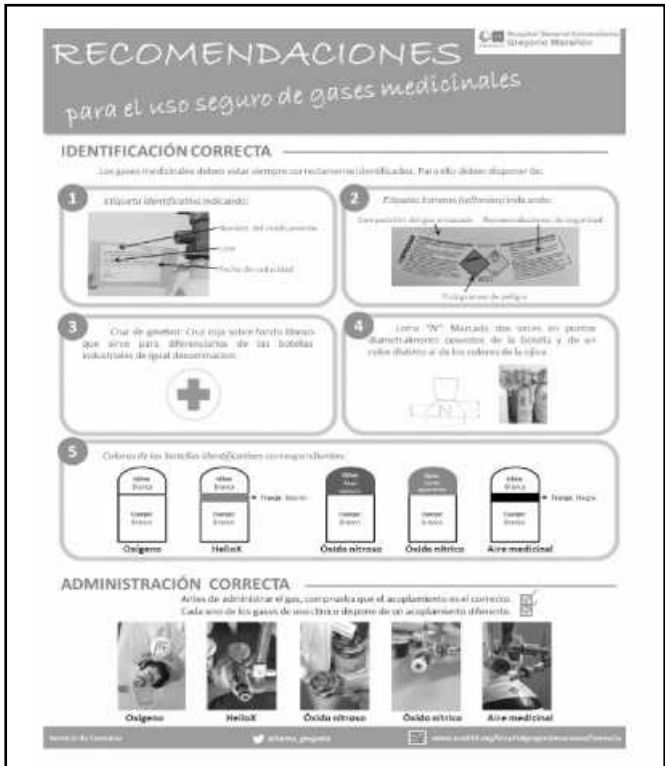


Figura 5. Póster con recomendaciones para el uso seguro de gases medicinales.

provocando efectos adversos serios en los pacientes e incluso la muerte en algunos casos. En nuestro trabajo no hemos podido realizar un análisis de los errores reportados en nuestro centro, ya que, como hemos comentado anteriormente existía, hasta la implantación de las medidas comentadas, una falta de concienciación de la peligrosidad del uso de los GM que derivaba en una infranotificación de los errores relacionados con los mismos. En el trabajo francés se concluye con la realización de un póster con recomendaciones generales para informar a los profesionales sanitarios de la peligrosidad que supone el uso de los GM¹³ de manera análoga a lo realizado en nuestro trabajo. Sin embargo, no se establecen medidas concretas que garanticen la seguridad a lo largo de todo el proceso tal como se ha realizado en nuestro centro.

El circuito para la utilización de los gases medicinales definido en este trabajo es aplicable a cualquier institución sanitaria sin suponer un coste significativo para la misma. No obstante, se requiere conocer la situación de cada una de las fases del proceso y el responsable de cada una de ellas para implantar las medidas de mejora aplicables en cada caso.

Una de las principales limitaciones convenientes a la aplicabilidad de nuestro trabajo en otros centros es la necesidad de disponer de un sistema de prescripción electrónica asistida que permita incorporar los protocolos para la correcta utilización de los GM. Aunque no todos los hospitales del ámbito nacional disponen de este tipo de sistemas, una encuesta realizada en el año 2015 por el Grupo de Trabajo 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria revelaba que el 94% de los hospitales ya disponían de este tipo de sistemas.

Por otro lado, cabe destacar la necesidad de personal para realizar una correcta formación. Sin embargo, en la actualidad se dispone de sistemas de formación *online* tipo *e-learning* que permitirá el acceso de cualquier profesional a la misma.

Una vez consolidado el circuito, en el plazo de los dos próximos años, se ha programado la realización de AMFE que nos permita analizar los

riesgos que entraña cada una de las fases del circuito implantado y así mejorar las medidas implantadas.

En conclusión, los GM deben ser considerados como medicamentos que son y debe tenerse en cuenta el riesgo que conlleva su uso. Por ello, es necesario implantar un circuito adecuado de utilización de estos medicamentos en el ámbito hospitalario que garantice la seguridad de los pacientes, así como promover una adecuada formación a los profesionales implicados en su utilización.

Financiación

Sin financiación

Agradecimientos

Los autores agradecen el trabajo realizado a la Unidad Funcional de Gestión de Riesgos y al equipo multidisciplinar que ha llevado a cabo el análisis

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés. Este trabajo ha sido previamente presentado en el 62.º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, en octubre de 2017.

Aportación a la literatura científica

Redefinir el circuito de utilización de los gases medicinales al considerarlos como medicamentos.

Garantizar la seguridad en la utilización de gases medicinales a nivel hospitalario, promoviendo la salud.

Bibliografía

- Domínguez-Gil A. Gases medicinales, nuevos medicamentos. *Farm Hosp*. 2005;29:300-2.
- Peate I, Lancaster J. Safe use of medical gases in the clinical setting: practical tips. *Br J Nurs*. 2000;9:231-6. DOI: 10.12968/bjon.2000.9.4.6382
- Medical Gas Container Closure Rule – Questions and Answers. A Guidance for Industry: U.S. Department of Health and Human Services. FDA; 2017.
- Storage and Handling of Medical Gas Cylinders. FireNet: UC Davis Health System; 2013.
- Becker S, Zaidi K, Curry P. USP Initiatives for the Safe Use of Medical Gases. *Pharm Tech* [revista en Internet]. 2005 [consultado el 30/06/2017]: 29(11). Disponible en: <http://www.pharmtech.com/usp-initiatives-safe-use-medical-gases?id=&sk=&date=&pageID=3>
- Herve-Bazin M, Durand D, Cardona F, Maison P. Medication errors related to the administration of medicinal gases in France: one of the 12 french never events. Congreso de la Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) 2016.
- Medical gases: tips for safe use and storage. *Jt Comm Perspect*. 2012;32:9-11
- Procedimiento de gestión de gases medicinales: estándares de calidad de gases medicinales en el ámbito hospitalario. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Asociación Española de Ingeniería Hospitalaria, Asociación de Fabricantes de Gases Medicinales (AFGIM); 2012
- Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320(7237):768-70.
- Estudio ENEAS: Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2006.
- Estudio APEAS: Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2008.
- Estudio EARCAS: Estudio sobre eventos adversos en residencias y centros asistenciales sociosanitarios. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2011.
- Estudio SYREC: Estudio sobre incidentes y eventos adversos en medicina intensiva. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2009.
- Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T y Grupo de Trabajo EVA-DUR – SEMES. EVADUR: Eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.
- Medical Gas Errors: Community Hospital Files Report Concerning Medical Gas Tanks That Were Mislabeled [monografía en Internet]. *Nurses.com* [consultado el 15/06/2017]. Disponible en: <http://www.nurses.com/doc/medical-gas-errors-community-hospital-files-r-0001>
- Ruiz-López P, González C, Alcalde-Escribano J. Análisis de causas raíz. Una herramienta útil para la prevención de errores. *Rev Calidad Asistencial*. 2005;20:71-8.
- Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre, por el que se regulan los gases medicinales. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 11, (13 de enero de 2004).

How to cite this article:

Amor-García MA, Ibáñez-García S, Díaz-Redondo A, Herranz Alonso A, Sanjurjo Sáez M. Multidisciplinary strategy to reduce errors with the use of medical gases. Farm Hosp. 2018;42(3):103-107.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Multidisciplinary strategy to reduce errors with the use of medical gases

Estrategia multidisciplinar para reducir errores en el uso de los gases medicinales

Miguel Ángel Amor-García¹, Sara Ibáñez-García¹, Alicia Díaz-Redondo², Ana Herranz Alonso¹, María Sanjurjo Sáez¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón, Madrid. España. ²Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Author of correspondence

Sara Ibáñez García
Servicio de Farmacia Hospitalaria,
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón, Madrid. España.
Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid

Correo electrónico:
sara.ibanez@salud.madrid.org

Recibido el 17 de octubre de 2017;
aceptado el 28 de noviembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10920

Abstract

Objective: Lack of awareness of the risks associated with the use of medical gases amongst health professionals and health organizations is concerning. The objective of this study is to redefine the use process of medical gases in a hospital setting.

Method: A sentinel event took place in a clinical unit, the incorrect administration of a medical gas to an inpatient. A multidisciplinary cause-root analysis of the sentinel event was carried out. Different improvement points were identified for each error detected and so we defined a good strategy to ensure the safe use of these drugs.

Results: 9 errors were identified and the following improvement actions were defined: storage (gases of clinical use were separated from those of industrial use and proper identification signs were placed), prescription (6 protocols were included in the hospital's Computerized Physician Order Entry software), validation (pharmacist validation of the prescription to ensure appropriate use of these), dispensation (a new protocol for medical gases dispensation and transportation was designed and implemented) and administration (information on the pressure gauges used for each type of gas was collected and reviewed). 72 Signs with recommendations for medical gases identification and administration were placed in all the clinical units. Specific training on the safe use of medical gases and general safety training was imparted.

Conclusions: The implementation of a process that integrates all phases of use of medical gases and applies to all professionals involved is presented here as a strategy to increase safety in the use of these medicines

Resumen

Objetivo: Existe una falta de concienciación sobre los riesgos asociados al uso de los gases medicinales tanto por parte de los profesionales como por parte de las organizaciones sanitarias, que no han definido estrategias que garanticen la seguridad en su utilización. Nuestro objetivo fue redefinir el circuito de utilización de los gases medicinales en el ámbito hospitalario.

Método: En una unidad de hospitalización tuvo lugar un evento centinela, la administración incorrecta de un gas medicinal a un paciente ingresado. Un equipo multidisciplinar realizó el análisis causa-raíz del evento. Se propusieron áreas de mejora encaminadas a actuar sobre los errores detectados y así definir un programa que garantizara la seguridad en el uso de los gases medicinales.

Resultados: Se identificaron nueve errores y se definieron acciones de mejora en: almacenamiento (separación e identificación de los gases de uso clínico y de los de uso industrial); prescripción (inclusión de seis protocolos en el programa de prescripción electrónica); validación (revisión de la prescripción de los gases medicinales por un farmacéutico); dispensación (implantación de un protocolo de traslados), y administración (información sobre los manómetros utilizados para cada tipo de gas). Además, se impartió formación relativa al uso de los gases medicinales. Se colocaron 72 pósters en las unidades clínicas con recomendaciones para su uso seguro.

Conclusiones: La implantación de un circuito que integra todas las fases de utilización de los gases medicinales e implica a todos los profesionales involucrados se presenta como la estrategia dirigida a aumentar la seguridad en la utilización de estos medicamentos.

KEY WORDS

Safety management; Medication error; Drug-related side effects and adverse reactions; Drug storage/standards; Gases.

PALABRAS CLAVE

Gestión de la seguridad; Errores de medicación; Efectos secundarios relacionados con medicamentos y reacciones adversas; almacenamiento de medicamentos/normas; Gases.



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

In Spain, there was a lack of awareness of the risks associated with the use of medical gases (MG) until their recent approval as medicines (Spanish Royal Decree 1800/2003, December 26)¹. Many health organizations have developed strategies to increase the safe use of medicines, but the application of specific strategies to ensure the safe use of MGs has been very limited. Some studies have provided specific recommendations to promote correct storage and, in general, the safe use of MGs in hospitals²⁷. The only article on each stage of the MG management procedure in hospitals was prepared by the Spanish Society of Hospital Pharmacy⁸. However, this publication did not include the prescription stage or address training and informing health professionals, nor did it establish how the entire process would be applied in practice.

Numerous studies have demonstrated that the major cause of adverse events in the provision of healthcare is the use of medication^{9,14}. According to a report issued by the American Food and Drug Administration, between 1997 and 2001, errors related to the use of MGs in the United States resulted in 7 deaths and 15 serious injuries¹⁵. Therefore, it is crucial to consider MGs as medicines and to raise awareness among the professionals involved in their management of the consequences that may result from their incorrect use.

Based on the analysis of a sentinel event, the objective of this study was to redefine the entire process of MG use in hospitals, including aspects related to logistics and training.

Methods

This study was conducted in a 1,300-bed university tertiary hospital employing more than 8,000 staff providing healthcare to approximately 350,000 people.

A paediatric hospitalization unit inpatient experienced a sentinel event that involved the incorrect administration of an MG. As a result, the patient went into respiratory arrest and was admitted to the Intensive Care Unit (ICU). Neurological monitoring was performed to confirm the absence of injury. After the sentinel event was detected, the Risk Management Functional Unit (RMFU) of the hospital was notified. The RMFU is made up of experts on safety from various services, including 2 other pharmacists from the hospital. The president of the RMFU is also the head of the Pharmacy Service. The general objective of the RMFU is to increase the quality of healthcare and patient safety, and thus the decision was taken to conduct a root cause analysis (RCA) of the event.

Root cause analysis

1. A multidisciplinary team was formed comprising the head of the hospital's Mother-Child Unit, an assistant physician from the Paediatric Intensive Care Unit, an assistant physician from the Paediatric Hospitalization Unit, an assistant physician from Preventive Medicine and Quality Management, who was also member of the RMFU, and the pharmacist from the Mother-Child Unit.
2. The team followed the classic methodology of RCA¹⁶ and established the sequence of events based on which it identified possible failures and/or deviations from established procedures and their causes. A sequential

process of structured questions was used to identify the possible causes of failure and determine the latent errors underlying the sentinel event.

3. The team proposed areas for improvement to address these errors and thus define a program that would guarantee the safety and quality of MG use. These improvements were prioritized taking into account the magnitude and consequences of the failures and the feasibility of the proposed measures. The improvement measures were developed to prevent the repetition of similar events. A specific member of staff was assigned to implement these measures along with their deadlines.

The RCA was conducted between July 2015 and February 2016 (see Figure 1).

Results

The RCA identified 9 errors that were made along the timeline that led to the sentinel event (Figure 2).

Organizational improvements

Improvement actions were defined for each stage of the use process, and a specific member of staff was assigned to each of them and implemented them within a given period (Table 1). All actions were simultaneously implemented in all the clinical units of the hospital.

Storage. The study hospital houses MGs in 4 storerooms which contain gases for clinical and industrial use. Firstly, the 4 storerooms were reorganized by using physical barriers to separate the gases for clinical use (oxygen, heliox, nitrous oxide, nitric oxide, and medicinal air) from those for industrial use (argon, carbon dioxide, helium, sulphur hexafluoride, and nitrogen) used for the maintenance and operation of hospital machines. The different gases were placed in independent physical spaces.

In line with current legislation (RD 1800/2003)¹⁷, identification signs were put up with the name of the gas and a description of the bottle to assist in its correct identification by the staff responsible for its transfer to the clinical units.

Prescription. MGs were included as medicines so that they could be prescribed through the hospital's Computerized Physician Order Entry system. Six protocols were created for their prescription in this software: neonatology medical gases (oxygen, heliox, nitrous oxide, and nitric oxide), paediatric medical gases (oxygen, heliox, and nitrous oxide), paediatric ICU medical gases (oxygen, heliox, nitric oxide, and nitrous oxide), and gases used in emergency paediatric bronchospasm (oxygen), emergency paediatric bronchiolitis (oxygen), and emergency paediatric laryngitis (heliox). Figure 3 shows one of these protocols included in the assisted electronic prescribing program. These protocols included recommendations on the form of administration and warnings related with patient monitoring. Thus, manual prescription and its associated risk of error were avoided, and variability among hospital staff was reduced when prescribing these gases. All the hospital staff were informed of the action taken.

Validation. As with all other prescribed medications, the inclusion of these MGs in the Computerized Physician Order Entry system allows the pharmacists to review their prescription and correct use such that the specific requirements for each MG are met. Thus, the correct indication, correct flow, and duration of treatment are confirmed.

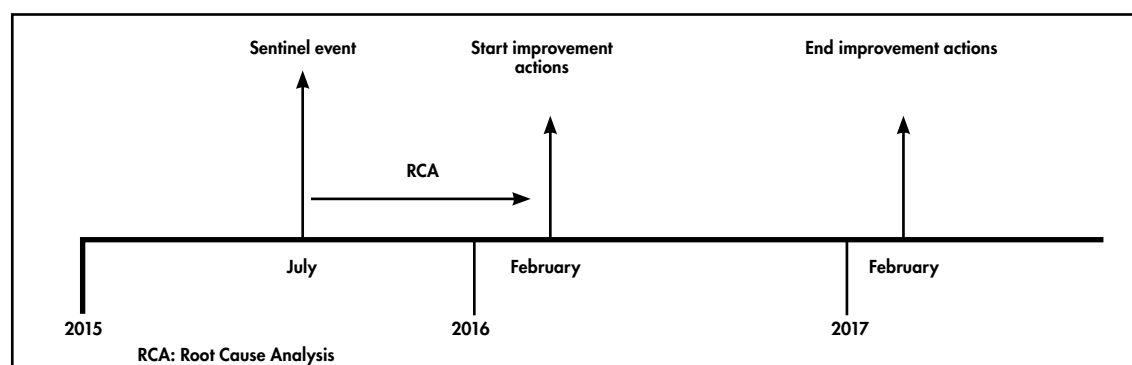


Figure 1. Timeline of Root Cause Analysis and Implementation of Improvement Actions.

Table 1. Timeline of the Proposed Action Plan.

Stage	Service in charge of the stage	Period of implementation
Storage	Submanagement of Engineering	2 mo
Prescription	Pharmacy Service	2 mo
Dispensing	Submanagement of General Services	3 mo
Administration	Submanagement of Engineering	3 mo
Training	Management of Human Resources Management of Nursing	5 mo

Dispensing. To ensure safety during the dispensing stage, a transfer protocol was developed and implemented that included the identification of all staff with access to the gas store, their continuous training, and the use of an order delivery note that has to be signed by the person making the delivery and the person receiving the order. Figure 4 shows the MG transfer process.

Administration. The MG supplier was asked for information on the manometers used to administer each gas. Although each clinical gas has a different type of connection system, it may be the same as that used for industrial gases. Thus, it must first be verified that the fitting is correct for the gas used before it is administered.

Training. Firstly, in order to promote the safe use of MGs, 72 posters with recommendations for their correct identification and administration were put up in the clinical units. Figure 5 shows the poster used.

The poster shows how the bottles for clinical use should be identified according to current legislation (RD 1800/2003)¹⁷:

- A label that shows the name of the gas, batch/sub-batch, and expiration date.
- A "banana" label with the risk and safety characteristics of each product, recommendations for use, hazard pictograms, and the composition of the packaged gas.
- The colour codes: oxygen (white shoulder and body), medicinal air (white shoulder/body and black stripe), nitric oxide (aquamarine shoulder and white body), nitrous oxide (dark blue shoulder and white body), and heliox (white body/shoulder and brown stripe).
- A Red Cross. This symbol shows that the gas is for clinical use.
- The letter "N" marked twice on diametrically opposite points on the shoulder. The colour of the letter differs from the colour of the shoulder. The "N" confirms that the bottle complies with the latest legislation.

In addition, our hospital runs two 20-hour patient safety courses which are routinely given to all the hospital staff. This course includes a specific unit on the correct use of medicines, including MG, as well as medical devices. The course emphasises the need to fulfil the 7 "rights" (right patient, right time, right medication, right dose, right administration route, right documentation, and right information).

Moreover, new personnel receive a welcome pack that includes all the documentation related to the safe use of MGs, thus ensuring that the staff of the hospitalization units know which gases are used in the unit and the protocol to be followed for their use.

Discussion

Following the RCA of a sentinel event, we redefined the use process to guarantee the safe use of MGs in our hospital. A set of improvement measures have been implemented that address all stages of the medication use process: storage, prescription, validation, dispensing, administration, and training. One of the hospital pharmacists, who was also member of the RMFU, was appointed to ensure adherence with all the implemented improvement measures and to provide the RMFU with a semiannual report on their monitoring. In the future, any related incidents will be monitored to verify the effectiveness of the implemented measures and their possible adjustment.

Studies on errors in MG use have mainly addressed improvements in storage as well as in nurse training because nurses are the health staff responsible for the administration of MGs^{8, 12}. However, we used the RCA methodology to analyse all stages of the medicine use process and integrated them within this process, including the prescription, validation, and dispensing stages. Thus, all the staff who use MGs are now involved in this process, thereby promoting and ensuring a culture of safety in the use of MGs in our hospital.

Several international studies have reviewed current legislation on the handling and labelling of industrial and medical gases, and have emphasised the differences between them^{9,12,14}. In line with these studies, we have circulated the regulations (RD 1800/2003)¹⁷ applicable in our setting to ensure adherence and avoid errors due to their incorrect identification.

Herve-Bazin *et al.*⁶ analysed medication errors in the use of MGs reported by health professionals in France. Most of these errors were due to confusing oxygen with oxygen/nitric oxide mixture, causing severe adverse effects and even death in some patients. We were unable to analyse the errors reported in our hospital because, as mentioned, until the measures described were implemented, there was a lack of awareness of hazards in the use of MGs that led to these errors being underreported. The French study suggested the creation of a poster that included general recommendations on MGs with the aim of informing healthcare professionals of the

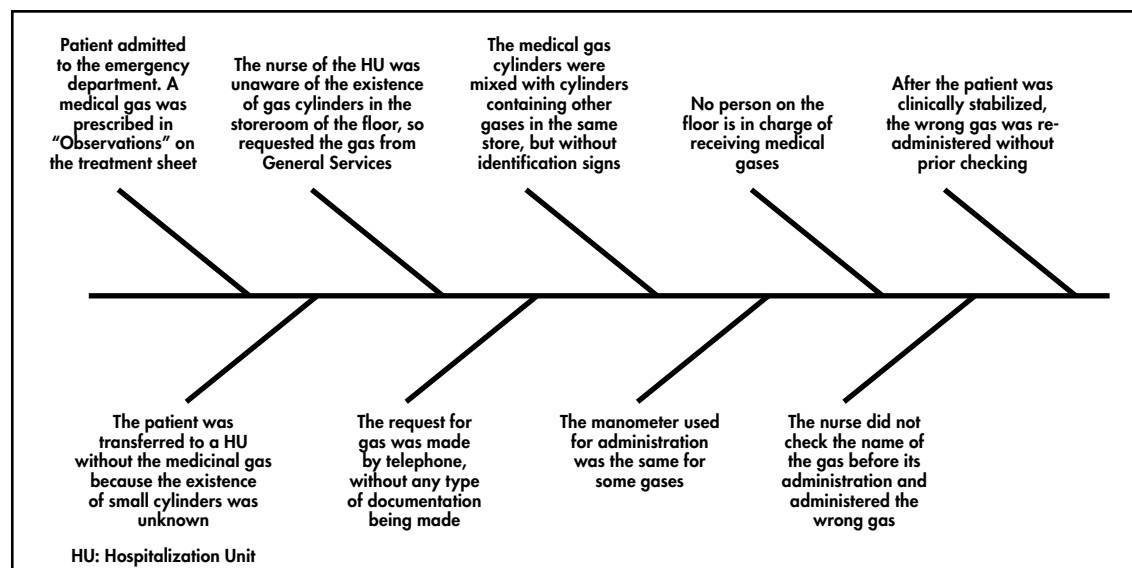


Figure 2. Errors Detected in the Sentinel Event Analysis.

Figure 3. Protocol for the use of medical gases.

hazards posed by their use¹³. Our poster is similar to the one suggested in that study. However, their study did not establish specific measures that would guarantee safety throughout the entire process, whereas such measures were implemented in our hospital.

The MG use process defined in the present study is applicable to any health institution without incurring significant cost. However, the situation of each stage of the MG process should be determined and the staff in charge of each stage should be identified in order to implement the improvement measures applicable in each case.

One of the main limitations to the application of our approach in other hospitals is the need for Computerized Physician Order Entry system that

can incorporate protocols for the correct use of MG. Although not all Spanish hospitals have such software, a survey conducted in 2015 by the Spanish Hospital Pharmacy Society 2020 working group showed that 94% of hospitals already had this type of software.

On the other hand, there is a need for personnel to train others in the use of such software. However, online eLearning training systems are currently available that can be accessed by any professional.

Once the use process has been consolidated over the next 2 years, a failure mode and effects analysis will be conducted to assess the risks involved in each of the stages of the implemented use process, thus improving the implemented measures.

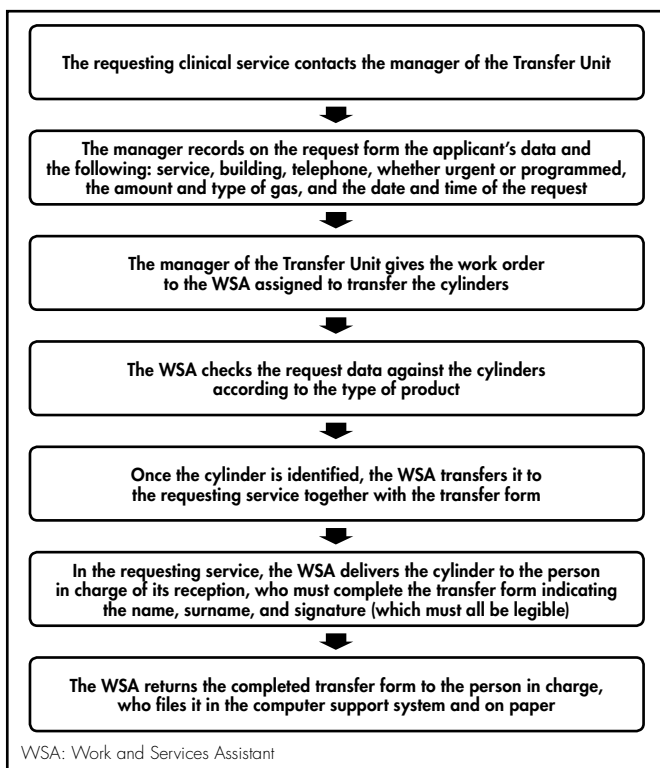


Figure 4. Protocol for the transfer of medical gases.



Figure 5. Poster with recommendations for the safe use of medical gases.

In conclusion, MGs should be considered as medicines as such and thus the risks associated with their use should be taken into account. To this end, an adequate MG use process should be implemented in the hospital setting that guarantees the safety of patients, and an appropriate training program should be set up for the professionals involved in their use.

Funding

No funding.

Acknowledgments

Los autores agradecen el trabajo realizado a la Unidad Funcional de Gestión de Riesgos y al equipo multidisciplinar que ha llevado a cabo el análisis.

Bibliography

1. Domínguez-Gil A. Gases medicinales, nuevos medicamentos. *Farm Hosp.* 2005;29:300-2.
2. Peate I, Lancaster J. Safe use of medical gases in the clinical setting: practical tips. *Br J Nurs.* 2000;9:231-6. DOI: 10.12968/bjon.2000.9.4.6382
3. Medical Gas Container Closure Rule – Questions and Answers. A Guidance for Industry: U.S. Department of Health and Human Services. FDA; 2017.
4. Storage and Handling of Medical Gas Cylinders. *FireNet: UC Davis Health System*; 2013.
5. Becker S, Zaidi K, Curry P. USP Initiatives for the Safe Use of Medical Gases. *Pharm Tech* [revista en Internet]. 2005 [consultado el 30/06/2017]: 29(11). Disponible en: <http://www.pharmtech.com/usp-initiatives-safe-use-medical-gases?id=&sk=&date=&pageID=3>
6. Herve-Bazin M, Durand D, Cardona F, Maison P. Medication errors related to the administration of medicinal gases in France: one of the 12 french never events. Congreso de la Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) 2016.
7. Medical gases: tips for safe use and storage. *Jt Comm Perspect.* 2012;32:9-11
8. Procedimiento de gestión de gases medicinales: estándares de calidad de gases medicinales en el ámbito hospitalario. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Asociación Española de Ingeniería Hospitalaria, Asociación de Fabricantes de Gases Medicinales (AFGIM); 2012
9. Reason J. Human error: models and management. *BMJ.* 2000;320(7237):768-70.
10. Estudio ENEAS: Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2006.
11. Estudio APEAS: Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2008.
12. Estudio EARCAS: Estudio sobre eventos adversos en residencias y centros asistenciales sociosanitarios. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2011.
13. Estudio SYREC: Estudio sobre incidentes y eventos adversos en medicina intensiva. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2009.
14. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T y Grupo de Trabajo EVA-DUR – SEMES. EVADUR: Eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias.* 2010;22:415-28.
15. Medical Gas Errors: Community Hospital Files Report Concerning Medical Gas Tanks That Were Mislabeled [monografía en Internet]. *Nurses.com* [consultado el 15/06/2017]. Disponible en: <http://www.nurses.com/doc/medical-gas-errors-community-hospital-files-r-0001>
16. Ruiz-López P, González C, Alcalde-Escribano J. Análisis de causas raíz. Una herramienta útil para la prevención de errores. *Rev Calidad Asistencial.* 2005;20:71-8.
17. Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre, por el que se regulan los gases medicinales. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 11, (13 de enero de 2004).

Conflict of interests

No conflict of interests. Este trabajo ha sido previamente presentado en el 62.º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, en octubre de 2017.

Contribution to the scientific literature

Redefine the use process for medical gases when considered as medicines.

Guarantee safety in the use of medical gases in hospitals, thus improving healthcare.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Fonseca Lima R, de Toledo MI, Dourado Silva PH,
• de Oliveira Silva Naves J. Evaluation of Pharmaceutical Services
• in Public Hospital Pharmacies of Federal District – Brazil.
• Farm Hosp. 2018;42(3):108-115.



ORIGINALS

Evaluation of Pharmaceutical Services in Public Hospital Pharmacies of Federal District – Brazil

Evaluación de los servicios farmacéuticos en farmacias públicas hospitalarias del Distrito Federal – Brasil

Rodrigo Fonseca Lima¹, Maria Inês de Toledo², Paulo Henrique Dourado Silva³, Janeth de Oliveira Silva Naves⁴

¹Post-Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Faculty of Health Sciences, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil. ²Post-Graduate Program in Tropical Medicine, Faculty of Health Sciences, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil. ³Institute of Exact Sciences, Department of Statistics, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil. ⁴Universidade de Brasília, Brasília, Brazil.

Author of correspondence

Rodrigo Fonseca Lima
Universidade de Brasília.
Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte.
CEP: 70910-900, Brasília/DF.

Correo electrónico:
drigofl@gmail.com

Recibido el 22 de noviembre de 2017;
aceptado el 25 de marzo de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10941

Abstract

Objective: To evaluate pharmaceutical services in public hospital pharmacies of the Federal District Health Department – Brazil (*Secretaria de Saúde do Distrito Federal, SES-DF*).

Method: A cross-sectional evaluative study involving the 15 public hospitals under the *SES-DF* management. Hospitals were characterized and classified into four hierarchical strata. The pharmaceutical services related to programming (quantity of medication to order), acquisition, storage, distribution, management, selection, information, pharmacotechnical component, pharmacotherapy follow-up, teaching and research were evaluated using validated indicators. Next, algorithms were applied and the approximation percentages of service compliance were calculated, then correlated to variables that could influence their results through linear regression analysis.

Results: Only four hospital pharmacies presented good compliance with the evaluated services, three of them belonging to less complex hospitals. Only the storage and management services presented good performance. The variables that most influenced the performance of the services were managerial aspects related to pharmacists and non pharmacists' workload per bed, the existence of a program for human resources qualification, planning goals and targets and a manual of norms and procedures, as well as professional qualification and adequacy of the area in which the services were performed ($p < 0.01$).

Conclusions: The evaluated hospital pharmacies had average performance for services compared to the ideal and better performance in logistics activities. Pharmaceutical services require constant evaluation for rational interventions that increase the proportion of executed health care activities and local management capacity to make such actions more effective, efficient, qualified and safe in the context of the *SES-DF* hospital network.

KEYWORDS

Health Services Research; Pharmaceutical services; Hospital; Hospital Pharmacy Service.

PALABRAS CLAVE

Investigación en Servicios de Salud; Servicios farmacéuticos; Hospital; Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Resumen

Objetivo: Evaluar los servicios farmacéuticos en farmacias públicas de hospitales del Departamento de Salud del Distrito Federal – Brasil (*Secretaria de Saúde do Distrito Federal, SES-DF*).

Método: Estudio transversal evaluativo de los 15 hospitales públicos bajo gestión de la *SES-DF*. Los hospitales fueron caracterizados y se clasificaron en cuatro estratos jerárquicos. Los servicios de programación, adquisición, almacenamiento, distribución, gestión, selección, información, farmacotécnica, seguimiento farmacoterapéutico, enseñanza y investigación fueron evaluados utilizando indicadores validados. Se aplicaron algoritmos y se calcularon los porcentajes de aproximación del cumplimiento del servicio, que se correlacionaron con variables que podrían influir en los resultados a través de la regresión lineal.

Resultados: Solo cuatro farmacias hospitalarias presentaron un buen cumplimiento de los servicios evaluados; tres pertenecientes a hospitales menos complejos. Solo el almacenamiento y la gestión presentaron un buen desempeño. Las variables que más influyeron en el desempeño de los servicios fueron la carga de trabajo de farmacéuticos y no farmacéuticos por cama; la existencia de un programa de cualificación de recursos humanos, objetivos y metas; el manual de normas y procedimientos, y la cualificación profesional y la adecuación del área de ejecución de los servicios ($p < 0,01$).

Conclusiones: Las farmacias hospitalarias evaluadas presentaron un cumplimiento medio de los servicios en comparación con el ideal y el mejor desempeño de las actividades logísticas. Los servicios farmacéuticos requieren una evaluación constante con vistas a intervenciones racionales que amplíen la ejecución de las actividades asistenciales y la capacidad de gestión local con el objetivo de hacer tales acciones más efectivas, eficientes, cualificadas y seguras.



Introduction

In the context of health care organization, it is essential to guarantee people's access to the services. In Brazil, health services are available in care networks that aim to offer comprehensive care to the patient¹. Services that involve greater technological density such as hospital services tend to be concentrated². Thus, the hospital setting is an important alternative that must be adapted to the peculiarities of the region where it is inserted and articulated with other care points².

In the context of hospital care there are pharmaceutical services that correspond to a set of management and care activities that aim for access and Rational Use of Medicines and health products^{3,4}. These services are performed by the Hospital Pharmacy (HP), which requires that qualified human resources (HR) perform care, management and advisory functions⁵ in an adequate infrastructure, in addition to logistical planning from the perspective of efficiency and security⁶⁻⁹. These aspects are essential for controlling hospital costs, since the costs associated with the use of medicines and health products in this context correspond to a large proportion of the expenditure¹⁰⁻¹³.

As important as understanding what pharmaceutical services are performed in the hospital context is understanding that they present structure and processes that influence the obtained results, and that they should be continuously evaluated according to standardized criteria and norms to support decision-making^{3,7,14}.

Currently, data regarding evaluation of hospital pharmaceutical services are scarce, and when disclosed they suggest low adequacy of services in relation to established standards and/or focus on some specific pharmaceutical service^{3,7,14,15}. In this context, the objective of this study was to evaluate the pharmaceutical services in public hospital pharmacies under management of the Health Department of Federal District (*Secretaria de Saúde do Distrito Federal, SES-DF*) (Brazil).

Methods

A cross-sectional evaluative study was carried out in three stages involving hospitals under *SES-DF* management, which is responsible for health care actions of the *Federal District*, where Brasília, the capital city of Brazil is located.

For data collection, the instrument validated in executing the Diagnostic Project of the Hospital Pharmacy in Brazil¹⁵ designed according to current Brazilian sanitary legislation was implemented and applied to the hospital director and the person in charge of the HP. A pilot test was carried out to verify the adequacy of the questionnaire and visits were made to the hospitals by the main researcher between May and November 2016.

The first stage referred to the general characterization of the hospitals and their pharmacies. Hospitals were characterized according to the type of care (general or specialized), size (small: up to 50 beds; medium: 51-150 beds; large: 151-500 beds; and extra: more than 500 beds)¹⁶, active beds, hospital procedures performed (of medium and high complexity) and hospital activities according to information from the Brazilian health information system¹⁷ regarding data collection. The HPs were characterized according to their area, operation and HR.

Hospitals were classified into different complexity Hierarchical Strata (HS) using the *K-means* non-hierarchical clustering method¹⁸, which seeks to find clusters in data in order to create partitions so that observations within the same cluster are similar to each other and different across clusters. Four strata were considered based on the reference of four scoring algorithms regarding compliance of pharmaceutical services by hospital complexity proposed by Messeder¹⁹ based on a classification elaborated by the Ministry of Health of Brazil, in which HS1 and HS4 are respectively the most and least complex strata.

The next stage corresponded to normative evaluation of HPs through the logic model proposed by the Brazilian Diagnostic Project¹⁵ which considered ten components related to hospital pharmaceutical services (programming (quantity of medication to order), acquisition, storage, distribution, management, selection, information, pharmacotechnical component, pharmacotherapy follow-up and teaching and research (T&R)), proposing specific weights for each one according to their influence for carrying out activities^{15,19}. Sixty-one validated indicators related to the components were subsequently calculated¹⁹.

The third step corresponded to an evaluation of HP by HS by applying scoring algorithms based on identifying aspects of the components that were executed by the evaluated HPs. The scores for each HP were determined according to the presentation of mandatory, non-obligatory and undesirable characteristics by the HP¹⁹.

These characteristics varied for each HS, as well as the mandatory components: the T&R component was only required for HS1, while pharmacotherapy follow-up and pharmacotechnical component were not mandatory for HS4. If the HP had the mandatory characteristics for non-mandatory components within each HS, the components were then considered in the score, and the component weights for final score were rearranged¹⁹.

The points of each HP within the HS were obtained by the score sum of the indicators weighted by component and compared to an ideal score that corresponded to the maximum points that could be obtained for each HS (HS1 = 884.3 points, HS2 = 830.8 points, HS3 = 624.9 points, HS4 = 470.0 points)²⁰. The results were expressed as the compliance approximation percentage of the services in relation to the ideal (outcome variable) in which HP could have regular, average or good compliance if it obtained a percentage from 0 to 33.3%, from 33.4 to 66.6% or from 66.7 to 100%, respectively²⁰. This percentage was calculated for each hospital (overall approximation percentage) and for each component of the logic model.

The percentages were analyzed for their normality, compared by HS using Analysis of Variance (ANOVA) and correlated to influencing variables through linear regression analysis. The analyses were performed using the SAS/STAT program at a significance level of 5%.

The research was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences of the University of Brasília (Brazil), and by the Research Ethics Committee of *SES-DF*.

Results

General characterization of the hospitals and the HP

Of the 15 hospitals, 13 (86.7%) were general and two were specialized hospitals. The overall hospital characterization and the evaluated HPs are shown in table 1.

High complexity procedures were performed on a smaller scale and hospitals with a more complex HS had a higher proportion of care units.

All HPs had pharmacists and worked with medications and health products, and one of them was run by an administrative technician. The areas referred to as more and less adequate to the service were the administrative area (n = 7, 46.7%) and the storage area (n = 2, 13.3%), respectively.

Normative evaluation of hospital pharmacies (HP)

The evaluated services were performed in greater proportion by the HS1 and HS2 hospitals, which presented an average of nine activities on components opposed to the performance activities of seven components on average by HS3 and HS4 hospitals. The highest and the lowest means of the evaluated indicators corresponded to the management and selection component, respectively (Table 2).

SES-DF has a single Medication List for the hospital care level. Such items, as well as health products, are purchased by the HP through monthly requests on a defined date from a single Storage and Distribution Center. The items distributed by this center are acquired through a centralized purchasing process. However, all the evaluated hospitals made emergency purchases of items through a legally regulated program²¹.

Of the 3958 active beds available in the hospitals, 1872 (47.3%) were served by individualized distribution system (medication doses provided per patient by a 24 hours period).

Evaluation by hierarchical strata (HS)

Of the total HPs, four (26.7%) presented good compliance with the mandatory services according to their HS, and three of these belonged to the lesser complexity HS. Only storage and management components showed good compliance in the services provided (Table 3).

The overall approximation percentages presented normal distribution and the means according to the HS corresponded to 43.9%, 57.5%, 53.3% and 85.1% for HS1, 2, 3 and 4, respectively. The approximation percent-

Table 1. Overall characterization of the hospitals and the evaluated HPs

HL	H	Size	Active beds	Hospitalizations	Pharmacist				Non-pharmacist				Hours of operation (h) with pharmacist	
					N	WL (h)	Proportion per active bed	Proportion of WL per active bed	N	WL (h)	Proportion per active bed	Proportion of WL per active bed	Mon-Fri	Wkd-Hld
1	6	Extra	600	19,147	26	840	1:23	1.4h	42	1,440	1:14	2.4h	12	12
2	4	Large	420	12,688	13	440	1:32	1h	22	778	1:19	1.9h	24	24
	7	Large	266	12,262	6	180	1:44	0.7h	11	408	1:24	1.5h	12	6
	8	Extra	484	15,443	10	360	1:48	0.7h	16	592	1:30	1.2h	12	12
	10	Large	322	7,576	8	260	1:40	0.8h	37	910	1:9	2.8h	12	12
	13	Large	300	15,084	11	340	1:27	1.1h	7	250	1:43	0.8h	12	12
	15	Large	450	15,624	8	240	1:56	0.5h	16	608	1:28	1.4h	12	12
3	1	Large	171	7,242	6	160	1:29	0.9h	23	832	1:4	4.8h	12	12
	2	Large	216	7,082	7	220	1:31	1h	11	376	1:19	1.7h	12	12
	3	Large	168	7,155	4	120	1:42	0.7h	12	392	1:14	2.3h	10	0
	12	Medium	130	8,187	4	160	1:33	1.2h	11	432	1:12	3.3h	12	12
4	14	Large	169	5,113	3	120	1:56	0.7h	11	376	1:15	2.2h	12	0
	5 ^a	Medium	65	600	6	220	1:11	3.4h	10	400	1:7	6h	12	0
	9	Medium	53	1,590	3	120	1:18	2.3h	3	120	1:18	2.3h	10	0
	11 ^a	Medium	144	1,905	3	120	1:48	0.8h	3	120	1:48	0.8h	12	0
MEAN			264	9,113	8	260	1:34	1h/bed	16	536	1:17	2h	12.5	8.4

^a: Specialized Hospitals.

Fri: Friday; H: Hospital; h: hours; HL: Hospital Level; Hld.: holiday; Mon: Monday; WL: workload; Wkd: weekend.

tage of HS4 was higher than the percentage of the other HS ($p < 0.01$), which in turn presented no statistical significant differences between them.

Table 4 presents the influences on the compliance approximation percentage of services and associated statistical significance resulting from the linear regression analysis.

The variables related to the professional workload per bed and the existence of a program/schedule for HR qualification, planning goals and targets, and a manual of norms and procedures in HPs were the parameters that most influenced the outcome variable: the proportional increase of 1% in relation to these variables referred to an increase of 7.12%, 7.01% and 6.99% of the compliance approximation percentage of the services, respectively ($p < 0.01$) (Table 4).

Discussion

In recent years, changes in the focus of the hospital pharmaceutical services have been observed, which have become strategic for care activities^{7,22}. At the same time, guaranteeing access to medications and health products in the hospital context via management services is a requirement in this context⁵.

The evaluated services are considered essential for performing related activities in the context of any HP. The absence of mandatory services according to the HS shows potential problems related to achieving the proposed objectives in a timely manner with quality and safety^{4,9,15,20}.

Only four HPs presented good compliance with the activities with three of them belonging to the less complex HS. Nonetheless, the overall mean

Table 2. Results regarding structure and process indicators among the evaluated hospitals

Component	Indicator	(%) Result
Programming logistics ^a	1 HPs in which there is a program/schedule for the supply of selected medications.	100.0 (15/15)
	2 HPs that have all the essential medications available in stock.	0.0 (0/15)
	3 HPs that use the ABC curve for programming, among which have a list of products for purchase.	11.1 (1/9)
	4 HPs that use the ABC curve for programming, among which specify the amount for purchase.	13.3 (2/15)
Mean of the evaluated indicators		31.1
Acquisition logistics	5 Hospitals that have a list of suppliers, among which carry out the acquisition.	80.0 (12/15)
	6 Hospitals in which if there is any technical specification for the purchase, it is elaborated by the pharmacist.	93.3 (14/15)
	7 Hospitals in which if there are some technical specifications for the purchase, among those which purchase it.	100.0 (15/15)
	8 Hospitals in which the pharmacist performs the full specifications for the purchase, among those which carry out the acquisition.	0.0 (0/15)
	9 Hospitals that use a price database for tracking the purchase processes, among those which carry out the acquisition.	26.7 (4/15)
Mean of the indicators evaluated		60.0

Table 2. (cont.). Results regarding structure and process indicators among the evaluated hospitals

Component	Indicator	(%) Result
Storage logistics	10 HPs that have an inventory control system in the Main Pharmacy ^b .	100.0 (15/15)
	11 HPs that have a computerized inventory control system in the Main Pharmacy ^b , among those which have an inventory control.	80.0 (12/15)
	12 Average adequacy percentage of the medicinal products storage practices in the Main Pharmacy ^b .	54.7
	13 HPs in which the supply of medicinal products corresponds to the actual physical count in the Main Pharmacy ^b .	33.3 (5/15)
	14 Average percentage of essential medications within their shelf life.	100.0
Mean of the evaluated indicators		73.6
Distribution	15 Average percentage of compliance with best practices for medication distribution system.	72.2
	16 HPs that distribute medication using an individual prescription system ^c .	6.7 (1/15)
	17 HPs that distribute medication using the collective distribution system ^d .	20.0 (3/15)
	18 HPs that distribute medication using the mixed distribution system ^e .	73.3 (11/15)
	19 HPs that distribute medication using the unit distribution system.	0.0 (0/15)
	20 HPs that have satellite pharmacy(-ies).	26.7 (4/15)
Mean of the evaluated indicators		33.2
Management	21 HPs that have a manual for standards and procedures.	33.3 (5/15)
	22 HPs that are formally inserted in the hospital organization chart.	100.0 (15/15)
	23 Hospitals that have an organization chart.	100.0 (15/15)
	24 HPs that are directly linked to a Clinic or to the General Director.	100.0 (15/15)
	25 HPs that develop planning for the objectives and goals having annual periodicity or more.	26.7 (4/15)
	26 HPs that have an annual or greater program for human resources training.	13.3 (2/15)
	27 HPs that have pharmacists with a <i>latu</i> or <i>strictu sensu</i> graduation.	93.3 (14/15)
	28 HPs that have pharmacists with a <i>strictu sensu</i> graduation.	66.7 (10/15)
	29 HPs that have pharmacists.	100.0 (15/15)
	30 HPs that have computer resources for clinical activities.	86.7 (13/15)
	31 HPs that work with health products in addition to medication.	100.0 (15/15)
	32 HPs in which the hospital pharmacist effectively participates in the Infection Control Related to Health Care Committee.	80.0 (12/15)
	33 Hospitals in which the hospital pharmacist effectively participates in the Nutritional Support Committee.	30.8 (4/13)
Mean of the evaluated indicators		77.8
Selection	34 Hospitals that have the PTC working regularly.	0.0 (0/15)
	35 Hospitals that have an updated list of medications.	46.7 (1/15)
	36 Hospitals that have therapeutic protocols.	20.0 (3/15)
	37 Hospitals in which there is a pharmacotherapeutic guide.	40.0 (6/15)
Mean of the evaluated indicators		26.7
Pharmacotechnical component	38 HPs that carry out medication fractioning.	86.7 (13/15)
	39 HPs that carry out preparation of non-sterile formulations.	13.3 (2/15)
	40 Average adequacy percentage of conditions for performing fractioning and/or preparation of non-sterile medication.	64.6
	41 HPs that carry out preparation of Parenteral Nutrition.	0.0 (0/15)
	42 Average adequacy percentage of the Parenteral Nutrition preparation conditions.	0.0
	43 HPs that carry out the preparation of IV mixtures/combinations.	0.0 (0/15)
	44 Average adequacy percentage for the preparation of IV mixtures/combinations.	0.0
	45 HPs that carry out CM preparation.	6.7 (1/15)
	46 Average adequacy percentage of the CM preparation conditions.	46.7
47 HPs that contemplate the quality control of non-sterile manipulated and/or fractionated medication.	50.0 (1/2)	
48 HPs that contemplate the quality control of fractionated medication.	84.6 (11/13)	
Mean of the evaluated indicators		32.0

Table 2. (cont.). Results regarding structure and process indicators among the evaluated hospitals

Component	Indicator	(%) Result
Information	49 HPs that develop formalized information activity.	0.0 (0/15)
	50 Average percentage of service requests on medication information.	0.0
	51 HPs that develop educational activities with patients.	40.0 (6/15)
	52 HPs that offer at least tertiary information sources.	80.0 (12/15)
Mean of the evaluated indicators		35.0
Pharmacotherapy follow-up	53 HPs in which the pharmacist participates in clinic visits or performs specific visits.	73.3 (11/15)
	54 HPs that offer a formal pharmaceutical consultation to inpatients.	20.0 (3/15)
	55 HPs that have the pharmacotherapeutic records of inpatients available.	20.0 (3/15)
	56 Hospitals among those that perform therapeutic monitoring activity in hospitalized patients, and in which the HP participates in this activity.	0.0 (0/0)
	57 HPs that formally perform pharmacovigilance activities.	73.3 (11/15)
Mean of the evaluated indicators		37.3
Teaching and research	58 HPs that offer programs or activities for professional training.	93.3 (14/15)
	59 HPs whose members publish scientific papers.	46.7 (7/15)
	60 HPs that perform periodic scientific sessions.	20.0 (3/15)
	61 HPs who participate in research activities at the hospital.	33.3 (5/15)
Mean of the evaluated indicators		48.3

^a: Quantity of medication to order. ^b: A central storage location. ^c: Medication doses provided per patient by a 24 hours period. ^d: Medications requested by nursing to main pharmacy and stocked on the nursing unit; the nursing is responsible for all aspects of preparation and administration of medications. ^e: Combined individual prescription collective distribution system.

CM: Chemotherapeutic Medications; HP: Hospital Pharmacy; IV: Intravenous; PTC: Pharmacy and Therapeutics Committee.

of the approximation percentages was higher than that reported by Silva *et al.* (2013) in a study involving 20 HPs of state hospitals in Rio de Janeiro (Brazil), in which none of the HPs had good performance in the evaluated activities⁴.

Management was the service that presented the best performance, being superior to the evaluation study in Rio de Janeiro⁴ and to the results presented in the HP diagnostic project in Brazil⁵. Management anticipates greater systematization of actions, thereby seeking their qualification and

Table 3. Adequacy percentages (%) of the services provided by HP according to a presentation of mandatory items provided in each component of the logic model used as a methodological basis

HS	HP	Components											% of ideal
		Logistics				Distribution	Management	Selection	Information	Pharmacotechnical ^a	PhF ^a	T&R ^a	
		P	Ac	St	Total								
1	6	25.0	60.0	57.1	50.0	0.0	53.8	25.0	26.7	22.2	75.0	25.0	43.9
	4	25.0	60.0	66.7	53.3	64.4	100.0	75.0	50.0	55.6	66.7	66.7	67.0
	7	25.0	60.0	66.7	53.3	38.5	61.5	50.0	25.0	33.3	66.7	0.0	52.9
	8	25.0	40.0	66.7	46.7	67.1	61.5	0.0	25.0	22.2	66.7	0.0	46.5
	10	25.0	80.0	83.3	66.7	100.0	69.2	50.0	25.0	22.2	100.0	0.0	65.5
	13	25.0	60.0	83.3	60.0	69.3	69.2	25.0	50.0	22.2	66.7	0.0	57.6
2	15	25.0	60.0	66.7	53.3	69.3	76.9	25.0	25.0	22.2	66.7	0.0	55.4
	1	25.0	60.0	60.0	50.0	55.6	83.3	0.0	0.0	40.0	100.0	0.0	49.4
	2	25.0	60.0	80.0	57.1	100.0	83.3	33.3	0.0	20.0	100.0	0.0	58.2
	3	25.0	60.0	80.0	57.1	0.0	83.3	0.0	33.3	60.0	100.0	0.0	53.4
	12	50.0	60.0	60.0	57.1	55.6	83.3	0.0	33.3	40.0	0.0	0.0	53.5
	14	25.0	60.0	60.0	50.0	100.0	83.3	0.0	0.0	57.1	0.0	0.0	51.9
3	5	50.0	66.7	75.0	66.7	100.0	100.0	50.0	100.0	0.0	0.0	100.0	97.7
	9	50.0	66.7	75.0	66.7	100.0	80.0	50.0	100.0	0.0	0.0	0.0	72.5
	11	50.0	100.0	100.0	88.9	50.0	80.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	85.2
Mean		31.7	63.4	72.0	58.5	64.7	77.9	25.6	39.6	27.8	60.6	12.8	60.7

^a: Non-mandatory components depend on the HS to which the hospital belongs: the percentages in italics refer to non-mandatory component for the HS in question.

Ac: Acquisition; H: Hospital; HS: Hierarchical strata; HP: Hospital Pharmacy; P: Programming (quantity of medication to order); PhF: pharmacotherapy follow-up; St: Storage; T&R: Teaching and research.

Table 4. Linear regression analysis with reference of the estimated parameters analyzed on the outcome variable and associated statistical significance

Variable (parameter)	Parameter estimation (beta)	95%CI	p
Pharmaceutical workload per bed	7.12	5.34 – 8.90	<0.01
Employer's workload per bed	7.07	5.04 – 9.10	<0.01
Program for human resources training/Planning for objectives and goals/Manual of standards and procedures	6.99	5.03 – 8.96	<0.01
Pharmacists with post-graduation	6.17	3.63 – 8.71	<0.01
Suitability of the area	4.68	2.29 – 7.06	<0.01
Participation in events	3.51	1.19 – 5.84	0.01
Participation in refresher courses	2.48	0.32 – 4.65	0.04
Compliance approximation percentage of the programming service ^a	1.80	1.58 – 2.04	<0.01
Compliance approximation percentage of the selection service	1.36	0.77 – 1.95	<0.01
Compliance approximation percentage of the pharmacotechnical component	1.34	0.67 – 2.00	<0.01
Compliance approximation percentage of the logistic programming, storage and acquisition services	1.04	0.96 – 1.12	<0.01
Compliance approximation percentage of the information service	1.04	0.72 – 1.35	<0.01
Compliance approximation percentage of the teaching and research service	1.02	0.14 – 1.90	0.04
Compliance approximation percentage of the acquisition service	0.95	0.85 – 1.04	<0.01
Compliance approximation percentage of the storage service	0.84	0.76 – 0.92	<0.01
Compliance approximation percentage of the distribution service	0.79	0.61 – 0.97	<0.01
Compliance approximation percentage of the management service	0.77	0.70 – 0.85	<0.01
Compliance approximation percentage of the pharmacotherapy follow-up service	0.68	0.40 – 0.96	<0.01

^a: Quantity of medication to order. 95%CI: 95% Confidence Interval.

maximizing the available resources^{8,12,14,22}. However, the absence of observed planning objectives and goals or a program of HR training hinders this process, and its existence in HPs could positively influence ($p < 0.01$) the performance of the evaluated services, as shown in the linear regression analysis.

The HP must have the appropriate number of professionals to perform activities without occupational overload⁵. However, the number of beds observed per pharmacist was higher than that recommended by the Brazilian Society of Hospital Pharmacies⁵, and it was higher than that found by Silva *et al.* (2013)⁴ and by Pedersen, Schneider & Scheckelhoff (2011) in 562 North American HPs¹⁴. Only one HP had a pharmacist during the entire period of operation, in disagreement with Brazilian legislation related^{15,23}.

The pharmacists and non-pharmacists workload per hospital bed were positively related to the compliance approximation percentage of the services, which suggests that the amount of HR is one of the factors that may justify HP performance in relation to the mandatory activities according to the HS that they belong to.

In order to meet management and care demands, there are increasing demands on professional qualification in addition to the amount of HR available^{5,6}. Professional qualification was observed from the point of view of HR participation in events, refresher and post-graduation courses, and its positive influence on services was evidenced in linear regression analysis, corroborating what was presented by Rutter *et al.*⁶ and by Pedersen, Schneider & Scheckelhoff⁴ in an evaluation study in a hospital in Singapore (2012).

The suitability of HP services requires that its actions are integrated, beginning with selection of medication and the health products that will be made available in the hospital scope²⁴. However, the performance of selection activities was poor and below that presented by Durán-García *et al.* (2011)²⁵ in a review study on such activities in North American and European hospitals, and by Santana *et al.* (2013) in a study with ten public hospitals in Sergipe (Brazil)²⁶. The SES-DF has a central Pharmacy and Therapeutics Committee which develops a single Medication List for hospitals. However, this does not impair local selection activities, given the particularities of each hospital². The importance of this component is evident when considering its influence on compliance of pharmaceutical services in linear regression analysis.

Only four HPs showed good compliance with programming, storage and acquisition activities, three of them belonging to the less complex HS. Such services are essential for the control of hospital costs and for access to therapy with minimum inventory disruptions^{3,8,10,11,13,22,27}.

Computerized systems enable rapid data availability, which is essential to meet the objectives of stock management^{9-5,7,15,22}. However, the amount of easily accessible data did not translate into improved overall stock control performance, since despite all HPs using a computerized system, only five presented the virtual register corresponded to the physical count of the medicines. These results were similar to those observed in other Brazilian studies^{4,26}, and added to the fact that programming was one of the components that presented the greatest influence on the overall fulfillment of the services, it evidences a need for re-adapting this service, which must look for to minimize associated costs without interfering in meeting the demands^{7,10,11,26}.

Thus, there is a need to reorient activities aiming to save space, simplify tasks and optimize HR^{9,11,14}. In this context, it is essential to have coherent management activities to plan actions. The absence of items from the management component may have influenced the compliance percentage with logistics services, which can favor inventory disruption and negatively impact patient safety^{10,11}.

Another important aspect concerns the centralization of acquisitions, which is frequent in the public health scope in Brazil and recommended considering cost reduction^{4,26}; this reduces the possibility of local management regarding medication qualification, health products and/or technical qualification of the suppliers⁴.

The possibility of making urgent purchases corresponds to an interesting tool to favor decentralized acquisition activities. However, there must be real characterization of urgency and compliance with established legal criteria, such as the minimum specifications of what will be acquired and price monitoring to support decision making and to allow transparency of activities¹⁶, which was not observed in the evaluated HPs, or in other Brazilian studies^{4,15}.

In the hospital context we must consider the need to meet the demands of the care units in adequate quantity and quality and in a timely manner^{8,11}, which requires modernizing technical resources, adequate infrastructure and HR qualification, aiming toward distribution service efficiency and patient safety^{8,9}.

Distribution systems that enable greater HP involvement, like individual prescription and unit distribution systems can reduce the access time to medications and reduce the number of errors¹⁴. Even though nine HPs showed good compliance with the predicted activities, the rate of active beds with at least medication doses provided per patient by a 24 hours period was low, which may negatively impact on HR availability for care activities and patient safety^{3,8,12,14,22}.

Another service that presented low adequacy percentage was pharmaceutical component. Despite the influence of this component in fulfilling the pharmaceutical services evidenced by the linear regression analysis, none of the HPs showed good adequacy percentage. Centralizing the services of this component in more complex hospitals or its outsourcing, as observed in this study, has increased over the years^{12,14} due to the complexity related to them and demands related to structuring and HR^{5,28}.

Among pharmacotherapy follow-up, T&R and care information activities, the parameters that presented the best performance were those of the T&R component, similar to what was observed in a Brazilian study that evaluated pharmaceutical services of a university hospital in São Paulo (Brazil) (2007)⁷. Only two HPs showed good compliance with these activities, and also showed good overall compliance with the other evaluated activities. This aspect is important, since good compliance with pharmaceutical services is the basis for better HR training, and related to adequate care standards^{4,6}.

The majority of HPs showed good compliance with pharmacotherapy follow-up activities. This result may be associated to the existence of a nucleus of clinical pharmacy in each hospital, with legally defined attributions that involve medication therapy monitoring in the hospital setting. These aspects were addressed in training courses, and are potentially associated with the observed positive results. However, pharmacotherapy follow-up activities fall short of what is required in the hospital context and performed to a lesser extent when compared to studies in other countries^{6,14}. The mean of the evaluated indicators in comparison to other components refers to the idea that the focus of the pharmaceutical services still lies in logistics, similar to that evidenced in other Brazilian studies^{4,7,26}.

No HP formally developed information activity. This aspect was also evidenced in the aforementioned Brazilian studies^{7,15,26}, and it is related to a need for better training and qualification of the involved professionals^{5,6}. This formalization is essential for better communication between HP and other professionals within the hospital environment^{7,29}.

In addition to the specific aspects related to pharmaceutical services, it is essential to have adequate infrastructure compatible with the needs^{5,16} for per-

forming pharmaceutical services, since its infrastructure is related to its functionality³⁰. The positive influence of area adequacy on service performance according to the linear regression refers to this correlation.

This study presented important results and methodological aspects from an evaluative point of view since it considered the specifications of the pharmaceutical services, which were required in different proportions considering the complexity of the hospitals where they were performed.

Despite the fact that there are other international tools for hospital classification and the methodological aspects used are not worldwide validated (it is regionally limited), it was applied to maintain the internal validity considering that the studies which supported this research used the same methodological basis. Although this study presents intrinsic limitations of a cross-sectional study and geographical limitations, it should be emphasized that there are no recent studies in Brazil involving this subject and that the methodology applied, including hospital classification, was comprehensive and detailed, especially in comparison to the international methodologies of evaluation of the hospital pharmaceutical service found in the literature.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to scientific literature

This study presents recent data about hospital pharmacies in a Brazilian region through the application of a methodology that considered specificities related to the pharmaceutical services from the managerial to the care perspective according to the complexity of the hospitals where they were performed. It corresponded a detailed and comprehensive evaluation methodology in comparison to the international methodologies of evaluation in this context and the complementary analysis on the influence of managerial, structural and service-specific variables should guide actions and support decision-making process that seek to increase management capacity and the quality of provided service.

Bibliography

- Carvalho ALB, Jesus WLA, Senra IMVB, Carvalho ALB, Jesus WLA, Senra IMVB. Regionalização no SUS: processo de implementação, desafios e perspectivas na visão crítica de gestores do sistema. *Cien Saude Colet*. 2017;22:1155–64.
- Mendes EV. As redes de atenção à saúde. *Cien Saude Colet*. 2010;15:2297–305.
- Barnum DT, Shields KL, Walton SM, Schumock GT. Improving the efficiency of distributive and clinical services in hospital pharmacy. *J Med Syst*. 2011;35:59–70.
- Silva MJS, Magarinos-Torres R, Oliveira MA, Osorio-De-Castro CGS. Avaliação dos serviços de farmácia dos hospitais estaduais do Rio de Janeiro, Brasil. *Cien Saude Coletiva*. *Cien Saude Colet*. 2013;18:3605–20.
- Padrões Mínimos para Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. 3ª ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar; 2017.
- Rutter V, Wong C, Coombes I, Cardiff L, Duggan C, Yee ML, et al. Use of a general level framework to facilitate performance improvement in hospital pharmacists in Singapore. *Am J Pharm Educ*. 2012;76:1–10.
- Penaforte TR, Forste AC, Simões MJS. Evaluation of the performance of pharmacists in terms of providing health assistance at a university hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62:567–72.
- Rabuñal-Álvarez MT, Calvin-lamas M, Feal-Cortizas B, Martínez-López LM, Pedreira-Vázquez I, Martín-Herranz MI. Indicadores de calidad en el proceso de almacenamiento y dispensación de medicamentos en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Rev Calid Asist*. 2014;29: 204–11.
- Vega EN, Díaz AMA, Gorgas-Torner MQ, Barrios CE, Nieto A de la R. Quality indicators for technologies applied to the hospital pharmacy Indicadores de calidad de tecnologías aplicadas a la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2017;41:533–42.
- Torreblanca JMM, Tejerab BI, García MIF, Llergob JRP, Cantarero TA, Camacho EF. Análisis y minimización del riesgo de rotura de stock aplicado a la gestión en farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2012;36:130–4.
- Gebicki M, Mooney E, Chen SJG, Mazur LM. Evaluation of hospital medication inventory policies. *Health Care Manag Sci*. 2014;17:215–29.
- Schumock GT, Ursan ID, Crawford SY, Walton SM, Donnelly AJ. Pharmacy practice in small and rural hospitals in Illinois–2011. *Am J Heal Pharm*. 2013;70:1144–52.
- Vargas IQ, Miralles AM, Madrid MT, Ruiz MM, Bau AM, Martí JFP. Interdisciplinary approach to the management of medical supplies in the nursing home setting. *Farm Hosp*. 2017;41:497–507.
- Pedersen C, Schneider P, Scheckelhoff D. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration-2014. *Am J Heal Syst Pharm*. 2015;72:1119–37.
- Osorio-De-Castro CGS, Castilho SR. Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2004.
- Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar. Guia de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde–Sbraft. São Paulo: Ateliê Vide o Verso; 2009.
- Departamento de Informática do SUS (DATASUS) [Internet Database]. Brasília: Ministério da Saúde. 2017 [18/10/2017]. Available at: <http://datasus.saude.gov.br/>
- MacQueen JB. Some Methods for Classification and Analysis of Multivariate Observations. In: Cam LML, Neyman J, editors. Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability. 1st ed. Berkeley: University of California Press; 1967, p. 281–97.

19. Messeder AM. Avaliação de Estrutura e Processo de Serviços de Farmácia Hospitalar segundo nível de Complexidade do Hospital. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2005.
20. Messeder AM, Osorio-de-Castro CGS, Camacho LAB. Projeto Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil : uma proposta de hierarquização dos serviços. *Cad Saude Publica*. 2007;23:835–44.
21. Decreto n.º 31.625, de 29 de abril de 2010, institui o Programa de Descentralização Progressiva de Ações de Saúde para as Diretorias Gerais de Saúde e as Unidades de Referência Distrital da Rede Pública de Saúde do Distrito Federal. Distrito Federal n.º 82, (30 apr 2010).
22. Rabuñal-Álvarez MT, Calvin-Lamas M, Feal-Cortizas B, Martínez-López L, Pedreira-Vázquez I, Martín-Herranz MI. Acciones de mejora en los procesos de almacenamiento y dispensación de medicamentos en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Rev OFIL*. 2014;25:29–32.
23. Lei n.13.021, de 8 de agosto de 2014, dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Brasil, Diário Oficial da União, nº 1, (11 aug 2014).
24. Ortega A, Fraga MD, Marín-Gil R, López-Briz E, Puigventós F, Dranitsaris G. Economic evaluation in collaborative hospital drug evaluation reports. *Farm Hosp*. 2015;39:288–96.
25. Durán-García E, Santos-Ramos B, Puigventos-Latorre F, Ortega A. Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. *Int J Clin Pharm*. 2011;33:475–83.
26. Santana RS, Santos AS, Menezes MS, Jesus SEM, Silva WB. Relato de caso Assistência Farmacêutica de uma rede de hospitais públicos: proposta de utilização das diretrizes ministeriais para avaliação do serviço. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2013;4:29–34.
27. Ferrández LSR, Alba CE, Rodríguez IE, Díaz AS, Fernández NB, De La Fuente JS. Evaluación preventiva de riesgos en la incorporación de nuevos medicamentos a la práctica asistencial: una propuesta metodológica. *Farm Hosp*. 2014;38:18–24.
28. Jiménez RMR, Muñoz PG, Crespo C, Piñeiro G, Pérez-Pons JC, Rodicio SG, *et al*. Evaluación del grado de formación del personal que elabora las nutriciones parenterales en los Servicios de Farmacia. *Farm Hosp*. 2016;40:486–90.
29. Escalante-Saavedra PA, Marques-Batista G, Maniero HK, Bedatt-Silva R, Calvo-Barbado DM. Brazilia Drug Information Centre: descriptive study on the quality of information 2010-2015. *Farm Hosp*. 2017;4:334–45.
30. Amorim GM, Quintão EVC, Martelli Jr H, Bonan PRF. Prestação de Serviços de Manutenção Predial em Estabelecimentos Assistenciais de Saúde. *Ciência e Saude Coletiva*. 2013;18:145–58.

Cómo citar este artículo:

- Llop Talaverón JM, Novak A, Suñé Negre JM, Badia Tahull M,
- Leiva Badosa E, Ticó Grau JR. Determinación de fitoesteroles en
- emulsiones lipídicas para nutrición parenteral.
- Farm Hosp. 2018;42(3):116-119.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral

Phytosterol determination in lipid emulsions for parenteral nutrition

Josep M. Llop Talaverón^{1,2,3}, Ana Novak³, Josep M. Suñé Negre^{2,3},
María Badia Tahull^{1,2}, Elisabet Leiva Badosa^{1,2}, Josep R. Ticó Grau^{2,3}

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. España. ²Grupo de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat. España. ³Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Josep Manuel Llop Talaverón
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitari Bellvitge,
C/Feixa Llarga s/n
08917 L'Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. España

Correo electrónico:
josep.llop@bellvitgehospital.cat

Recibido el 11 de diciembre de 2017;
aceptado el 1 de febrero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10954

Resumen

Objetivo: La presencia de fitoesteroles en emulsiones lipídicas de origen vegetal se ha relacionado con la aparición de alteraciones de los parámetros de la función hepática. El objetivo es determinar la presencia de fitoesteroles en las emulsiones registradas en el mercado farmacéutico.

Método: Se analizaron tres-cuatro lotes no consecutivos de seis marcas distintas de emulsiones lipídicas (Clinoleic®, Intralipid®, Lipofundina®, Lipoplus®, Omegaven® y Smoflipid®) y las diferencias en contenido de fitoesteroles totales entre marcas y entre lotes se estudiaron estadísticamente (ANOVA de un factor, aproximación no paramétrica de Kruskal-Wallis y análisis *post hoc* Scheffé; $p < 0,05$).

Resultados: Se encontró ausencia de fitoesteroles en el preparado Omegaven® con aceite de pescado. El contenido más alto de fitoesteroles ($422,4 \pm 130,5 \mu\text{g/ml}$) coincidió con el porcentaje más alto de aceite de soja (Intralipid®). En el resto de las emulsiones se detectaron concentraciones de fitoesteroles entre 120 y 210 $\mu\text{g/ml}$, relacionadas con el contenido de aceite de soja. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre todas las marcas de emulsiones lipídicas ($F=42,97$; $p=0,000$) y entre lotes no consecutivos. Clinoleic® ($F=23,59$; $p=0,000$); Intralipid® ($F=978,25$; $p=0,000$); Lipofundina® TCL/TCM ($F=5,43$; $p=0,045$); Lipoplus® ($F=123,53$; $p=0,000$); y Smoflipid® ($16,78$; $p=0,000$). Excepto en el caso de la Lipofundina® TCL/TCM las diferencias entre lotes fueron marcadas.

Conclusiones: Las emulsiones lipídicas registradas en el mercado farmacéutico español contienen cantidades variables de fitoesteroles en función de la marca comercial y el lote. La determinación del contenido de fitoesteroles, actualmente no declarados, permitiría desarrollar estrategias para prevenir o tratar la aparición de estas alteraciones.

Abstract

Objective: The presence of phytosterols in vegetal lipid emulsions has been associated with alterations of liver function tests. Determination of phytosterols content, currently undeclared, would allow the development of strategies to prevent or treat these alterations.

Method: 3-4 non-consecutive batches of 6 lipid emulsions from different providers (Clinoleic, Intralipid, Lipofundina, Lipoplus, Omegaven and Smoflipid) were analyzed. Differences in total phytosterol assay between providers and batches were statistically studied by a one-way ANOVA and Kruskal-Wallis non-parametric approximation and *post hoc* Scheffé test ($p < 0.05$).

Results: The absence of phytosterols was confirmed in Omegaven, emulsion based on fish oil. The highest assay of phytosterols ($422.4 \pm 130.5 \mu\text{g/ml}$) has been related with the highest percentage of soya bean oil in Intralipid. In the remaining emulsions, concentrations were from 120 to 210 $\mu\text{g/ml}$ related to the percentage of soya bean oil. Statistically significant differences of phytosterol content in lipid emulsions were observed among different providers ($F=23.59$; $p=0.000$) as well as among non-consecutive batches. Clinoleic ($F=23.59$; $p=0.000$), Intralipid ($F=978.25$; $p=0.000$), Lipofundina TCL/TCM ($F=5.43$; $p=0.045$), Lipoplus ($F=123.53$; $p=0.000$) and Smoflipid (16.78 ; $p=0.000$). Except for Lipofundina TCL/TCM, the differences between batches were marked.

Conclusions: Lipid emulsions, registered on Spanish pharmaceutical market, contain variable quantities of phytosterols dependent on commercial brand and batch.

PALABRAS CLAVE

Fitoesteroles; Emulsiones lipídicas; Nutrición parenteral;
Aceite de soja; Parámetros de función hepática.

KEYWORDS

Phytosterols; Lipid emulsions; Parenteral nutrition; Soybean oil;
Liver function tests.



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

Actualmente, el uso de emulsiones lipídicas (EL) es una práctica habitual y rutinaria en nutrición parenteral (NP). La incorporación de lípidos en NP implicó un claro avance ya que su elevada eficiencia energética permitió reducir las altas cargas de glucosa utilizadas inicialmente y los problemas asociados que ello comportaba¹.

En España, las EL empezaron a utilizarse de manera rutinaria en NP a partir de los años ochenta y desde entonces han existido múltiples presentaciones, inicialmente todas con patrón de soja. Actualmente en el mercado existen cinco patrones de EL obtenidos a partir de soja, oliva, triglicéridos de cadena media (TCM) y aceite de pescado en diferentes concentraciones y combinaciones.

Si bien las EL se utilizaron inicialmente como sustrato energético, con la aparición de nuevos patrones se ha postulado su uso como farmacónutriente, principalmente por el efecto antiinflamatorio del aceite de pescado^{2,3} y por un menor efecto de lipoperoxidación del aceite de oliva⁴.

La aparición de alteraciones hepáticas asociadas a la administración de NP es una de las complicaciones más relevantes en este tipo de terapia. Esta tiene un componente multifactorial^{5,6,7} y entre los diferentes factores asociados está claramente establecida la cantidad y/o el tipo de lípidos^{8,9} por lo que en la práctica clínica es relativamente habitual la reducción de la dosis de lípidos o incluso su eliminación temporal^{10,11}. Desde hace años, se han relacionado también estas complicaciones con las EL de origen vegetal, hipótesis que ha sido atribuida a la presencia de fitoesteroles a partir de los estudios de Clayton en población pediátrica¹² y que nuestro grupo confirmó posteriormente en pacientes adultos¹³. El contenido de fitoesteroles presentes en las EL no está declarado, por lo que su presencia no se incluye en ficha técnica y, por tanto, tampoco en el etiquetado. Dado que todas las emulsiones comercializadas actualmente en España contienen en mayor o menor grado lípidos de origen vegetal, todas contienen fitoesteroles y su utilización implica una administración errática de su contenido.

Los fitoesteroles son sustancias de origen vegetal, consideradas como equivalentes de colesterol, debido a una estructura esteroide similar y con funciones análogas en la regulación de la membrana celular. Recientemente, su importancia clínica se ha incrementado debido a sus efectos beneficiosos en la reducción del colesterol, cuando se administra por vía oral^{14,15,16}. En el ámbito de la NP, por su potencial efecto hepatotóxico, su determinación en las EL ayudaría a establecer un mejor abordaje de las complicaciones hepáticas y su prevención.

Para la determinación cualitativa y cuantitativa de fitoesteroles existen diversos métodos analíticos de cromatografía de gases (GC) y de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), especialmente para análisis de alimentos y extractos de plantas. La determinación simultánea se describe con GC, mientras que los métodos de HPLC disponibles permiten identificar únicamente unos pocos fitoesteroles y requieren condiciones especiales¹⁷.

En este contexto, una vez desarrollado un método analítico simple por HPLC para la determinación de fitoesteroles para uso de rutina en análisis de EL parenterales, nuestro objetivo en este estudio ha sido determinar si la presencia de fitoesteroles en las EL registradas en el mercado farmacéutico español varía en función del patrón, marca y lote.

Métodos

En el estudio prospectivo para determinar las dosis de exposición diaria a fitoesteroles de los pacientes tratados con NP se analizaron las EL intravenosas disponibles en el mercado español con distinta composición (Tabla 1).

Para una mejor aproximación a la práctica clínica en nuestro ámbito establecimos distintos escenarios en función del tipo de EL y el lote utilizado. Para ello se estudiaron tres-cuatro lotes de cada uno de los cinco preparados comerciales con patrón vegetal existentes en el mercado farmacéutico español. Los lotes correspondieron a partidas no consecutivas.

Se incluyó en el estudio la EL con patrón exclusivo de aceite de pescado, Omegaven[®], que por no estar registrado en el mercado farmacéutico español, procedimos a su importación.

Para la cuantificación de los fitoesteroles se desarrolló un método analítico de HPLC, adecuado para el uso rutinario a partir del establecimiento de un protocolo para la preparación de la muestra de tal manera que nos permitió separar fitoesteroles de la matriz de una manera simple y eficaz pensado para que en corto tiempo se obtuvieran muestras de fitoesteroles con alto porcentaje de extracción y buena repetibilidad. La cromatografía líquida se llevó a cabo en cromatógrafo Dionex Ultimate 3000[®].

Las diferencias entre las concentraciones de fitoesteroles para cada uno de los cinco preparados de EL registradas en el mercado español y las diferencias entre los diferentes lotes de cada EL se estudiaron mediante análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) utilizando la prueba de comparación múltiple post hoc de Scheffe. Se complementó con la aproximación no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Los datos se analizaron con el programa IBM SPSS 22.0; se definió la significación estadística para una $p < 0,05$ con contraste bilateral.

Resultados

El método analítico propuesto nos permitió una preparación de muestra simplificada y un único análisis, que separa con éxito ocho fitoesteroles, colesterol y escualeno. La validación demostró que el método es adecuado para el análisis de rutina.

En el estudio entre distintas marcas comerciales de EL (Tabla 2), la marca Omegaven[®], EL con patrón exclusivo de aceite de pescado, no contenía fitoesteroles, lo que concuerda con los resultados previamente publicados^{3,5} y se excluyó del estudio estadístico. De todas las marcas utilizadas, Intralipid[®], EL de 100 % de aceite de soja, es la que contenía la concentración más alta de fitoesteroles ($422,4 \pm 130,5 \mu\text{g}/\text{mL}$) y confirmó que el alto contenido de fitoesteroles proviene de aceite de soja. El resto de marcas de EL presentaron un contenido variable de 120 y 210 $\mu\text{g}/\text{mL}$, dependiendo del porcentaje del aceite de soja y con diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($F=42,97$; $p=0,00$). El contenido de fitoesteroles tendía a correlacionarse con un mayor contenido de lípidos vegetales, especialmente con patrón soja.

En la segunda parte del estudio que abordaba el contenido de fitoesteroles en distintos lotes no consecutivos de las EL comercializadas (Tabla 3) se constataron diferencias estadísticamente significativas también entre distintos lotes. Clinoleic[®] ($F=23,59$; $p=0,000$); Intralipid ($F=978,25$; $p=0,000$); Lipofundina[®] TCL/TCM ($F=5,43$; $p<0,045$); Lipoplus[®] ($F=123,53$; $p=0,000$); y Smoflipid[®] ($16,78$; $p=0,000$). Excepto en el

Tabla 1. Emulsiones lipídicas intravenosas con la composición declarada por el fabricante

Nombre comercial (Laboratorio farmacéutico)	Composición
Clinoleic [®] (Baxter)	80 % aceite de oliva y 20 % aceite de soja
Intralipid [®] (Fresenius Kabi)	100 % aceite de soja
Lipofundina [®] TCL/TCM (Braun)	50 % aceite de soja y 50 % TCM
Lipoplus [®] (Braun)	50 % TCM, 40 % soja y 10 % aceite de pescado
Omegaven [®] (Fresenius Kabi)	100 % aceite de pescado
Smoflipid [®] (Fresenius Kabi)	30% aceite de soja, 30 % ácidos grasos de cadena media, 20 % aceite de oliva y 15 % aceite de pescado

TCM: triglicéridos de cadena media; TCL: triglicéridos de cadena larga.

Tabla 2. Diferencias entre marcas comerciales en el contenido total de fitoesteroles

ID	Emulsión lipídica	Concentración media de fitoesteroles totales (µg/mL)	Diferencias significativas según ID (p < 0,05)*
1	Clinoleic® 20 % (n = 12)	208,8 ± 39,4	2 y 5
2	Intralipid® 20 % (n = 9)	422,4 ± 130,5	1,3,4 y 5
3	Lipofundina® TCL/TCM (n = 9)	187,9 ± 9,1	2
4	Lipoplus® 20% (n = 9)	140,1 ± 20,9	2
5	Smoflipid® 20 % (n = 15)	124,2 ± 15,3	1 y 2

F = 42,976 y sig 0,000. Diferencia estadísticamente significativa con análisis de la varianza ANOVA de un factor y la aproximación no paramétrica de Kruskal-Wallis (se excluye Omegaven® en análisis estadístico). *Análisis post hoc Scheffé. 1, Clinoleic®; 2, Intralipid®; 3, Lipofundina® TCL/TCM; 4, Lipoplus®; 5, Smoflipid®.

caso de la Lipofundina® TCL/TCM, las diferencias entre lotes fueron marcadas.

Discusión

Se ha desarrollado un método de HPLC para simplificar y economizar la determinación de los fitoesteroles en EL¹⁸. En la validación del método desarrollado se ha demostrado selectividad, linealidad, precisión, exactitud y robustez lo que permite su uso en rutina¹⁸. El procedimiento de tratamiento de la muestra de diferentes EL comercialmente disponibles es una versión adaptada de las ya publicadas¹⁹ considerando la propiedades de la muestra y los requisitos del método analítico. El conocimiento, con este método, del contenido de fitoesteroles de todas las EL registradas en el mercado farmacéutico español nos facilita relacionar el impacto de su contenido en la variada práctica clínica de nuestro entorno.

En un reciente estudio observacional de utilización de EL en 22 hospitales catalanes se explicitó la diferencias en el número de presentaciones utilizadas y las diferencias de criterio en su utilización. Estos criterios estaban fijados básicamente en función de políticas de gestión económica y en algunos casos en función del nivel de estrés de los pacientes candidatos²⁰.

Nuestro estudio, aparte de los criterios fijados, introduce un nuevo criterio en la elección de EL en función de su contenido de fitoesteroles con el fin de prevenir o corregir las alteraciones de los parámetros de función hepática, que frecuentemente presentan los pacientes con NP.

Existen pocos trabajos en los que se estudian series diferentes de EL para evaluar su impacto sobre la función hepática y el contenido de fitoesteroles. En el estudio experimental de Meisel *et al.*²¹ con cinco EL se demostró alteración de la función hepática en función del patrón lipídico administrado. El aceite de pescado previno la esteatosis hepática en el modelo murino. En el estudio de Forchielli en 2010²² se constataron diferencias estadísticamente significativas en el contenido de fitoesteroles entre diferentes preparados comerciales. En el ámbito clínico, Savini *et al.*²³ relacionaron el contenido de fitoesteroles administrados a recién nacidos prematuros no complicados que recibieron NP de rutina y las concentraciones plasmáticas de fitoesteroles. En estos dos últimos estudios con diferentes tipos de EL el contenido de fitoesteroles variaba entre 50 y 400 µg/mL, rango que se confirma también en nuestra serie.

En Estados Unidos, con la intención de poder conocer el contenido de fitoesteroles de la EL con fines clínicos, la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) editó en 2014 un documento de

Tabla 3. Diferencias entre lotes en el contenido total de fitoesteroles

Emulsión lipídica* F de Snedecor/sig. (p value)	ID	Lote	Concentración media de fitoesteroles totales (µg/mL)	Diferencias significativas entre lotes según ID (p < 0,05)**
Clinoleic® 20% F = 23,59; p = 0,000	1 (n = 3)	14H29N30	231,9 ± 15,7	3
	2 (n = 6)	15F15N31	227,2 ± 21,0	3
	3 (n = 3)	16F22N30	149,0 ± 3,9	1 y 2
Intralipid® 20% F = 97,26; p = 0,000	1 (n = 3)	10HB3671	451,3 ± 23,2	2 y 3
	2 (n = 3)	10IK7012	554,1 ± 36,5	1 y 3
	3 (n = 3)	10KC3584	261,6 ± 12,8	1 y 2
Lipofundina® TCL/TCM F = 5,43; p = 0,045	1 (n = 3)	143638082	178,8 ± 3,7	3
	2 (n = 3)	144718082	189,7 ± 9,3	-
	3 (n = 3)	154818081	195,4 ± 3,0	1
Lipoplus® F = 123,53; p = 0,000	1 (n = 3)	144538082	145,9 ± 6,1	2 y 3
	2 (n = 3)	153938083	160,5 ± 1,5	1 y 3
	3 (n = 3)	160128082	113,8 ± 1,6	1 y 2
Smoflipid; 20% F = 16,79; p = 0,000	1 (n = 3)	16IF1650	137,6 ± 2,9	3 y 4
	2 (n = 3)	16HI0273	138,9 ± 7,6	3 y 4
	3 (n = 6)	16I61719	121,1 ± 9,3	1,2 y 4
	4 (n = 3)	16K65043	102,3 ± 1,9	1,2 y 3

* Diferencias estadísticamente significativas con p significativa con análisis de la varianza ANOVA de un factor y la aproximación no paramétrica Kruskal-Wallis.

** Análisis post hoc Scheffé. 1, Clinoleic®; 2, Intralipid®; 3, Lipofundina® TCL/TCM; 4, Lipoplus®; 5, Smoflipid.

posicionamiento actualizado²⁴ que recopilaba diferentes estudios^{25,26,27} que informaban sobre la concentración de fitoesteroles en EL. La ASPEN consultó con los fabricantes involucrados para validar la exactitud de la información del documento.

La determinación de fitoesteroles en las EL permitiría cuantificar la cantidad administrada y, por tanto, controlar uno de los factores relevantes descritos que inciden en la aparición de alteraciones hepáticas asociada a NP. La administración de EL con bajo contenido de fitoesteroles o bien la administración de emulsiones no vegetales, como las de aceite de pescado, podrían ser una alternativa. Los buenos resultados obtenidos con la sustitución de las EL vegetales por EL de aceite de pescado^{28,29} sugieren que la supresión de fitoesteroles podría estar relacionada con la mejoría de parámetros de la función hepática, aunque son necesarios estudios aleatorizados para determinar si la ausencia de fitoesteroles se ve también favorecida por otras propiedades o componentes de las EL de aceite de pescado.

En nuestro estudio por primera vez se determina la presencia de fitoesteroles en todas las emulsiones registradas en el mercado farmacéutico español y, a diferencia de los trabajos citados, corrobora la hipótesis planteada de gran variabilidad tanto en función de la marca como del lote con las consiguientes implicaciones clínicas. Los resultados obtenidos resaltan la importancia de incluir la concentración de fitoesteroles totales en la ficha técnica de cada preparado liberado al mercado con la finalidad de una mejor y segura utilización en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Wretling A. Development of fat emulsions. *J Parenter Enteral Nutr.* 1981;5(3):230-5.
2. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1683-94.
3. Han YY, Lai SL, Ko WJ, Chou CH, Lai HS. Effects of fish oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(1):91-8.
4. Manzanares W, Langlois PL. Fish oil containing lipid emulsions in critically ill patients: Critical analysis and future perspectives. *Med Intensiva.* 2016;40(1):39-45.
5. Piper SN, Schade Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:1076-82.
6. Tillman EM. Review and clinical update on parenteral nutrition-associated liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:30-9.
7. Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4:277-87.
8. Moreno JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2008;23(Supl. 2):25-33.
9. Lloyd DA, Gabe SM. Managing liver dysfunction in parenteral nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(4):530-8.
10. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(19):2050-7.
11. Vafa H, Ballarin A, Arvanitakis M, Verrecken S, Dutat F, Lagasse C, et al. Lessons from a 20 year experience of Home Parenteral Nutrition in adult patient. *Acta Gastroenterol Belg.* 2010;73(4):451-6.
12. Clayton PT, Bowron A, Mills KA, Massoud A, Casteels M, Milla PJ. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1993;105:1806-13.
13. Llop J, Virgili M, Moreno JM, García-Peris P, Serrano T, Forga M, et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: Implications for liver disease development. *Nutrition.* 2008;24(11-12):1145-52.
14. Fernandes OP, Cabral JM. Phytosterols: Applications and recovery methods. *Bioreour. Technol.* 2007;98(12):2335-50.
15. Jones PJ, MacDougall DE, Ntanos C, Vanstone CA. Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997;75(3): 217-27.
16. de Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review). *J. Nutr. Biochem.* 2003;14(7):362-9.
17. Lagarda MJ, García-Llatas G, Farré R. Analysis of phytosterols in foods. *J Pharm Biomed Anal.* 2006;41(5):1486-96.
18. Novak A, Gutiérrez M, Doménech L, Suñé JM, Miñarro M, García E, et al. Development and validation of a simple high-performance liquid chromatography analytical method for simultaneous determination of phytosterols, cholesterol and squalene in parenteral lipid emulsions. *Biomed Chromatogr.* (pendiente de publicación, aceptado agosto 2017).
19. Xu Z, Harvey KA, Pavlina T, Dutot G, Hise M, Zaloga GP, et al. Steroidal compounds in commercial parenteral lipid emulsions. *Nutrients.* 2012;4(8):904-21.
20. Llop JM, Leiva E, Novak A, Sanmarí N, Jódar R, Suñé JM, et al. Selección de emulsiones lipídicas en nutrición parenteral: parámetros bioquímicos y metabólicos. *Nutr Hosp.* 2017;34:767-75.
21. Meisel JA, Le HD, De Meijer VE, Nose V, Gura KM, Mulken RV, et al. Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model. *J Pediatr Surg.* 2011;46(4): 666-73.
22. Forchielli ML, Bersani G, Tala S, Grossi G, Puggioli C, Masi M. The spectrum of plant and animal sterols in different oil-derived intravenous emulsions. *Lipids.* 2010;45(1): 63-71.
23. Savini S, D'Ascenzo R, Biagetti C, Serpentine G, Pompilio A, Bartoli A, et al. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: A randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):312-8.
24. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, et al. Update to ASPEN Position Paper: Clinical Role for Alternative Intravenous Fat Emulsions. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(6):841.
25. Vanek VW, Seidner DL, Allen P. ASPEN position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract.* 2012;27:150-92.
26. Xu Z, Harvey KA, Pavlina T. Steroidal compounds in commercial parenteral lipid emulsions *Nutrients.* 2012;4:904-21.
27. Harvey K, Xu Z, Walker C. Parenteral lipid emulsions in Guinea pigs differentially influence plasma and tissue levels of fatty acids, squalene, cholesterol, and phytosterols. *Lipids.* 2014;49:777-93.
28. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:334-40.
29. Llop JM, Badía MB, Leiva E, Ramón JM. Parenteral fish oil and liver function test in hospitalized adult patients receiving parenteral nutrition: A propensity score-matched analysis. *Clinical Nutrition.* 2017;36(4):1082-8.

Financiación

El trabajo se ha podido llevar a cabo con la financiación obtenida en la convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación de la SEFH 2013/2014. Para el desarrollo de las fases posteriores, tal y como se hace constar en el manuscrito, se complementará económicamente con la ayuda obtenida en la convocatoria de ayudas "Acción Estratégica de Salud" del Instituto Carlos III.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

En los estudios recientes se han detectado alteraciones hepáticas después del uso de nutrición parenteral a largo plazo, que se ha atribuido al contenido de fitoesteroles en emulsiones lipídicas. Con el estudio que se presenta, se ha determinado el contenido de fitoesteroles totales en las EL disponibles en el mercado farmacéutico español. Se confirman las hipótesis que suponen la variabilidad significativa entre distintas marcas comerciales de EL y entre varios lotes. Los resultados presentan la base en prevención contra los efectos hepatotóxicos.

How to cite this article:

• Llop Talaverón JM, Novak A, Suñé Negre JM, Badia Tahull M,
 • Leiva Badosa E, Ticó Grau JR. Phytosterol determination in lipid
 • emulsions for parenteral nutrition. *Farm Hosp.* 2018;42(3):116-119.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Phytosterol determination in lipid emulsions for parenteral nutrition

Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral

Josep M. Llop Talaverón^{1,2,3}, Ana Novak³, Josep M. Suñé Negre^{2,3},
 María Badia Tahull^{1,2}, Elisabet Leiva Badosa^{1,2}, Josep R. Ticó Grau^{2,3}

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. España. ²Grupo de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat. España. ³Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Josep Manuel Llop Talaverón
 Servicio de Farmacia,
 Hospital Universitari Bellvitge,
 C/Feixa Llarga s/n
 08917 L'Hospitalet de Llobregat.
 Barcelona. España

Correo electrónico:
 josep.llop@bellvitgehospital.cat

Recibido el 11 de diciembre de 2017;
 aceptado el 1 de febrero de 2018.
 DOI: 10.7399/fh.10954

Abstract

Objective: The presence of phytosterols in vegetal lipid emulsions has been associated with alterations of liver function tests. Determination of phytosterols content, currently undeclared, would allow the development of strategies to prevent or treat these alterations.

Method: 3-4 non-consecutive batches of 6 lipid emulsions from different providers (ClinoleicTM, IntralipidTM, LipofundinaTM, LipoplusTM, OmegavenTM and SmoflipidTM) were analyzed. Differences in total phytosterol assay between providers and batches were statistically studied by a one-way ANOVA and Kruskal-Wallis non-parametric approximation and post hoc Scheffé test (p<0.05)

Results: The absence of phytosterols was confirmed in OmegavenTM, emulsion based on fish oil. The highest assay of phytosterols (422.4±130.5 µg/ml) has been related with the highest percentage of soya bean oil in Intralipid. In the remaining emulsions, concentrations were from 120 to 210 µg/ml related to the percentage of soya bean oil. Statistically significant differences of phytosterol content in lipid emulsions were observed among different providers (F=23.59; p=0.000) as well as among non-consecutive batches. ClinoleicTM (F=23.59; p=0.000), IntralipidTM (F=978.25; p=0.000), LipofundinaTM TCL/TCM (F=5.43; p=0.045), LipoplusTM (F=123.53; p=0.000) and SmoflipidTM (16.78; p=0.000). Except for LipofundinaTM TCL/TCM, the differences between batches were marked.

Conclusions: Lipid emulsions, registered on Spanish pharmaceutical market, contain variable quantities of phytosterols dependent on commercial brand and batch.

Resumen

Objetivo: La presencia de fitoesteroles en emulsiones lipídicas de origen vegetal se ha relacionado con la aparición de alteraciones de los parámetros de la función hepática. El objetivo es determinar la presencia de fitoesteroles en las emulsiones registradas en el mercado farmacéutico.

Método: Se analizaron tres-cuatro lotes no consecutivos de seis marcas distintas de emulsiones lipídicas (Clinoleic[®], Intralipid[®], Lipofundina[®], Lipoplus[®], Omegaven[®] y Smoflipid[®]) y las diferencias en contenido de fitoesteroles totales entre marcas y entre lotes se estudiaron estadísticamente (ANOVA de un factor, aproximación no paramétrica de Kruskal-Wallis y análisis *post hoc* Scheffé; p<0,05).

Resultados: Se encontró ausencia de fitoesteroles en el preparado Omegaven[®] con aceite de pescado. El contenido más alto de fitoesteroles (422,4±130,5 µg/ml) coincidió con el porcentaje más alto de aceite de soja (Intralipid[®]). En el resto de las emulsiones se detectaron concentraciones de fitoesteroles entre 120 y 210 µg/ml, relacionadas con el contenido de aceite de soja. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre todas las marcas de emulsiones lipídicas (F=42,97; p=0,000) y entre lotes no consecutivos. Clinoleic[®] (F=23,59; p=0,000); Intralipid[®] (F=978,25; p=0,000); Lipofundina[®] TCL/TCM (F=5,43; p=0,045); Lipoplus[®] (F=123,53; p=0,000); y Smoflipid[®] (16,78; p=0,000). Excepto en el caso de la Lipofundina[®] TCL/TCM las diferencias entre lotes fueron marcadas.

Conclusiones: Las emulsiones lipídicas registradas en el mercado farmacéutico español contienen cantidades variables de fitoesteroles en función de la marca comercial y el lote. La determinación del contenido de fitoesteroles, actualmente no declarados, permitiría desarrollar estrategias para prevenir o tratar la aparición de estas alteraciones.

KEYWORDS

Phytosterols; Lipid emulsions; Parenteral nutrition; Soybean oil; Liver function tests.

PALABRAS CLAVE

Fitoesteroles; Emulsiones lipídicas; Nutrición parenteral; Aceite de soja; Parámetros de función hepática.



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

Lipid emulsions (LEs) are routinely used in parenteral nutrition (PN). Prior to the inclusion of LEs in these formulas, PN required high amounts of glucose, which was associated with a range of problems¹. The high energy efficiency of lipids led to a reduction in the use of glucose.

In Spain, the use of LEs in PN became routine practice in the 1980s. Initially, all LEs were based on soybeans, but since then a range of formulations has been developed. Currently, 5 LEs are registered for the Spanish pharmaceutical market. They are based on soybeans, olives, medium-chain triglycerides (MCTs), and fish oil in different concentrations and combinations.

Although LEs were initially used as an energy substrate, the anti-inflammatory effect of fish oil^{2,3} and the lower lipid peroxidation effect of olive oil⁴ has led to these lipids being proposed as pharmaconutrients.

Parenteral nutrition-associated liver disease is one of the most relevant complications of PN. Parenteral nutrition-associated liver disease has a multifactorial component^{5,6,7}, and the quantity and type of lipid^{8,9} have clearly been established as among the factors associated with the disease. Therefore, it is relatively common in clinical practice to reduce doses or to even temporarily stop the administration of lipids altogether^{10,11}. For several years, it was hypothesised that these complications were associated with the use of plant-based LEs. Since the time of the study by Clayton in the paediatric population¹², this possibility has been attributed to the presence of phytosterols, which hypothesis was subsequently confirmed in adult patients by our study group¹³. The phytosterol content of LEs is currently undeclared, and thus does not appear in the Summary of Product Characteristics or on the label. Currently, all emulsions available on the Spanish pharmaceutical market contain variable amounts of plant-based lipids and therefore contain phytosterols. This means that LE use entails their erratic administration.

Phytosterols occur in plants and are considered to be equivalent to cholesterol due to their having a similar sterol structure and similar functions in cell membrane regulation. There has been a recent increase in their clinical importance due to their demonstrated beneficial effects on cholesterol reduction when orally administered^{14,15,16}. Due to their potential hepatotoxicity, the determination of phytosterol content in LEs would improve the management and prevention of hepatic complications in PN.

Gas chromatography (GC) and high-performance liquid chromatography (HPLC) analytical methods, particularly for the analysis of food and plant extracts, are available for the qualitative and quantitative determination of phytosterols. Gas chromatography can simultaneously determine phytosterols, whereas the available HPLC methods can only identify a few phytosterols and only under particular conditions¹⁷.

We developed a simple HPLC analytical method for the routine determination of phytosterol content in parenteral LEs. The objective of this study was to determine differences in the phytosterol content of LEs available on the Spanish pharmaceutical market according to their formulation, brand, and batch.

Methods

We prospectively analysed intravenous LEs with different compositions available on the Spanish pharmaceutical market (Table 1) to determine daily exposure to phytosterols in patients with PN.

To better simulate clinical practice in Spain, we established different scenarios according to the brand of LE and batch. Thus, we studied 3-4 batches of each of the 5 plant-based LEs available on the Spanish pharmaceutical market. Batches corresponded to non-consecutive shipments.

We included Omegaven™, which is an LE exclusively based on fish oil. This LE was imported because it is not registered in the Spanish pharmaceutical market.

We developed an HPLC analytical method for the routine quantification of phytosterols by establishing a sample preparation protocol. This method can simply and effectively separate phytosterols from the matrix. The aim was to obtain phytosterol samples with a high extraction percentage and good repeatability in a short period of time. Liquid chromatography was performed using a Dionex Ultimate 3000¹⁸ chromatography system.

Differences in total phytosterol assay between the 5 brands and between batches were analysed using one-way ANOVA, post hoc multiple-comparison Scheffé test ($P < .05$), and nonparametric Kruskal-Wallis test.

Data were analysed using IBM SPSS 22.0 software. A P value of $< .05$ was used as a cutoff for statistical significance, using a two-tailed test.

Results

The proposed analytical method allowed us to simplify sample preparation and conduct a single analysis, which led to the successful separation of 8 phytosterols, cholesterol, and squalene. The validation process showed that the method is suitable for routine analysis.

The analysis of LE brands (Table 2) showed that the fish-oil-based LE Omegaven™ did not contain phytosterols. This finding was in line with previously published results^{3,5}, and therefore Omegaven™ was excluded from the statistical analysis. Intralipid is based completely on soybean oil. Its analysis showed that it contained the highest concentration of phytosterols ($422.4 \pm 130.5 \mu\text{g/mL}$) and confirmed that soybean oil was the source of its high phytosterol content. The analysis showed that the other LE brands had variable phytosterol content ranging from $120 \mu\text{g/mL}$ to $210 \mu\text{g/mL}$, depending on the percentage of soybean oil. Statistically significant differences were found between these brands ($F = 42.97$; $p = 0.00$). A weak correlation was found between phytosterol concentrations and greater plant-based lipid content, especially when the LE was based on soybeans.

The second part of the study analysed phytosterol content in various non-consecutive batches of LEs (Table 3). Statistically significant differences were also found between different batches: Clinoleic ($F = 23.59$; $p = 0.000$), Intralipid ($F = 978.25$; $p = 0.000$), Lipofundin LCT/MCT ($F = 5.43$; $p < 0.045$), Lipoplus ($F = 123.53$; $p = 0.000$), and Smoflipid ($F = 16.78$; $p = 0.000$). Except in the case of Lipofundin LCT/MCT, the differences between batches were substantial.

Discussion

We developed an HPLC analytical method to simplify and reduce the cost of determining phytosterol content in LEs¹⁸. The validation process demonstrated its selectivity, linearity, precision, accuracy, and robustness, all of which support its routine use¹⁸. The sample treatment protocol for the commercially available LEs is an adapted version of published protocols¹⁹, and it took into account the properties of the samples and the requirements of the analytical method. We used this method to determine the phytoste-

Table 1. Intravenous Lipid Emulsions and Their Composition as Declared by the Manufacturer

Commercial name (pharmaceutical laboratory)	Composition
Clinoleic™ (Baxter)	80% olive oil and 20% soybean oil
Intralipid™ (Fresenius Kabi)	100% soybean oil
Lipofundin™ (LCT/MCT) (Braun)	50% soybean oil and 50% MCT
Lipoplus™ (Braun)	50% MCT, 40% soybean oil, and 10% fish oil
Omegaven™ (Fresenius Kabi)	100% fish oil
Smoflipid™ (Fresenius Kabi)	30% soybean oil, 30% medium chain fatty acids, 20% olive oil, and 15% fish oil

MCT: medium chain triglycerides; LCT: long chain triglycerides.

Table 2. Differences in Total Phytosterol Content by Brand

ID	Lipid emulsion	Mean total phytosterol concentration (µg/mL)	Statistically significant differences by ID (P<0.05)*
1	Clinoleic™ 20% (n=12)	208,8 ± 39,4	2 y 5
2	Intralipid™ 20% (n=9)	422,4 ± 130,5	1,3,4 y 5
3	Lipofundin™ LCT/MCT (n=9)	187,9 ± 9,1	2
4	Lipoplus™ 20% (n=9)	140,1 ± 20,9	2
5	Smoflipid™ 20% (n=15)	124,2 ± 15,3	1 y 2

F = 42.976; significance value = 0.000. Statistically significant difference using one-way ANOVA variance analysis and non-parametric Kruskal-Wallis test (Omegaven™ was excluded from the statistical analysis). *Post hoc Scheffé test: 1, Clinoleic™; 2, Intralipid™; 3, Lipofundin™ LCT/MCT; 4, Lipoplus™; 5, Smoflipid™.

rol content of all the LEs registered in the Spanish pharmaceutical market, and thus we were able to determine their impact on clinical practice in Spain.

A recent observational study on the use of LEs in 22 hospitals in Catalonia clearly showed the diversity of LEs used and differences in use criteria. These criteria were mainly based on economic management policies and, in some cases, on the level of stress of the candidate participants²⁰. Apart from the established criteria for LE selection, our study introduces the new criterion of phytosterol content in order to prevent or correct the abnormalities in liver function parameters commonly seen in patients with PN.

Few studies have analysed different series of LEs to assess their phytosterol content and their impact on liver function. Meisel *et al.*²¹ compared 5 LEs in a murine model and showed that liver function abnormalities depended on the formulation of the administered LE. In this murine model, fish oil prevented hepatic steatosis. Forchielli in 2010²² found statistically significant differences in phytosterol content between different commercial preparations. In the clinical setting, Savini *et al.*²³ found an association between phytosterol intake and plasma phytosterol concentrations in uncomplicated preterm infants receiving routine PN. The latter two studies on different types

of LEs showed that phytosterol content ranged from 50 µg/mL to 400 µg/mL. This range was also confirmed in our series.

In 2014, the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) published an updated position paper²⁴ that analysed several studies^{25,26,27} on phytosterol concentrations in LEs in order to gain better knowledge of phytosterol content in LEs for clinical purposes. ASPEN consulted with the manufacturers to validate the accuracy of the information in the document.

The determination of phytosterols in LEs would enable the amount administered to be quantified, thus facilitating better control of one of the relevant factors that may lead to parenteral nutrition-associated liver disease. An alternative could be the administration of LEs with a low phytosterol content or of non-plant-based emulsions, such as fish oil. The promising results obtained by replacing plant-based LEs with fish oil-based LEs^{28,29} suggest that the elimination of phytosterols could be associated with improvements in liver function parameters, although randomized studies are needed to determine if the absence of phytosterols is also compensated by other properties or components of fish oil-based LEs.

The present study is the first to determine the presence of phytosterols in all the lipid emulsions registered on the Spanish pharmaceutical market

Table 3. Differences in Total Phytosterol Content by Batch

Lipid emulsion* Snedecor's F/ sig. (P value)	ID	Batch	Mean total phytosterol concentration (µg/mL)	Statistically significant differences between batches by ID (P<0.05)**
Clinoleic™ 20% F = 23.59; P = 0.000	1 (n=3)	14H29N30	231.9 ± 15.7	3
	2 (n=6)	15F15N31	227.2 ± 21.0	3
	3 (n=3)	16F22N30	149.0 ± 3.9	1 and 2
Intralipid™ 20% F = 97.26; P = 0.000	1 (n=3)	10HB3671	451.3 ± 23.2	2 and 3
	2 (n=3)	10IK7012	554.1 ± 36.5	1 and 3
	3 (n=3)	10KC3584	261.6 ± 12.8	1 and 2
Lipofundin™ LCT/MCT F = 5.43; P = 0.045	1 (n=3)	143638082	178.8 ± 3.7	3
	2 (n=3)	144718082	189.7 ± 9.3	-
	3 (n=3)	154818081	195.4 ± 3.0	1
Lipoplus™ F = 123.53; P = 0.000	1 (n=3)	144538082	145.9 ± 6.1	2 and 3
	2 (n=3)	153938083	160.5 ± 1.5	1 and 3
	3 (n=3)	160128082	113.8 ± 1.6	1 and 2
Smoflipid™ 20% F = 16.79; P = 0.000	1 (n=3)	161F1650	137.6 ± 2.9	3 and 4
	2 (n=3)	16HI0273	138.9 ± 7.6	3 and 4
	3 (n=6)	16161719	121.1 ± 9.3	1, 2, and 4
	4 (n=3)	16K65043	102.3 ± 1.9	1, 2, and 3

* Statistically significant differences with one-way ANOVA and non-parametric Kruskal-Wallis test.

** Post hoc Scheffé test: 1, Clinoleic™; 2, Intralipid™; 3, Lipofundin™ LCT/MCT; 4, Lipoplus™; 5, Smoflipid™.

and, unlike the aforementioned studies, it confirms the great variability in phytosterol content by brand and batch with its consequent clinical implications. The results highlight the relevance of including the total phytosterol concentration of each preparation released onto the market in the Summary of Product Characteristics to facilitate better and safer use in clinical practice.

Funding

This study was made possible thanks to the funds received under the 2013/2014 SEFH Call for Research Project Grants. As stated in the manuscript, the next phases of the project will use complementary funding from a grant from the Carlos III Health Institute "Health Research and Development Strategy" call for grants.

Bibliography

- Wretling A. Development of fat emulsions. *J Parenter Enteral Nutr.* 1981;5(3):230-5.
- Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1683-94.
- Han YY, Lai SL, Ko WJ, Chou CH, Lai HS. Effects of fish oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(1):91-8.
- Manzanares W, Langlois PL. Fish oil containing lipid emulsions in critically ill patients: Critical analysis and future perspectives. *Med Intensiva.* 2016;40(1):39-45.
- Piper SN, Schade Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:1076-82.
- Tillman EM. Review and clinical update on parenteral nutrition-associated liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:30-9.
- Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4:277-87.
- Moreno JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2008;23(Supl. 2):25-33.
- Lloyd DA, Gabe SM. Managing liver dysfunction in parenteral nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(4):530-8.
- Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(19):2050-7.
- Vafa H, Ballarin A, Arvanitakis M, Verrecken S, Dutat F, Lagasse C, *et al.* Lessons from a 20 year experience of Home Parenteral Nutrition in adult patient. *Acta Gastroenterol Belg.* 2010;73(4):451-6.
- Clayton PT, Bowron A, Mills KA, Massoud A, Casteels M, Milla PJ. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1993;105:1806-13.
- Llop J, Virgili M, Moreno JM, García-Peris P, Serrano T, Forga M, *et al.* Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: Implications for liver disease development. *Nutrition.* 2008;24(11-12):1145-52.
- Fernandes OP, Cabral JM. Phytosterols: Applications and recovery methods. *Bioreour. Technol.* 2007;98(12):2335-50.
- Jones PJ, MacDougall DE, Ntianos C, Vanstone CA. Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997;75(3): 217-27.
- de Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols (Review). *J. Nutr. Biochem.* 2003;14(7):362-9.
- Lagarda MJ, García-Llatas G, Farré R. Analysis of phytosterols in foods. *J Pharm Biomed Anal.* 2006;41(5):1486-96.
- Novak A, Gutiérrez M, Doménech L, Suñé JM, Miñarro M, García E, *et al.* Development and validation of a simple high-performance liquid chromatography analytical method for simultaneous determination of phytosterols, cholesterol and squalene in parenteral lipid emulsions. *Biomed Chromatogr.* (pendiente de publicación, aceptado agosto 2017).
- Xu Z, Harvey KA, Pavlina T, Dutot G, Hise M, Zaloga GP, *et al.* Steroidal compounds in commercial parenteral lipid emulsions. *Nutrients.* 2012;4(8):904-21.
- Llop JM, Leiva E, Novak A, Sanmarí N, Jódar R, Suñé JM, *et al.* Selección de emulsiones lipídicas en nutrición parenteral: parámetros bioquímicos y metabólicos. *Nutr Hosp.* 2017;34:767-75.
- Meisel JA, Le HD, De Meijer VE, Nose V, Gura KM, Mulken RV, *et al.* Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model. *J Pediatr Surg.* 2011;46(4): 666-73.
- Forchielli ML, Bersani G, Tala S, Grossi G, Puggioli C, Masi M. The spectrum of plant and animal sterols in different oil-derived intravenous emulsions. *Lipids.* 2010;45(1): 63-71.
- Savini S, D'Ascenzo R, Biagetti C, Serpentine G, Pompilio A, Bartoli A, *et al.* The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: A randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):312-8.
- Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, *et al.* Update to ASPEN Position Paper: Clinical Role for Alternative Intravenous Fat Emulsions. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(6):841.
- Vanek VW, Seidner DL, Allen P. ASPEN position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract.* 2012;27:150-92.
- Xu Z, Harvey KA, Pavlina T. Steroidal compounds in commercial parenteral lipid emulsions. *Nutrients.* 2012;4:904-21.
- Harvey K, Xu Z, Walker C. Parenteral lipid emulsions in Guinea pigs differentially influence plasma and tissue levels of fatty acids, squalene, cholesterol, and phytosterols. *Lipids.* 2014;49:777-93.
- Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:334-40.
- Llop JM, Badía MB, Leiva E, Ramón JM. Parenteral fish oil and liver function test in hospitalized adult patients receiving parenteral nutrition: A propensity score-matched analysis. *Clinical Nutrition.* 2017;36(4):1082-8.

Conflicts of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

Recent studies have shown that long-term PN leads to liver function abnormalities, which have been attributed to the phytosterol content of LEs. This study determined the total phytosterol content of the LEs registered on the Spanish pharmaceutical market. The results confirm that there is significant variability between different brands of LEs and between different batches. The results provide a basis on which to design strategies to prevent their hepatotoxic effects.

Cómo citar este artículo:

- Morillo-Verdugo R, Blanco Ramos JR, Abdel-Kader Marfín L,
- Álvarez de Sotomayor M. El reto del envejecimiento y la complejidad
- farmacoterapéutica en el paciente VIH+. Farm Hosp. 2018;42(3):120-127.



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

El reto del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en el paciente VIH+

The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV+ patient

Ramón Morillo-Verdugo¹, José Ramón Blanco Ramos²,
Laila Abdel-Kader Marfín³, María Álvarez de Sotomayor⁴

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Valme, AGS Sur de Sevilla, Sevilla, España. ²Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro, Logroño-La Rioja, España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁴Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Autor para correspondencia

Ramón Morillo-Verdugo
Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario de Valme. AGS Sur de Sevilla.
Av. Bellavista s/n 41014, Sevilla, España.

Correo electrónico:
ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 5 de noviembre de 2017;
aceptado el 28 de enero de 2018.
DOI: 10.7399/fh.10931

Resumen

Objetivo: Describir el conocimiento actual y el manejo del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH+.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica, incluyéndose artículos, originales o revisiones, publicados en lengua inglesa o española, desde 2007 al 2017, que analizaron el envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH+. Se combinaron los términos: "Polypharmacy"/"Polifarmacia", "Aging"/"Envejecimiento", "Frailty"/"Fragilidad", "Complejidad Farmacoterapéutica"/"Medication Regimen Complexity" y "HIV"/"VIH". La revisión se realizó de forma independiente por dos autores. Se analizó el grado de concordancia según el índice Kappa.

Resultados: Se analizaron 208 referencias bibliográficas, incluyéndose finalmente 68. Se ha identificado un envejecimiento de la población y un incremento de las comorbilidades asociadas, especialmente a partir de los 50 años. Se han descrito cambios inmunológicos similares a los que se generan en la población anciana no infectada. Esto condiciona, según estudios identificados, la prescripción del tratamiento antirretroviral. Paralelamente, el concepto de polifarmacia está cada vez más presente, definiéndose exclusivamente por el uso concomitante de cinco fármacos. La complejidad farmacoterapéutica, a través del *Medication Regimen Complexity Index*, se ha empezado a analizar y a relacionar con resultados en salud. Se ha evidenciado una necesidad de profundizar y aplicar conceptos ya conocidos en la población no VIH envejecida, como deprescripción, medicación potencialmente inapropiada, riesgo colinérgico, etc., aunque existen pocos resultados disponibles.

Conclusiones: Existe un interés creciente en profundizar en la relación VIH y envejecimiento. La complejidad farmacoterapéutica está empezando a uti-

Abstract

Objective: To describe the current knowledge and management of aging and pharmacotherapeutic complexity in HIV+ patients.

Method: A review of literature was carried out, including articles, originals or reviews, published in English or Spanish, from 2007 to 2017, which analysed the aging and pharmacotherapeutic complexity in HIV+ patients. The terms «Polypharmacy»/«Polifarmacia», «Aging»/«Envejecimiento», «Frailty»/«Fragilidad», «Complejidad Farmacoterapéutica»/«Medication Regimen Complexity» and «HIV»/«VIH» were combined. The review was carried out independently by two authors. The degree of agreement, according to the Kappa index, was analysed.

Results: A total of 208 references were analysed, including, finally, only 68. An aging of the population and an increase in associated comorbidities have been identified, especially over 50 years-old. Immunological changes similar to those that are generated in a non-infected elderly population have been described. These conditions influencing the prescription of antiretroviral treatment, according to studies identified. In parallel, polypharmacy is increasingly present, being defined exclusively by the concomitant use of five drugs. Pharmacotherapeutic complexity, through the Medication Regimen Complexity Index, has begun to analyse and relate to health outcomes. There has been a need to know and apply concepts already known in non-HIV-aged population, such as deprescription, potentially inappropriate medication, cholinergic risk, although few results are available.

Conclusions: There is a growing interest to know about the relationship between HIV and aging. Pharmacotherapeutic complexity is beginning to be used as a pharmacotherapeutic follow-up criterion due to its

PALABRAS CLAVE

VIH; Envejecimiento; Complejidad farmacoterapéutica; Polifarmacia.

KEYWORDS

HIV; Aging; Pharmacotherapeutic complexity; Polypharmacy.



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.

lizarse como criterio de seguimiento farmacoterapéutico por su influencia en los resultados en salud. Es necesario manejar e incorporar nuevos conceptos que ayuden a la optimización farmacoterapéutica en esta población.

Introducción

Actualmente, la infección por VIH se considera ya una enfermedad crónica gracias a la extraordinaria disminución de la mortalidad producida tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) y la llegada posterior de nuevos fármacos más potentes y con mejores pautas posológicas¹. El aumento de la supervivencia ha llevado aparejado un envejecimiento paralelo de la población VIH⁺. De hecho, se han publicado ya datos de diferentes cohortes de pacientes VIH⁺, a nivel mundial, en las que más del 50% de los individuos en tratamiento tienen ya más de 50 años y la perspectiva para 2030 va en aumento².

El envejecimiento de la población ha tenido como consecuencia el incremento en la aparición de numerosas comorbilidades. Se sabe, incluso, que esta prevalencia es mayor entre los pacientes con infección por VIH que en la población general y presentándose, también, de forma más precoz. Se estima que, con diez años de antelación, sugiriendo, pues, un envejecimiento acelerado^{3,6}. En paralelo al incremento de comorbilidades, ha tomado cada vez más presencia el concepto de polifarmacia en el ámbito del VIH⁷, aumentando la prevalencia de la misma, a pesar de no existir un consenso unánime sobre su definición, según la mayoría de los autores, en los últimos años⁸. En esta línea, recientemente, con la intención de dar una visión más exacta, no tanto numérica, de la farmacoterapia de los pacientes, se ha acuñado el término complejidad farmacoterapéutica, con diferentes herramientas para su medición, conociéndose ya su relación con diferentes resultados en la salud de los pacientes^{9,12}.

La experiencia y la evidencia científica obtenida con la población general están sirviendo ya como punto de partida para la valoración y abordaje del paciente de edad avanzada con infección por VIH^{13,16}. Sin embargo, aún quedan muchos aspectos claves por conocer y consensuar, dentro del equipo multidisciplinar que atiende a este tipo de pacientes, de manera que sirvan para reorientar y mejorar la asistencia a esta población.

El objetivo de esta revisión es describir el estado actual del conocimiento y manejo del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en el paciente VIH⁺.

influence on health outcomes. It is necessary to manage and incorporate new concepts that help pharmacotherapeutic optimization in this population.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica diseñada a tal efecto en las siguientes bases de datos: Medline (vía Pubmed), Scopus, Web of Science, The Cochrane Library y Google Académico.

Se incluyeron todos los artículos, originales o revisiones, publicados en lengua inglesa o española, desde el año 2007 al 2017, que analizaron el manejo del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH⁺, mayores de 50 años.

La búsqueda en la base de datos Medline se realizó empleando términos Medical Subject Heading (MeSH), thesaurus de la US National Library of Medicine. Par ello, se combinaron los siguientes términos: "Polypharmacy"/"Polifarmacia", "Aging"/"Envejecimiento", "Frailty"/"Fragilidad", "Complejidad Farmacoterapéutica"/"Medication Regimen Complexity" y "HIV"/"VIH".

La revisión de los artículos se realizó de forma independiente por dos de los autores de la revisión. Las discordancias se resolvieron por consenso. Para valorar el grado de concordancia entre los autores, en la inclusión de los artículos seleccionados, se utilizó el índice Kappa (se admitió y utilizó un umbral de 0,80 como de buena correlación).

Posteriormente se analizaron y sintetizaron los datos de los artículos que cumplieron los criterios de inclusión.

Resultados

Se analizaron un total de 208 referencias bibliográficas identificadas y relacionadas con los objetivos del estudio. El diagrama de flujo de la bibliografía revisada según los criterios de inclusión y exclusión previstos se observa en la figura 1. Finalmente, los estudios seleccionados, que incluyen datos relevantes en el ámbito del paciente VIH⁺, se incluyeron en la tabla 1.

En términos generales, la polifarmacia se ha definido como el uso concomitante de numerosos fármacos de manera simultánea. Sin embargo,

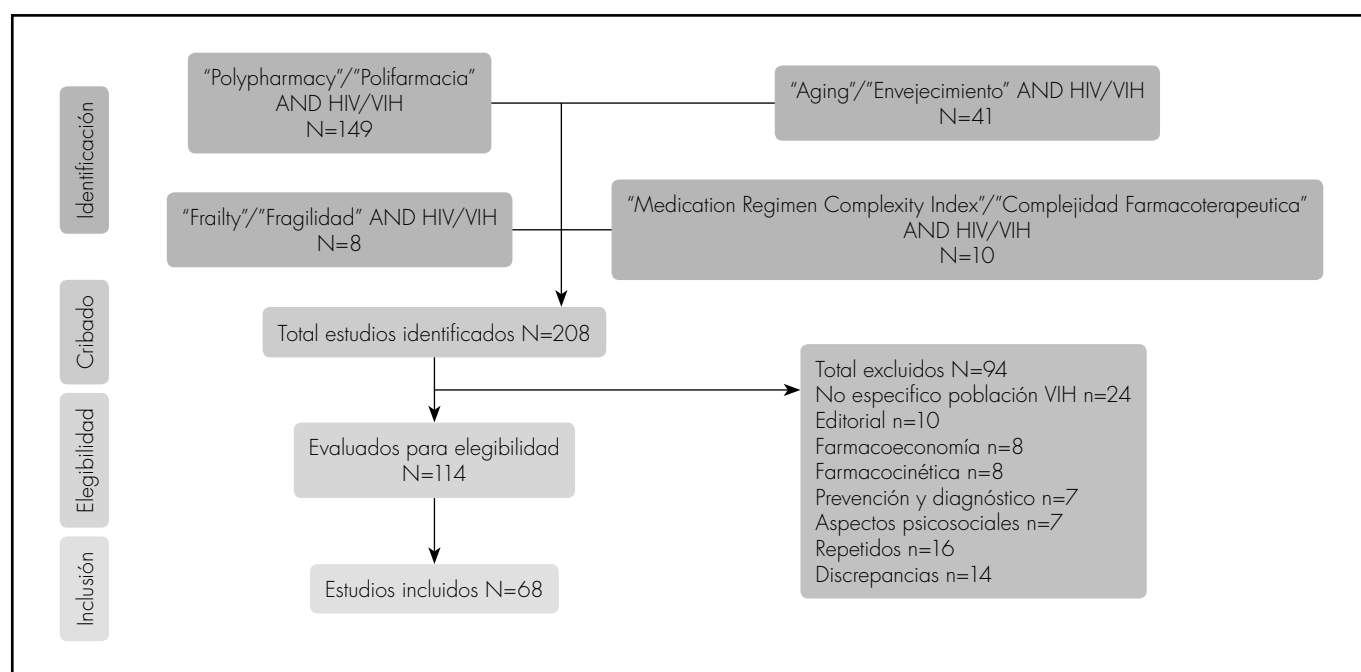


Figura 1. Diagrama de flujo de la bibliografía revisada e inclusión y exclusión de estudios analizados.

TABLA 1. Principales conclusiones de los artículos originales realizados en pacientes VIH ≥ incluidos en la revisión.

AUTORES-AÑO (REFERENCIA)	PRINCIPALES APORTACIONES
ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD	
Deeks <i>et al.</i> 2009 ³	Aunque la mortalidad en pacientes VIH continúa disminuyendo sigue siendo mayor que en población no VIH El riesgo de comorbilidades no SIDA incluyendo cardiovascular, hepática y neoplasias es mayor en población VIH que en general.
Blanco JR <i>et al.</i> 2010 ⁴	Al no existir <i>guidelines</i> específicas para el abordaje del paciente VIH de edad avanzada, se hace necesario diseñar estrategias específicas de optimización de terapias en este tipo de pacientes, incluyendo la realización de ensayos clínicos y estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos
Guaraldi G <i>et al.</i> 2011 ²⁰	La prevalencia de polifarmacia y el envejecimiento, es comparable en personas VIH que tienen diez años menos de edad que la población no-VIH. Tener un nadir de CD4 bajo y exposición prolongada al TAR se asocia con mayor aparición de comorbilidades.
Schouten J <i>et al.</i> 2014 ²¹	Las comorbilidades asociadas a la edad son más prevalentes en el paciente VIH, fundamentalmente las cardiovasculares, renales y mentales. La presencia de una contribución de una inflamación permanente y residual en estos pacientes contribuye a la aparición de estas situaciones.
Smit M <i>et al.</i> 2015 ²²	En el año 2030 el porcentaje de pacientes con edad superior a 50 años será muy superior al actual, con un importante aumento en el número de comorbilidades asociadas y, en paralelo, de la prescripción de fármacos asociados.
Choi AI <i>et al.</i> 2007 ⁴¹	Entre individuos de raza negra, tener VIH y diabetes confiere una probabilidad de disminución de la función renal entre 4-5 veces mayor que en el resto de población.
Hasse B <i>et al.</i> 2011 ⁴⁷	Una de las mayores cohortes mundiales confirma que la multimorbilidad es un problema de primera magnitud en el paciente VIH, particularmente la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, neoplasias no definitivas de SIDA, osteoporosis, aumentando su presencia con el incremento de edad de los pacientes.
POLIFARMACIA Y NUEVOS CONCEPTOS ASOCIADOS	
Gimeno-Gracia M <i>et al.</i> 2016 ⁶	La prevalencia de medicación prescrita para comorbilidades es mayor en población VIH de edad avanzada que en no VIH ≥ IECAs, estatinas, antidiabéticos, antitrombóticos y antagonistas del calcio son los fármacos más prescritos en este tipo de población
Edelman EJ <i>et al.</i> 2013 ⁷	Aporta un algoritmo para la optimización de la farmacoterapia en el paciente VIH con polifarmacia. Profundiza en la conciliación, hábitos tóxicos, balance beneficio-riesgo de la prescripción y la priorización y el plan individualizado en cada paciente.
Krentz HB <i>et al.</i> 2012 ⁸	Se contabiliza el avance en la carga posológica de los pacientes VIH durante un periodo extenso de seguimiento. Se caracteriza la aparición concomitante de familias de fármacos y fármacos más prescritos habitualmente.
Nozza S <i>et al.</i> 2017 ¹⁶	Existe una alta prevalencia de prescripciones "no convencionales" de tratamiento antirretroviral en pacientes VIH de edad avanzada, debido a la necesidad de individualización provocada por la prescripción concomitante de fármacos y la necesidad de evitar interacciones relevantes.
Gleason LJ <i>et al.</i> 2013 ¹⁸	Reducir la carga terapéutica, ajustar dosis, incrementar la preocupación sobre la influencia de las interacciones en el éxito terapéutico y establecer metodologías de revisión sistemática de toda la medicación prescrita, son elementos imprescindibles para el abordaje del paciente VIH de mayor edad en la actualidad.
Marzolini C <i>et al.</i> 2011 ²³	El incremento en la aparición de comorbilidades y comedicación de los pacientes incrementa el riesgo de aparición de interacciones medicamentosas relevantes.
Holtzman C <i>et al.</i> 2011 ²⁴	De un total de 3.800 pacientes analizados durante un periodo de observación de cinco años, el 7% tuvo al menos una interacción contraindicada, siendo el uso de inhibidores de la bomba de protones, estatinas y benzodiazepinas los principales problemas detectados. En un 30% de los pacientes mayores de 50 años aparecen prescripciones de hierbas medicinales y suplementos vitamínicos.
Cuzin L <i>et al.</i> 2017 ²⁶	Los pacientes VIH de larga trayectoria son aquellos donde más prevalencia de comorbilidades y prescripciones concomitantes aparecen.
Guaraldi G <i>et al.</i> 2017 ²⁷	La elección y prescripción del TAR se ve influenciada por la presencia de fármacos concomitantemente prescritos. La potencial aparición de interacciones disminuye el uso de coformulaciones tipo <i>singled-tablet-regimen</i> en población VIH de mayor edad.
Cantudo-Cuenca MR <i>et al.</i> 2014 ³⁵	Los pacientes con mayor número de fármacos prescritos tienen menor adherencia al tratamiento antirretroviral.
Nachega JB <i>et al.</i> 2012 ³⁶	Son imprescindibles nuevos escenarios de mejora de medición y valoración de la adherencia en un entorno de paciente VIH envejecido y con comorbilidades y prescripciones simultáneas al TAR.

Tabla 1 (cont.). Principales conclusiones de los artículos originales realizados en pacientes VIH ≥ incluidos en la revisión.

AUTORES-AÑO (REFERENCIA)	PRINCIPALES APORTACIONES
Littlewood RA <i>et al.</i> 2008 ³⁸	A pesar del éxito del TAR, los pacientes VIH ≥ siguen utilizando en un amplio porcentaje medicinas alternativas (hierbas medicinales, suplementos vitamínicos etc.) con una importante interferencia con el éxito terapéutico.
Barry DT <i>et al.</i> 2011 ⁴⁰	Ser de raza hispana, de edad entre 40-44 años, tomar alcohol, desórdenes relacionados con el uso de drogas, fumar, ser coinfectado con VHC, dolor crónico, se asoció al abuso de opioides en pacientes VIH en Estados Unidos.
McNicholl IR <i>et al.</i> 2017 ⁵¹	Se identifica un 54% de prescripción potencialmente inadecuada y un 63% en pacientes VIH ≥ mayores de 50 años, utilizando los criterios STOPP y Beers respectivamente.
Casajús-Navasal A <i>et al.</i> 2018 ⁵³	El porcentaje de pacientes mayores de 50 años que toman fármacos anticolinérgicos es significativamente mayor, fundamentalmente por la medición con la escala ACB
COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA	
Martin S <i>et al.</i> 2007 ⁹	Se define el índice de complejidad de la terapia antirretroviral. Incluyendo los aspectos de esquema terapéutico, recomendaciones de administración, instrucciones y preparación
Metz KR <i>et al.</i> 2014 ¹¹	Sobre una cohorte de pacientes VIH ≥ en la práctica real, se mide el índice de complejidad del tratamiento, con valores que van del 2 al 67,5. La contribución del tratamiento antirretroviral sobre el valor del índice de complejidad global es solo de un 25% del valor total.
Zhou S <i>et al.</i> 2014 ²⁵	Primer autor que incorpora y valora el término de carga posológica en pacientes VIH ≥. La media de la puntuación obtenida es de 8 La duración del tiempo en tratamiento con antirretrovirales y tener más de tres comorbilidades se asocian a mayor carga posológica
Monje Agudo P <i>et al.</i> 2014 ³⁰	Un valor de índice de complejidad superior a cinco identifica a los pacientes con mayor riesgo de discontinuación del TAR.
Jiménez Galán R <i>et al.</i> 2016 ³¹	La complejidad farmacoterapéutica constituye un factor clave en la consecución de los objetivos de salud en pacientes VIH ≥ que reciben tratamiento para la dislipemia. El índice de complejidad fue significativamente mayor en pacientes que no alcanzaron los valores objetivo para hiperlipemia.
Calvo-Cidoncha E <i>et al.</i> 2015 ³²	La adición de un tratamiento frente al VHC en pacientes VIH ≥, aumentando su complejidad farmacoterapéutica, se asocia a mayor probabilidad de aparición de <i>blips</i> en la carga viral del VIH. Durante el periodo de tratamiento frente al VHC en pacientes VIH ≥ la adherencia al TAR disminuye.

existen múltiples definiciones del término, entre las que se incorporan aspectos como el uso de medicación potencialmente inapropiada (MPI), infrutilización del uso de fármacos o duplicidad farmacoterapéutica. A nivel del umbral numérico, se han utilizado en los diferentes estudios publicados distintos puntos de cortes, aunque la mayoría han usado el valor de cinco fármacos concomitantemente prescritos^{17,18}. Sin embargo, desde la publicación del Documento de VIH y edad avanzada del Plan Nacional del SIDA y la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología en 2015, que incluyó esta definición, al menos en nuestro entorno, se ha consensado que un paciente está polimedcado si usa ≥ 6 principios activos simultáneamente, siendo esa la definición a utilizar para poder correlacionar y comparar los diferentes estudios que en un futuro se lleven a cabo¹⁹.

Desde el punto de vista más cualitativo, diferentes estudios han puesto de manifiesto ya la importancia del problema. El estudio de Guaraldi *et al.* fue el primero, en 2011, en identificar que el número de pacientes VIH ≥ mayores de 50 años, con más de dos comorbilidades crónicas, era superior al de los sujetos de la misma edad no infectados por el VIH²⁰. Asimismo, Schouten *et al.*, en 2014, confirmó los datos²¹. Por otra parte, el modelo desarrollado por Smit *et al.*, proyectó que, en 2030, el 84% de los pacientes tendrán más de dos comorbilidades²². Marzolini *et al.* publicaron el primer estudio que demostró que es a la edad de 50 años en pacientes VIH ≥ donde se encuentra el punto de inflexión. A partir de esa edad, se observa, significativamente, la necesidad de más prescripciones de fármacos, apareciendo un porcentaje del 20% con más de cuatro fármacos prescritos²³. La cohorte americana HOPS de 2013 también categorizó esos datos, confirmando un 95% de sus pacientes mayores de 60 años con polifarmacia, siendo el 73% debido a medicación concomitante²⁴.

Otro concepto análogo, recientemente introducido, fue el de carga posológica, que incluyó no solo el número de medicamentos, sino también el nu-

mero de tomas. Así, el estudio de Zhou *et al.* fue el primero en hablar de ello en pacientes VIH ≥²⁵. Para los autores, la mediana de medicamentos prescritos fue de ocho (IQR: 6-11) y la mediana de formas farmacéuticas prescritas también de ocho (IQR: 5-15), tres (IQR: 2-5) de antirretrovirales y cinco (IQR: 3-12,5) de medicación concomitante. La duración del tiempo en tratamiento con antirretrovirales (por cada dos años en tratamiento) y tener más de tres comorbilidades se asociaban significativamente a la mayor carga posológica (más de 10 formas farmacéuticas al día). Cuzin *et al.*, en un análisis similar para una cohorte francesa, encontró un 62% de comorbilidades y un 71% de comedición en pacientes mayores de 50 años²⁶. Ya en nuestro entorno, el estudio de Gimeno-Gracia *et al.* hablaba de la relevancia de la medicación concomitante en pacientes VIH ≥ comparativamente con la población general, identificándose los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antidiabéticos, estatinas, agentes antitrombóticos y antagonistas del calcio, por ese orden, como las familias de fármacos más comúnmente prescritas⁶. En esta línea, las estrategias de TAR también se han visto afectadas por la aparición de la polifarmacia. El estudio de Guaraldi *et al.* demostró cómo las estrategias *single-tablet-regimens* son menos prescritas en aquellos pacientes con prescripción simultánea de varios fármacos concomitantes, debido, entre otros factores, a la posibilidad de interacciones²⁷. La cohorte italiana GEPO también ha confirmado cómo los tratamientos antirretrovirales en pacientes VIH de edad más avanzada se ven condicionados por la existencia de polifarmacia¹⁶.

Dando un paso más en el manejo del paciente polimedcado, particularmente el VIH ≥, en los últimos tiempos se ha querido cuantificar la importancia de la polifarmacia. Pasando, así, de un aspecto cualitativo, a uno más cuantitativo, valorando cifras y asociando ese valor a la obtención de resultados en salud. Este aspecto se analizó en el documento de la Sociedad Americana de Farmacia Hospitalaria (ASHP) *Pharmacy Practice Model Sum-*

mit-2011, en el que se recomendó que el seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes debía llevarse a cabo, en base a un índice de complejidad (IC) de la farmacoterapia. El índice debía incluir factores como la gravedad de la enfermedad, el número de medicamentos y las comorbilidades²⁸. Hasta ese momento, el único IC publicado era el de Martin *et al.*, en 2007, precisamente para valorar la medicación antirretroviral⁹. Básicamente se trataba de un score basado en la ponderación de 15 variables agrupadas en cuatro grandes bloques: esquema terapéutico, recomendaciones de administración, instrucciones y preparación. Desde entonces, la Universidad de Colorado ha seguido desarrollando la herramienta para simplificar su cálculo y extrapolarlo a cualquier otra patología. Lo que ha dado lugar al desarrollo de los índices Patient Level Medication Regimen Complexity Index (pMRCI) y el Antiretroviral Medication Regimen Complexity Index (ARCI)^{10,11,29}, que incluyen puntuaciones que van desde el 0,75 hasta el infinito, en función de la medicación prescrita.

En el ámbito del VIH, el estudio de Metz *et al.* analizó las puntuaciones de este índice obtenidas en su cohorte, variando entre 2-6,75 (siendo el peso del TAR aproximadamente solo un 25% del valor total)¹¹. Diversos autores han analizado la relación entre el IC y diferentes resultados en salud. Así, Monje-Agudo *et al.* identificaron que un IC con un valor de cinco, marcaba el umbral a partir del cual los pacientes tienen mayor riesgo de discontinuación del TAR³⁰. Jiménez-Galán *et al.* analizaron la influencia del IC sobre el control clínico de pacientes VIH⁺ con dislipemia, observando que mientras que la mayoría de los pacientes presentan un adecuado control viroinmunológico prácticamente la mitad de los mismos no cumplen objetivos terapéuticos de la dislipemia, especialmente aquellos con un IC más elevado³¹. Por otro lado, Calvo-Cidoncha *et al.* confirmaron como, en pacientes coinfectados con VIH-VHC adicionar la terapia anti-VHC incrementa la complejidad farmacoterapéutica y el riesgo de *blips*. Asociándose, además, a un descenso en la adherencia al TAR³².

Sin duda, uno de los principales aspectos a considerar sobre la repercusión del concepto de complejidad farmacoterapéutica, desde la perspectiva del paciente, ha sido la adherencia terapéutica. Algunos estudios en población general ya han examinado este factor, con resultados interesantes que hay que considerar por su posible influencia en la población VIH⁺³³. En una revisión sistemática reciente, la falta de adherencia estuvo asociada con la existencia de polifarmacia¹². Aunque algunos de esos estudios indiquen que existe una tendencia en los pacientes VIH⁺ de mayor edad, de tener mejores tasas de adherencia, comparado con individuos jóvenes, se ha observado que el deterioro cognitivo puede dificultar este objetivo. También la polifarmacia puede contribuir a la fatiga farmacoterapéutica³⁴. Específicamente en población VIH⁺, el estudio de Cantudo-Cuenca *et al.* demostró como el uso concomitante de medicación disminuye la adherencia a la medicación antirretroviral³⁵.

Por otra parte, otro factor destacado en la bibliografía fue el riesgo de interacciones farmacológicas, que puede verse incrementando en individuos VIH⁺ de edad avanzada, debido a los tratamientos para las múltiples comorbilidades que aparecen en esta población³⁶⁻³⁸. Además, es conocido ya, como la mayoría de los antirretrovirales comparten ruta de metabolización con la de otros fármacos habitualmente utilizados, tanto a nivel de citocromo (P450), como de glicoproteína P³⁹.

La polifarmacia y su impacto en la aparición de interacciones ha sido descrita en estudios como el de Holtzman *et al.* realizado sobre una cohorte americana de pacientes atendidos de forma ambulatoria²⁴. Entre los más de 3.800 pacientes analizados durante un periodo de observación de cinco años, el 7% tuvo al menos una interacción contraindicada, siendo el uso de inhibidores de la bomba de protones, estatinas y benzodiazepinas los principales responsables. Otro de los aspectos claves y llamativos de estudio fue la aparición, en casi un 30% de los pacientes VIH⁺ mayores de 50 años de prescripciones de hierbas medicinales, suplementos vitamínicos y de otro tipo, que pueden interactuar con la medicación antirretroviral, como también se ha visto en otros estudios^{40,44}.

Desde un punto de vista más clínico, un aspecto básico, a este respecto, ha sido conocer cómo la combinación de medicamentos utilizados para tratar enfermedades crónicas y el TAR en adultos mayores infectados con VIH aumenta la posibilidad de interacciones clínicamente relevantes, lo que puede conducir a la pérdida de eficacia de los medicamentos, el fracaso virológico y la toxicidad. Se ha identificado como los pacientes de edad más avanzada son aún más susceptibles a las interacciones que los individuos más jóvenes¹⁹. En primer lugar, por padecer un número mayor de comorbilidades

relacionadas con el envejecimiento. En segundo lugar, los cambios fisiológicos relacionados con la edad afectan las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos. Estos cambios fisiológicos, vistos también en pacientes VIH⁺, se pueden explicar por una serie de factores que incluyen la genética del paciente, el estilo de vida y su entorno específico. Las alteraciones farmacocinéticas relacionadas con el envejecimiento se deben a cambios, tanto en la composición corporal de una persona como en la función de los órganos que eliminan los fármacos. El volumen hepático y el flujo sanguíneo hepático se ha confirmado que disminuyen con la edad¹⁹, así como el aclaramiento de creatinina, lo que puede provocar una disminución de la eliminación de los fármacos y la consecuente acumulación de los mismos. Por otro lado, la tasa de filtración glomerular disminuye alrededor de 1% por año con la edad. Se ha descrito cómo los métodos para estimar la función renal pueden sobreestimarla en adultos mayores, al no tener en cuenta la baja masa muscular⁴⁵⁻⁴⁶. En adultos infectados por VIH, este problema se ha complicado aún más porque esta población tiene característicamente una masa muscular inferior a la de personas no VIH⁺, a menudo, pueden existir otras patologías o elementos a tener en cuenta, que actúen de factores de confusión y que pueden contribuir a disminuir aún más la función renal como, por ejemplo, diabetes mellitus, hipertensión, bajo recuento de células CD4, raza y uso de antirretrovirales^{47,48}. La estimación de la función renal, por tanto, ha resultado más difícil en adultos mayores infectados por el VIH, afectando a la dosificación y la prescripción de medicamentos excretados por vía renal¹⁹.

Otro concepto clave y cada vez más importante en el abordaje del paciente VIH de edad avanzada es la fragilidad. Un síndrome emergente, que ha demostrado ser un buen predictor de un peor estado de salud y de eventos adversos en la población general^{13,14}. La fragilidad engloba un síndrome biológico de disminución en la reserva funcional homeostática y en la capacidad de respuesta a agentes de estrés externos. Es el resultado de una acumulación de carencias en distintos sistemas fisiológicos y condiciona una vulnerabilidad para diversos efectos adversos, incluyendo caídas, delirium, hospitalización, discapacidad y muerte¹⁵. Hoy en día ya se conoce cómo los pacientes VIH⁺ experimentan cambios inmunológicos similares a los que provoca el envejecimiento en la población anciana no infectada, aspectos que se producen a consecuencia, fundamentalmente, de un estado basal de activación inmune e inflamación persistente que de forma gradual llevan al envejecimiento del sistema inmune de forma precoz, lo que se conoce como inmunosenescencia. Esta activación crónica del sistema inmune viene marcada por la persistente replicación viral en reservorios, las coinfecciones con otros virus y fundamentalmente por la presencia de traslocación bacteriana por alteración persistente de la barrera intestinal⁴⁷.

Si tenemos en cuenta estos aspectos comentados anteriormente, aparece un nuevo concepto: el de "prescripción inadecuada de fármacos" (PIF)^{48,49}. Esta situación podría definirse como el riesgo de sufrir efectos adversos mayores al beneficio clínico, especialmente cuando existen alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces. La PIF también incluye el uso de fármacos con mayor frecuencia o mayor duración que la indicada, así como el uso de fármacos con elevado riesgo de interacciones medicamentosas y la duplicidad de fármacos de la misma clase. Igualmente incluye la incorrecta selección del medicamento o de la dosis y la no utilización o subutilización de fármacos beneficiosos que sí que están clínicamente indicados.

En la última década se ha manifestado un creciente interés en buscar los mecanismos para definir la adecuación de los tratamientos farmacológicos en los adultos mayores. Se han desarrollado diferentes grupos de criterios para la detección de MPI en pacientes mayores como los criterios de Beers y los STOPP-START⁵⁰. La utilización de estos criterios para mejorar la utilización de medicamentos y evitar la PIF en la población VIH⁺ está siendo ya estudiado y validado en algunos estudios, en este ámbito. El más reciente, publicado por McNicholl *et al.* encontró un 54% de prescripción potencialmente inadecuada y un 63% en pacientes VIH⁺ mayores de 50 años, utilizando los criterios STOPP y Beers respectivamente⁵¹. El estudio de Greene *et al.*⁵², aunque más modesto en cuanto a tamaño muestral, dejó entrever, por primera vez, aspectos como la MPI. Este concepto se midió a través del uso de los criterios de Beers, incluyendo una lista guía de medicación y clases de medicamentos que deberían ser evitados en pacientes mayores de 65 años. Asimismo, se valoró el denominado riesgo colinérgico, a través de la escala validada ARS. En la misma se otorgaba una asignación de puntos de 0-3, donde tres indicaba alto riesgo y cero el nulo. El valor más alto otorgaba una predicción elevada de caídas y desórdenes mentales en población envejecida. En el

estudio se identificó un 52% de MPI y un 17% de pacientes con un riesgo colinérgico de tres puntos. En nuestro entorno, el estudio de Casajús-Navasal *et al.* ha identificado el riesgo anticolinérgico, en una cohorte de práctica clínica real, de mayores de 50 años, según la escala ACB y ARS. Así, el 43,3% de los pacientes presentaba alto riesgo anticolinérgico con la escala ACB y el 36,4% según la escala ARS⁵³.

De lo anteriormente indicado se ha identificado un interés por profundizar en un concepto ya conocido en población no VIH envejecida como es el de la desprescripción^{54,57}. Según la definición de Scott *et al.*⁵⁸, se trata de un proceso sistemático de identificación y discontinuación de fármacos en aquellos casos en los que los daños existentes o potenciales exceden los beneficios existentes o potenciales en un contexto de atención individualizada que tiene en cuenta su funcionalismo, su esperanza de vida, y sus valores y preferencias. Este proceso de retirada de fármacos tendría el potencial beneficio de poder reducir los efectos nocivos asociados con la polifarmacia, pero garantizando la capacidad de que el paciente continúa recibiendo la terapia más apropiada⁵⁹. Se han identificado numerosas barreras para reducir el número de medicamentos y facilitar la desprescripción^{60,61}. En la actualidad, también en el paciente VIH⁺, existe mucha información sobre cuándo iniciar una terapia, pero muy poca sobre cómo y cuándo suspenderla. Pese a la ausencia de evidencia que avale el mantenimiento de la terapia lo habitualmente descrito en la bibliografía es mantener los tratamientos pautados^{60,61}.

El enfoque de todo este nuevo manejo de la medicación ha derivado en el concepto de optimización de la farmacoterapia y la inclusión y aplicación de estos nuevos términos, lo que ha llevado al consenso sobre la necesidad de llevar a cabo la revisión de toda la medicación prescrita, al menos cada seis meses en individuos que tengan prescrito ≥ 4 medicamentos, y al menos una vez al año para el resto¹⁹. Se ha determinado como prioritario identificar y establecer estrategias para De igual forma se recomienda realizar la revisión de la farmacoterapia prescrita de forma sistematizada y mediante una metodología secuencial y estructurada. Las recomendaciones, extraídas de la bibliografía, para introducir estrategias de optimización de la prescripción y la revisión de la polifarmacia en la práctica clínica diaria se detallan en las tablas 2 y 3.

Discusión

El abordaje del paciente VIH⁺, especialmente el de edad avanzada, es una preocupación creciente por cuanto el número de artículos que abordan esta problemática se está incrementando en los últimos años. No obstante, los nuevos conceptos identificados requieren aún de una mayor profundización y confirmación de los resultados, por cuanto aún no se han homogeneizado ni las definiciones utilizadas, particularmente los de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica, así como la metodología de análisis comparativo. Adicionalmente, estos nuevos conceptos, identificados como retos por los profesionales que atienden a esta población, requieren de un reenfoque en el manejo asistencial, en todos los ámbitos profesionales. Parece prioritario no ceñirse exclusivamente al tratamiento de la infección y al manejo de los fármacos antirretrovirales (adherencia, interacciones y/o efectos adversos).

La bibliografía analizada manifiesta la, cada vez mayor, presencia de otros problemas emergentes asociados al envejecimiento como el manejo de comorbilidades y los deterioros funcional y cognitivo. Adicionalmente, los cambios fisiológicos que se producen con el envejecimiento deben ser tenidos en cuenta, para llevar a cabo un proceso de optimización de la farmacoterapia y el seguimiento clínico a este tipo de pacientes. Estos cambios identificados no se han manifestado como lineales ni uniformes, según la bibliografía. Por eso, es preciso realizar un abordaje global que permita detectar a aquellas personas de edad avanzada con infección por VIH, que están en riesgo de envejecer con un peor estado de salud o lo que es lo mismo: quiénes están en riesgo de tener una peor calidad de vida. Los primeros datos disponibles sobre la identificación de estos conceptos analizados en población no VIH envejecida, confirman la alta presencia de prescripciones potencialmente inadecuadas y presencia de un importante riesgo colinérgico.

No existe ningún estudio que haya abordado la desprescripción en esta población, pero dados los resultados publicados por los diversos autores, se hace necesario establecer una estrategia para su implantación y medición de su utilidad.

La principal limitación identificada del análisis realizado radica en las diferentes poblaciones, umbrales de edad y metodología de estudio llevada a cabo. Análogamente las diferentes definiciones utilizadas, así como la falta de estandarización de estas, dificulta la comparativa entre diferentes estudios que han abordado conceptos similares, especialmente la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica.

Futuros estudios permitirán confirmar cómo el enfoque de abordaje propuesto por algunos autores, conducirá a una nueva visión del paciente y de su manejo. Resulta ya necesario y prioritario generar evidencias que demuestren la mejora, para el ámbito sanitario y los propios pacientes, que aportan esta nueva forma de entender la patología, ya que actualmente no están disponibles.

En conclusión, existe un interés creciente en profundizar en la relación entre la infección por VIH y el envejecimiento. La complejidad farmacoterapéutica está empezando a utilizarse como criterio de seguimiento farmacoterapéutico, por su influencia en resultados en salud. Es necesario manejar e incorporar nuevos conceptos que ayuden a la optimización farmacoterapéutica en esta población.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A las Dras. Aguas Robustillo y Mercedes Manzano por sus comentarios y apreciaciones sobre la revisión y organización del trabajo realizada.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Tabla 2. Decálogo de recomendaciones para optimizar la prescripción farmacológica en pacientes VIH

Decálogo de recomendaciones
1. Revisar la medicación periódicamente. Discutir y acordar los cambios conjuntamente con los pacientes. Informar a los pacientes de los objetivos con relación a su farmacoterapia.
2. Suspender aquellos medicamentos no indicados
3. Prescribir fármacos solo si hay una indicación clara
4. Evitar fármacos potencialmente peligrosos en aquellos pacientes de edad más avanzada.
5. Revisar y ajustar las dosis recomendadas según función hepática y renal.
6. Simplificar el régimen terapéutico y disminuir la complejidad farmacoterapéutica
7. Evitar o eliminar los tratamientos no farmacológicos innecesarios.
8. Limitar, en la medida de lo posible, el número de prescriptores.
9. Identificar, prevenir y manejar las reacciones adversas.
10. Evitar la prescripción "en cascada".

Tabla 3. Recomendaciones para introducir la revisión de medicamentos en la práctica clínica diaria

Recomendaciones
1. Priorizar y establecer la revisión en pacientes seleccionados con muchos problemas clínicos o con polifarmacia existente o alta complejidad farmacoterapéutica.
2. Realizar un programa y una estrategia de revisión continuada y completo para todos los pacientes, centrando mayores esfuerzos en aquellos pacientes con mayor complejidad.
3. Incluir a aquellos pacientes institucionalizados.
4. Iniciar el proceso de revisión de tratamientos a partir de reuniones multidisciplinares.
5. Definir y consensuar las funciones dentro del equipo asistencial para llevar a cabo una revisión de la farmacoterapia completa y con permanente comunicación.
6. Repetir la revisión de la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica en periodos de tiempo acordes a las características de cada tipo de paciente.
7. Aplicar, conocer y compartir, cuando proceda, aquellos criterios de desprescripción basados en recomendaciones Beers o STOP-START, así como el riesgo colinérgico y la medicación potencialmente inadecuada.

Bibliografía

- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4:e349-e356. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- Centers for Disease Control – CDC (USA). Persons aged 50 and older. [Citado 07/10/2017]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/over50/index.htm>
- Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009;338:a3172 DOI: 10.1136/bmj.a3172
- Blanco JR, Caro AM, Pérez-Cachafeiro S, Gutiérrez F, Iribarren JA, González-García J, et al. HIV infection and aging. *AIDS Rev*. 2010;12(4):218-30.
- HIV and Aging: State of Knowledge and Areas of Critical Need for Research: A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(Suppl. 1):S1-18. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31825a3668
- Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Compaired-Turlan V, Rabanaque-Hernández MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1149-57. DOI: 10.2147/CIA.S108072.
- Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013;30:613-28. DOI 10.1007/s40266-013-0093-9
- Krentz HB, Cosman I, Lee K, Ming JM, Gill MJ. Pill burden in HIV infection: 20 years of experience. *Antivir Ther*. 2012;17:833-40. DOI: 10.3851/IMP2076
- Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood IV, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index: a novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):535-34.
- Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair KV, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther*. 2013;35(4):385-98. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.02.019
- Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1129-37.
- Wimmer BC, Cross AJ, Jakanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:747-53. DOI: 10.1111/jgs.14682
- Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gerard S, Sourdet S, Rouge-Bugat ME, et al. Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:259-61. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.11.016
- Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gerard S, Montastruc F, Sourdet S, et al. Exposure to atropinic drugs and frailty status. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:253-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.11.017
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:146-56.
- Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, De Socio G, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPO cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2879-86. DOI: 10.1093/jac/dkx169
- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65:989-95 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018
- Gleason IJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749-63. DOI: 10.2147/CIA.S37738
- . Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). [Noviembre 2015]. Documento de consenso sobre Edad Avanzada e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. [Citado 22/10/2017]. Disponible en <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-6 DOI: 10.1093/cid/cir627
- Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1787-97. DOI: 10.1093/cid/ciu701
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem AV, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):810-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00056-0
- Marzolini C, Bock D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2107-11. DOI: 10.1093/jac/dkr248
- Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, Brooks JT, and the HOPS Investigators. Polypharmacy and Risk of Antiretroviral Drug Interactions Among the Aging HIV-Infected Population *J Gen Intern Med*. 28(10):1302-10. DOI: 10.1007/s11606-013-2449-6
- Zhou S, Martin K, Corbett A, Napravnik S, Eron J, Zhu Y, et al. Total Daily Pill Burden in HIV-Infected Patients in the Southern United States. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28:311-7. DOI: 10.1089/apc.2014.0010
- Cuzin L, Katlama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, et al. Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? *HIV Med*. 2017;18(6):395-401. DOI: 10.1111/hiv.12441
- Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:511-4. DOI: 10.1093/jac/dkw437
- The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health Syst Pharm*. 2011 Jun 15;68(12):1148-52. [Citado 29/10/2017]. Disponible en: <http://www.ajhp.org/content/68/12/1148.full.pdf.html>. DOI: 10.2146/ajhp110060
- Universidad de Denver. Patient-level medication regimen complexity in defined clinical populations. Universidad de Denver [Citado 21-10-2017]. Disponible en: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/MRCTool.aspx>.
- Monje Agudo P, Calvo Cidoncha E, Gómez Fernández E, Almeida González CV, Morillo Verdugo R. Predictor and complexity indexes as predictors of antiretroviral therapy discontinuation. *Eur J Clin Pharm*. 2014;16(3):189-93.
- Jiménez Galán R, Montes Escalante I, Morillo Verdugo R. Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos

- en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral y concomitante para la displipemia. Proyecto INCOFAR. *Farm Hosp.* 2016;40(2):90-101. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9932
32. Calvo-Cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González C, Morillo-Verdugo R. Influence of Treatment Complexity on Adherence and Incidence of Blips in HIV/HCV Coinfected Patients. *J Manag Care Pharm.* 2015;21(2):153-57.
33. Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-Based Interventions to Improve Medication Adherence in Older Adults Prescribed Polypharmacy: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2017;34(2):97-113. DOI 10.1007/s40266-016-0426-6
34. Usherwood T. Encouraging adherence to long-term medication. *Aust Prescr.* 2017;40:147-50. DOI: 10.18773/austprescr.2017.050
35. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(8):844-50.
36. Nacheva JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS.* 2012;26(Suppl. 1):S39-53.
37. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1429-39. DOI: 10.1177/1060028013504075
38. Littlewood RA, Vanable PA. Complementary and alternative medicine use among HIV-positive people: research synthesis and implications for HIV care. *AIDS Care.* 2008;20:1002-18. DOI: 10.1080/09540120701767216
39. Universidad de Liverpool. HIV drug interactions. Liverpool [Citado 27-10-2017]. Disponible en www.hiv-druginteractions.com
40. Barry DT, Goulet JL, Kerns RK, Becker WC, Gordon AJ, Justice AC, *et al.* Non-medical use of prescription opioids and pain in veterans with and without HIV. *Pain.* 2011;152:1133-8.
41. Choi AI, Rodríguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(11):2968-74.
42. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Gargalianos P, Zilmer K, *et al.* Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2007;21(9):1119-27.
43. Scherzer R, Estrella M, Li Y. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS.* 2012;26(7):867-75. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328351f68f
44. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS.* 2008;22(4):481-7. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f4706d
45. Cohen C, Elion R, Ruane P, Shambraw D, Dejesus E, Rashbaum B, *et al.* Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS.* 2011;25(6):F7-12. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328345766f
46. Elion R, Cohen C, Gathe J, Shalit P, Hawkins T, Liu HC, *et al.*; for GS-US-216-0105 Study Team. Phase 2 study of cobicistat versus raltegravir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS.* 2011;25(15):1881-6. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834b4d48
47. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, *et al.* Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1130-9. DOI: 10.1093/cid/ciw495
48. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open.* 2014;4:e006544. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006544
49. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60:616-31. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x
50. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72-83.
51. McNicholl IR, Gandhi M, Hare CB, Greene M, Pierluissi E. A Pharmacist-Led Program to Evaluate and Reduce Polypharmacy and Potentially Inappropriate Prescribing in Older, HIV-Positive Patients. *Pharmacotherapy.* 2017;37(12):1498-1506. DOI: 10.1002/phar.2043
52. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Advanced Age. *JAMA.* 2013;309:1397-1405. DOI: 10.1001/jama.2013.2963
53. Casajús-Navasal A, Marín-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R, González-Pérez Y. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp.* 2018;42(1):1-4. DOI: 10.7399/fh.10842
54. Reeve E, Wiese MD. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. *Int J Clin Pharm.* 2014;36:26-9. DOI: 10.1007/s11096-013-9871-z.
55. Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging.* 2013;30:793-807. DOI: 10.1007/s40266-013-0106-8
56. Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging.* 2009;26:1039-48. DOI: 10.2165/11319530-000000000-00000
57. Palagyi A, Keay L, Harper J, Potter J, Lindley RL. Barricades and brickwalls—a qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care. *BMC Geriatr.* 2016;16:15. DOI: 10.1186/s12877-016-0181-x
58. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, *et al.* Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175:827-34. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0324
59. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6:212-33. DOI: 10.1177/2042098615613984
60. Bembem NM. Deprescribing: An Application to Medication Management in Older Adults. *Pharmacotherapy.* 2016;36:774-80. DOI: 10.1002/phar.1776
61. Cullinan S, Fleming A, O'Mahony D, Ryan C, O'Sullivan D, Gallagher P, *et al.* Doctors' perspectives on the barriers to appropriate prescribing in older hospitalized patients: a qualitative study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79:860-9. DOI 10.1111/bcp.12555

How to cite this article:

• Morillo-Verdugo R, Blanco Ramos JR, Abdel-Kader Marfín L,
• Álvarez de Sotomayor M. The challenge of aging and pharmacotherapeutic
• complexity in the HIV+patient. Farm Hosp. 2018;42(3):120-127.



REVIEW

Bilingual edition english/spanish

The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient

El reto del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en el paciente VIH +

Ramón Morillo-Verdugo¹, José Ramón Blanco Ramos²,
Laila Abdel-Kader Marfín³, María Álvarez de Sotomayor⁴

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Valme, AGS Sur de Sevilla, Sevilla, Spain. ²Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro, Logroño-La Rioja, Spain. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ⁴Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain.

Author of correspondence

Ramón Morillo-Verdugo
Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario de Valme. AGS Sur de Sevilla.
Av. Bellavista s/n 41014, Sevilla, España.

Correo electrónico:
ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es

• Recibido el 5 de noviembre de 2017;
• aceptado el 28 de enero de 2018.
• DOI: 10.7399/fh.10931

Abstract

Objective: To describe the current knowledge and management of aging and pharmacotherapeutic complexity in HIV + patients.

Method: A review of literature was carried out, including articles, originals or reviews, published in English or Spanish, from 2007 to 2017, which analysed the aging and pharmacotherapeutic complexity in HIV + patients. The terms «Polypharmacy»/«Polifarmacia», «Aging»/«Envejecimiento», «Frailty»/«Fragilidad», «Complejidad Farmacoterapéutica»/«Medication Regimen Complexity» and «HIV»/«VIH» were combined. The review was carried out independently by two authors. The degree of agreement, according to the Kappa index, was analysed.

Results: A total of 208 references were analysed, including, finally, only 68. An aging of the population and an increase in associated comorbidities have been identified, especially over 50 years-old. Immunological changes similar to those that are generated in a non-infected elderly population have been described. These conditions influencing the prescription of antiretroviral treatment, according to studies identified. In parallel, polypharmacy is increasingly present, being defined exclusively by the concomitant use of five drugs. Pharmacotherapeutic complexity, through the Medication Regimen Complexity Index, has begun to analyse and relate to health outcomes. There has been a need to know and apply concepts already known in non-HIV-aged population, such as deprescription, potentially inappropriate medication, cholinergic risk, although few results are available.

Conclusions: There is a growing interest to know about the relationship between HIV and aging. Pharmacotherapeutic complexity is beginning to be used as a pharmacotherapeutic follow-up criterion due to its

Resumen

Objetivo: Describir el conocimiento actual y el manejo del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH +.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica, incluyéndose artículos, originales o revisiones, publicados en lengua inglesa o española, desde 2007 al 2017, que analizaron el envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH ≥. Se combinaron los términos: "Polypharmacy"/"Polifarmacia", "Aging"/"Envejecimiento", "Frailty"/"Fragilidad", "Complejidad Farmacoterapéutica"/"Medication Regimen Complexity" y "HIV"/"VIH". La revisión se realizó de forma independiente por dos autores. Se analizó el grado de concordancia según el índice Kappa.

Resultados: Se analizaron 208 referencias bibliográficas, incluyéndose finalmente 68. Se ha identificado un envejecimiento de la población y un incremento de las comorbilidades asociadas, especialmente a partir de los 50 años. Se han descrito cambios inmunológicos similares a los que se generan en la población anciana no infectada. Esto condiciona, según estudios identificados, la prescripción del tratamiento antiretroviral. Paralelamente, el concepto de polifarmacia está cada vez más presente, definiéndose exclusivamente por el uso concomitante de cinco fármacos. La complejidad farmacoterapéutica, a través del *Medication Regimen Complexity Index*, se ha empezado a analizar y a relacionar con resultados en salud. Se ha evidenciado una necesidad de profundizar y aplicar conceptos ya conocidos en la población no VIH envejecida, como deprescripción, medicación potencialmente inapropiada, riesgo colinérgico, etc., aunque existen pocos resultados disponibles.

Conclusiones: Existe un interés creciente en profundizar en la relación VIH y envejecimiento. La complejidad farmacoterapéutica está empezando a uti-

KEYWORDS

HIV; Aging; Pharmacotherapeutic complexity; Polypharmacy.

PALABRAS CLAVE

VIH; Envejecimiento; Complejidad farmacoterapéutica; Polifarmacia.



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.

influence on health outcomes. It is necessary to manage and incorporate new concepts that help pharmacotherapeutic optimization in this population.

Introduction

Human immunodeficiency virus (HIV) infection is now considered to be a chronic disease thanks to the striking decrease in mortality following the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) and the subsequent arrival of new more potent drugs with better dosage regimens¹. Increased survival has led to the parallel ageing of the HIV-positive population. In fact, data on different cohorts of HIV-positive patients have already been published in international studies, showing that more than 50% of the individuals in treatment were already more than 50 years old. It has been suggested that by 2030 this percentage will have increased².

The aging of the population has led to an increase in a range of comorbidities. It is also known that these comorbidities have a greater prevalence and occur earlier in HIV-positive patients than in the general population. It has been estimated that aging will accelerate over the next 10 years³⁻⁶. Simultaneous with the increase in comorbidity, the concept of polypharmacy has gained increasing exposure in the setting of the increased prevalence of HIV-positive patients⁷, although, according to most authors, there is no consensus on its definition⁸. With the aim of providing a more accurate picture of pharmacotherapy, rather than a simply quantitative one, the term medication regimen complexity has been coined. Different tools are available for its measurement, and its relationship with different health outcomes is already known⁹⁻¹².

The experience and scientific evidence obtained with the general population are already serving as a starting point for the assessment and management of elderly patients with HIV¹³⁻¹⁶. However, knowledge and consensus on many key factors is needed within the multidisciplinary teams caring for these patients, which would help to reorientate and improve healthcare in this population.

The objective of this review was to describe the current state of knowledge and the management of aging and medication regimen complexity in HIV-positive patients.

lizarse como criterio de seguimiento farmacoterapéutico por su influencia en los resultados en salud. Es necesario manejar e incorporar nuevos conceptos que ayuden a la optimización farmacoterapéutica en esta población.

Methods

A literature search was conducted using the following databases: Medline (via Pubmed), Scopus, Web of Science, the Cochrane Library, and Google Scholar.

Inclusion criteria were: all English- or Spanish-language original or review articles published between 2007 and 2017 which analysed the management of aging and medication regimen complexity in HIV-positive patients older than 50 years.

The Medline database was searched using Medical Subject Headings (MeSH), which is a thesaurus created by the US National Library of Medicine. The following English and Spanish terms were used in combination: "Polypharmacy"/"Polifarmacia", "Aging"/"Envejecimiento", "Frailty"/"Fragilidad", "Complejidad Farmacoterapéutica"/"Medication Regimen Complexity", and "HIV"/"VIH".

The articles were independently reviewed by two of the authors of this article. Disagreements were resolved by consensus. Inter-rater agreement on the inclusion of the selected articles was assessed using the Kappa index (a cutoff value of 0.80 was used to indicate good correlation).

Subsequently, we analysed and combined the data extracted from the articles that met the inclusion criteria.

Results

A total of 208 bibliographic references related to the study objectives were identified and analysed. Figure 1 shows the flowchart of the revised bibliography according to the inclusion and exclusion criteria used. Table 1 shows the selected studies, which include data relevant to the setting of HIV-positive patients.

In general, polypharmacy has been defined as the concomitant and simultaneous use of multiple medications. However, the term has many definitions, which include aspects such as the use of potentially inappropriate

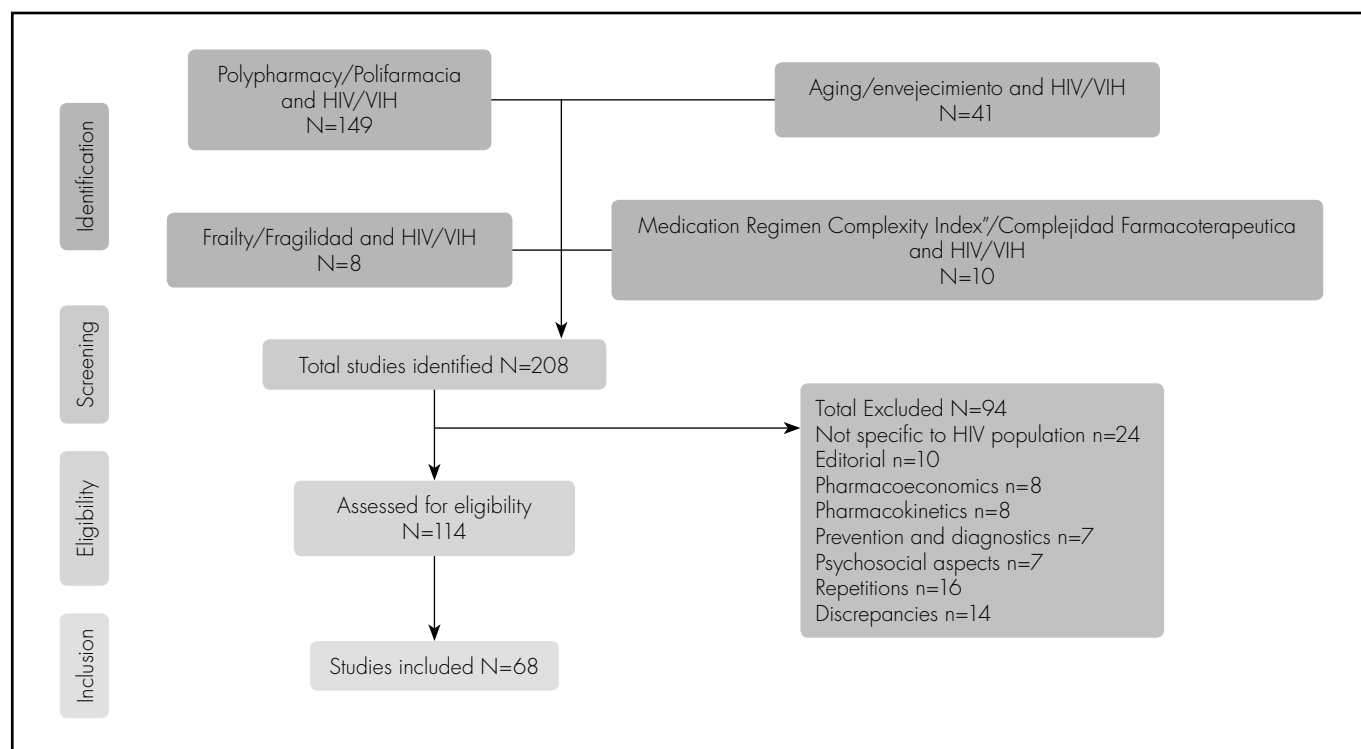


Figure 1. Flow Diagram of the Literature Review and Inclusion/Exclusion Process of the Studies Analysed.

TABLE 1. Main Conclusions of the Original Articles on HIV+ Patients Included in the Review

AUTHORS-YEAR (REFERENCE)	MAIN CONTRIBUTIONS
AGING AND FRAILTY	
Deeks <i>et al.</i> 2009 ³	Although mortality in HIV-positive patients continues to decrease, it is still higher than in the non-HIV population The risk of non-AIDS-based comorbidities, including cardiovascular disease, liver disease, and cancer, is higher in the HIV population than in the general population.
Blanco JR <i>et al.</i> 2010 ⁴	In the absence of specific guidelines on the management of elderly HIV-positive patients, specific strategies need to be designed to optimize therapies in these types of patients. Clinical trials and pharmacodynamic and pharmacokinetic studies are needed.
Guaraldi G <i>et al.</i> 2011 ²⁰	The prevalence of polypharmacy among HIV-positive patients aged 41 to 50 years was similar to that among the non-HIV population aged 51 to 60 years. A low nadir CD4 count and prolonged exposure to ART is associated with increased comorbidity.
Schouten J <i>et al.</i> 2014 ²¹	Age-associated comorbidities (i.e., mainly cardiovascular, renal, and mental disease) are more prevalent in the HIV-positive patient. In these patients, permanent and residual inflammation are factors that contribute to these comorbidities.
Smit M <i>et al.</i> 2015 ²²	In 2030, the percentage of patients older than 50 years will be much higher than at present. There will be a significant increase in the number of associated comorbidities and, in parallel, the prescription of associated drugs.
Choi AI <i>et al.</i> 2007 ⁴¹	Black patients with HIV and diabetes have a 4- to 5-fold higher risk of decreased kidney function than that of the rest of the population.
Hasse B <i>et al.</i> 2011 ⁴⁷	This was one of the largest worldwide cohort studies. It confirmed that multimorbidity is a problem of the first magnitude in HIV-positive patients. Multimorbidity particularly includes diabetes mellitus, cardiovascular diseases non-AIDS malignancies, and osteoporosis. Their risk increased with older age in HIV-positive elderly patients.
POLYPHARMACY AND NEW ASSOCIATED CONCEPTS	
Gimeno-Gracia M <i>et al.</i> 2016 ⁶	The amount of medication prescribed for comorbidities is higher in the elderly HIV-positive population than in the non-HIV+ population. In this population, the most frequently prescribed drugs are ACEIs, statins, antidiabetics, antithrombotic agents, and calcium channel blockers.
Edelman EJ <i>et al.</i> 2013 ⁷	This study provides an algorithm for the optimization of pharmacotherapy in HIV-positive patients with polypharmacy. It provides a deeper perspective on reconciliation, toxicity, and the benefit-risk balance of prescriptions, and on prioritizing and planning in each patient.
Krentz HB <i>et al.</i> 2012 ⁸	This study investigated pill burden in HIV-positive patients over an extended period of follow-up. It describes the concomitant use of families of drugs and the more commonly prescribed drugs.
Nozza S <i>et al.</i> 2017 ¹⁶	There are a high number of “unconventional” prescriptions for antiretroviral treatment in elderly HIV-positive patients, due to the need for individualization caused by the concomitant prescription of drugs and the need to avoid relevant interactions.
Gleason LJ <i>et al.</i> 2013 ¹⁸	Currently, the key factors in managing the HIV-positive patient are: to reduce therapeutic burden, adjust doses, raise awareness of the influence of interactions on therapeutic success, and establish methodologies for a systematic review of all prescribed medication.
Marzolini C <i>et al.</i> 2011 ²³	Increased comorbidities and comedication in these patients increases the risk of relevant drug interactions.
Holtzman C <i>et al.</i> 2011 ²⁴	Of a total of 3800 patients analysed during a 5-year observation period, 7.0% had at least 1 contraindicated interaction: the main problems were the use of proton pump inhibitors, statins, and benzodiazepines. 30.0% of patients more than 50 years of age had prescriptions for medicinal herbs and vitamin supplements.
Cuzin L <i>et al.</i> 2017 ²⁶	The highest prevalence of comorbidities, and the highest number of concomitant prescriptions, appears in long-term HIV-positive patients.
Guaraldi G <i>et al.</i> 2017 ²⁷	The choice and prescription of ART is influenced by concomitantly prescribed drugs. Potential interactions decrease the use of single-tablet-regimen co-formulations in the older HIV-positive population.
Cantudo-Cuenca MR <i>et al.</i> 2014 ³⁵	Patients with more prescribed drugs have lower adherence to antiretroviral treatment.
Nachega JB <i>et al.</i> 2012 ³⁶	New approaches are needed to improve the measurement and assessment of adherence in older HIV-positive patients with co-morbidities and simultaneous prescriptions for ART.
Littlewood RA <i>et al.</i> 2008 ³⁸	Despite the success of ART, a large percentage of HIV+ patients continue to use alternative medicines (medicinal herbs, vitamin supplements, etc), which significantly interfere with therapeutic success.

TABLE 1 (cont.). Main Conclusions of the Original Articles on HIV+ Patients Included in the Review

AUTHORS-YEAR (REFERENCE)	MAIN CONTRIBUTIONS
Barry DT <i>et al.</i> 2011 ⁴⁰	The nonmedical use of opioids in HIV-positive patients in the USA was associated with being Hispanic, aged 40 to 44 years, alcohol use disorders associated with drug use, smoking, co-infection with hepatitis C, and chronic pain.
McNicholl IR <i>et al.</i> 2017 ⁵¹	PIP was identified in 54% and 63.0% of HIV+ patients more than 50 years of age using the STOPP and Beers criteria, respectively.
Casajús-Navasal A <i>et al.</i> 2018 ⁵³	The percentage of HIV-positive patients aged 50 years or more who take anticholinergic drugs was significantly higher on the ACB scale than on the ARS scale.
TREATMENT REGIMEN COMPLEXITY	
Martin S <i>et al.</i> 2007 ⁹	This study presents an antiretroviral regimen complexity index scoring system. This comprehensive system includes aspects such as treatment scheme, administration methods, special instructions, and required preparations.
Metz KR <i>et al.</i> 2014 ¹¹	In a cohort of HIV+ patients in real-life treatment, the Patient-level Medication Regimen Complexity Index (pMRCI) score ranged from 2 to 67.5. Antiretroviral treatment contributed around 25% to the pMRCI.
Zhou S <i>et al.</i> 2014 ²⁵	This study was the first to discuss and assess pill burden in HIV+ patients. The median number of medications per participant was 8 and the median individual daily pill burden was 8 pills. Duration of ART and having more than 3 comorbidities was associated with high pill burden.
Monje Agudo P <i>et al.</i> 2014 ³⁰	A complexity index greater than 5 identifies patients at high risk of ART discontinuation.
Jiménez Galán R <i>et al.</i> 2016 ³¹	Treatment complexity is a key factor in achieving health goals in HIV+ patients receiving treatment for dyslipidaemia. The complexity index was significantly higher in patients who did not reach the target values for hyperlipidaemia.
Calvo-Cidoncha E <i>et al.</i> 2015 ³²	The addition of antihepatitis C therapy to antiretroviral treatment in HIV+ patients significantly increases treatment complexity and the incidence of blips in HIV viral load. After introducing anti-HCV therapy in HIV+ patients, adherence to ART decreased.

medications (PIMs), the underuse of medication, or therapeutic duplication. Different numerical cutoff points have been used in published studies, although most have defined polypharmacy as the use of 5 concomitantly prescribed drugs^{17,18}. However, since the publication of the document on HIV and advanced age by the National AIDS Plan and the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology in 2015, which included this definition, a consensus has emerged in Spain that patients are polymedicated if they simultaneously use 6 or more active principles. This definition will be used to correlate and compare future studies¹⁹.

Different studies have already demonstrated the relevance of the problem from a qualitative perspective. Guaraldi *et al.* (2011) were the first authors to show that more than 2 chronic comorbidities were more common in HIV-positive patients older than 50 years than in non-HIV-infected participants of the same age²⁰. These data were confirmed by Schouten *et al.* in 2014²¹. Furthermore, a modelling study by Smit *et al.* suggested that 84% of HIV-infected patients would have more than 2 comorbidities by 2030²². Marzolini *et al.* published the first study to show that 50 years is the age at which HIV-positive patients need significantly more medication prescriptions, and that 20% of these patients are prescribed more than 4 medications²³. A cross-sectional analysis of American patients within the HIV Outpatient Study (HOPS) cohort showed that 95% of the patients older than 60 years were polymedicated, which was due to concomitant medication in 73% of these patients²⁴.

A recently introduced analogous concept is pill burden, which includes the number of medications and the number of pills. Zhou *et al.* were the first authors to discuss pill burden in HIV-positive patients²⁵. The results showed that the median number of medications per participant was 8 (interquartile range [IQR]: 6-11). The median individual daily pill burden was 8 pills (IQR: 5-15), which comprised 3 antiretrovirals (ARVs) (IQR: 2-5) and 6 non-ARVs (IQR: 3-12.5). The duration of antiretroviral treatment (ART) (for every 2 years in treatment) and more than 3 comorbidities was significantly associated with high pill burden (more than 10 pills per day). In a similar analysis in a French cohort, Cuzin *et al.* found that 62% of HIV patients older than 50 years had comorbidities and 71% were receiving comedication²⁶. In a

Spanish study, Gimeno-Gracia *et al.* investigated the use of concomitant medication in HIV-positive patients compared to the general population. In descending order of frequency, the most commonly prescribed families of medications were angiotensin-converting enzyme inhibitors, antidiabetics, statins, antithrombotic agents, and calcium channel blockers⁶. It has been found that antiretroviral therapy (ART) strategies are also affected by polypharmacy. Guaraldi *et al.* suggested that single-tablet-regimens strategies are less likely to be prescribed in patients with simultaneous prescriptions for several concomitant drugs because of the risk of drug-drug interactions, among other factors²⁷. The Italian GEPPCO cohort study also confirmed that ARV regimens in elderly HIV patients are tailored according to polypharmacy⁶.

Recently, attempts have been made to pass from the analysis of the qualitative aspects of polypharmacy, particularly in HIV patients, to its quantitative aspects by analysing numeric data that can subsequently be used to measure healthcare outcomes. This aspect was analysed in the Pharmacy Practice Model Summit 2011 document published by the American Society of Hospital Pharmacy (ASHP), which recommended that the pharmacotherapeutic follow-up of patients should be conducted based on a patient medication complexity index (CI). The CI should include factors such as the severity of the disease, number of medications, and comorbidities²⁸. Up to this point in time, Martin *et al.* (2007) had published the only CI, which was designed to assess ARVs⁹. This CI provided a score based on the weighting of 15 variables grouped into four main blocks: dosing schedules, administration methods, special instructions, and required preparations. Since then, the University of Colorado has continued to develop the tool to simplify its calculation and extrapolate it to any other pathology. This project led to the development of the *Patient-level Medication Regimen Complexity Index* (pMRCI) and the *Antiretroviral Medication Regimen Complexity Index* (ARCI)^{9,11,29}, which include scores ranging from 0.75 to infinity depending on the prescribed medication.

In a HIV-positive cohort, Metz *et al.* found that the pMRCI scores ranged from 2 to 67.5 (ARVs contributed approximately 25% to the total value)¹¹. Several authors have analysed the relationship between CIs and different

health outcomes. Monje-Agudo *et al.* found that a CI score of 5 marked the threshold above which patients had a higher risk of ART discontinuation³⁰. Jiménez-Galán *et al.* analysed the relationship between medication complexity and adherence with therapeutic objectives in HIV-positive patients with dyslipidaemia. They found that although most patients met the objectives for ART, almost half of them did not meet the therapeutic objectives of dyslipidaemia treatment, especially those with a higher CI³¹. Calvo-Cidoncha *et al.* confirmed that the addition of antihepatitis C therapy to ART in HIV-hepatitis C virus (HCV) co-infected patients led to an increase in medication regimen complexity and the risk of blips, and a decrease in adherence to ART³².

Clearly, patient treatment adherence is one of the main aspects to consider regarding the repercussions of medication regimen complexity. Adherence has already been investigated in general population studies, whose results are of interest because of their possible relevance to the HIV-positive population³³. A recent systematic review showed that a lack of adherence was associated with polypharmacy². Although some of these studies suggested that adherence rates tend to be better in older HIV-positive patients than in younger individuals, it has been observed that cognitive deterioration can hinder this objective. In addition, polypharmacy can contribute to regimen fatigue³⁴. The study conducted by Cantudo-Cuenca *et al.* in the HIV-positive population showed that the concomitant use of medication decreases adherence to ARVs³⁵.

Another factor highlighted in the literature is the risk of drug interactions, which can be seen to increase in older HIV-positive patients due to treatments for multiple comorbidities that appear in this population (36-38). Furthermore, it is already known that most ARVs and other commonly used medications share a metabolic pathway at the level of cytochrome P450 and P-glycoprotein³⁹.

Polypharmacy and its impact on interactions have been described in studies such as that by Holtzman *et al.* in an American cohort of HIV-infected outpatients²⁴. Slightly more than 3800 patients were analysed over a 5-year observation period. Of these patients, 7% were prescribed at least 1 contraindicated ARV/non-ARV combination. The main contraindicated non-ARVs were proton pump inhibitors, statins, and benzodiazepines. Another key finding of this study was that almost 30% of HIV patients older than 50 years were using medicinal herbs, vitamins, and other supplements that can interact with ARVs, as shown in other studies⁴⁰⁻⁴⁴.

In clinical terms, a basic issue has been to identify how the medication combinations used to treat chronic diseases and ART in older HIV-infected adults increases the risk of clinically relevant interactions which can lead to the loss of drug efficacy, virological failure, and toxicity. It has been found that older patients are more susceptible to interactions than younger individuals⁹. Firstly, older patients have more age-related comorbidities. Secondly, age-related physiological changes affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of medications. These physiological changes, which are also seen in HIV-positive patients, can be explained by a set of factors that include the patient's genetics, lifestyle, and specific environment. Age-related pharmacokinetic changes are due to changes in the body mass index and in the functioning of organs that eliminate medications. Older age is associated with decreased hepatic volume and hepatic blood flow⁹, as well as creatinine clearance, leading to the decreased elimination of medications and thus their accumulation. The glomerular filtration rate decreases by about 1% per year as age increases. Current methods to estimate renal function may lead to it being overestimated in older adults if low muscle mass is not taken into account^{45,46}. This problem is further complicated in HIV-infected adults because they typically have less muscle mass than non-HIV-positive adults. Another aspect to consider is that renal function can also be decreased by other pathologies or factors that act as confounders, such as diabetes mellitus, hypertension, low CD4 cell count, race, and the use of ARVs^{47,48}. Thus, the estimation of renal function is more difficult in HIV-infected older adults, and affects the dosage and prescription of drugs excreted by the kidneys⁹.

Frailty is another key concept of increasing relevance in the management of HIV patients. It is an emerging syndrome which has been shown to be a good predictor of worse health status and adverse events in the general population^{13,14}. Frailty embodies a biological syndrome of diminished functional reserves, altered homeostatic capacity, and reduced resistance

to external stressors. It is the result of an accumulation of deficiencies in physiological systems and increases vulnerability to various adverse outcomes, including falls, delirium, hospitalization, disability, and death⁵. It is known that HIV-positive patients experience immune changes similar to those caused by aging in the uninfected elderly population. These changes occur as a result of a baseline state of immune activation and persistent inflammation that gradually lead to the premature aging of the immune system known as immunosenescence⁴⁸. Chronic activation of the immune system is marked by persistent viral replication in reservoirs, coinfections with other viruses, and particularly by bacterial translocation due to persistent alteration of the intestinal barrier⁴⁸.

These aspects have led to the new concept of "potentially inappropriate medications" (PIMs)⁴⁹. Their use involves the risk of patients experiencing adverse events which outweigh the clinical benefits of the PIMs, particularly in settings in which there are safer and more effective therapeutic alternatives. PIMs also include medications that are used more frequently or for a longer duration than indicated, the use of medications with a high risk of drug-drug interactions, the duplication of medications of the same class, the incorrect selection of the drug or dose, and the non-use or underuse of beneficial medications that are clinically indicated.

In the last decade, there has been growing interest in developing criteria to define the appropriateness of pharmacological treatment in the elderly. Different groups of criteria have been developed for the detection of PIMs in elderly patients, such as the Beers criteria and the Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (STOPP/START) criteria⁵⁰. The application of these criteria to improve the use of medicines and avoid the use of PIMs in the HIV-positive population has been investigated and validated in several studies. McNicholl *et al.* recently identified potentially inadequate prescribing (PIP) in 54% and 63% of HIV-positive patients older than 50 years, using the STOPP and Beers criteria, respectively⁵¹. Although the study by Greene *et al.*⁵² used a smaller sample than the previous study, it provided the first hints of aspects such as PIMs. PIMs were assessed by applying the Beers criteria, which includes a guide list of medication and classes of medications that should be avoided in patients older than 65 years. Likewise, so-called anticholinergic risk was assessed using the validated anticholinergic risk scale (ARS) scale. This instrument is scored on a scale ranging from 0 to 3, where 3 indicates high risk and 0 indicates no risk. The highest scores predicted a high risk of falls and mental disorders in the elderly population. The study found that 52% of patients were receiving PIMs and 17% had an anticholinergic risk score of 3. In real-world clinical practice, Casajús-Navasal *et al.* used the anticholinergic burden (ACB) scale and ARS scale to measure anticholinergic risk in a cohort of Spanish patients older than 50 years old. In total, 43.3% and 36.4% of patients had high anticholinergic risk on the ACB and ARS scales, respectively⁵³.

Deprescribing is a concept that is well known in the setting of the HIV-negative elderly population^{54,57}. Scott *et al.*⁵⁸ defined it as the systematic process of identifying and discontinuing medications in cases in which current or potential harm outweighs current or potential benefit within the setting of individualized healthcare that takes into account the patient's current level of functioning, life expectancy, values, and preferences. This process of drug withdrawal has the potential benefit of reducing the harmful effects associated with polypharmacy, while ensuring the ability of the patient to continue receiving the most appropriate therapy⁵⁹. Studies have identified several barriers to reducing the number of medications and to facilitating deprescribing^{60,61}. Currently, there is a wealth of information on when to start a therapy, including in the HIV-positive patient, but there is very little on how and when to stop it. Despite a lack of evidence in support of therapy being continued, the literature typically describes the continuation of the prescribed treatments^{60,61}.

These new approaches to the management of medication derive from the concept of optimization of pharmacotherapy and the inclusion and application of these new concepts. This has led to a consensus on the need to review all prescribed medications at least every 6 months in elderly HIV-positive patients who have been prescribed 4 or more medications, and at least once a year in the remaining patients⁹. An emerging priority is to identify and establish strategies to reduce medication regimen complexity and avoid polypharmacy in elderly HIV-positive patients to the greatest ex-

tent possible. It is recommended that the review of prescribed medications should be conducted in a systematic manner using a sequential and structured methodology. Tables 2 and 3 show recommendations extracted from the literature on optimizing prescription strategies and introducing a review of polypharmacy in daily clinical practice.

Discussion

The management of HIV-positive patients, especially elderly ones, is of growing concern, as shown by the increasing number of articles addressing this problem in recent years. However, we need to deepen our understanding of the new concepts and to confirm the results based on them, given that the definitions used, particularly those of polypharmacy and medication regimen complexity, and the comparative analysis methodology applied have not yet been standardised. Additionally, these new concepts, which have been identified as challenges by the professionals that serve this population, require a refocusing on care management in all professional settings. A priority issue is to avoid an exclusive focus on the treatment of the infection and the management of ARVs (adherence, interactions, and adverse effects). The literature analysed shows an increasing number of emerging problems associated with aging, such as the management of comorbidities and functional and cognitive impairment. Furthermore, the physiological changes associated with aging must be taken into account in order to optimize pharmacotherapy and the clinical monitoring of these types of patients. According to the literature, such changes are not linear or consistent. Therefore, a global approach is needed that can identify elderly HIV-positive individuals, who are at risk of aging with a worse state of health or, equivalently, who are at risk of having a worse quality of life. The first available data on the application of these concepts in the older non-HIV population confirm a high rate of PIPs and elevated severe anticholinergic risk.

No study has addressed deprescribing in this population, but given the results published by various authors, a strategy is needed to implement this strategy and to measure its usefulness.

The main limitations found in the analysis were the use of different populations, age thresholds, and study methodologies. Similarly, the different definitions used and their lack of standardization make it difficult to compare different studies that have addressed similar concepts, especially polypharmacy and medication regimen complexity.

Future studies will confirm how the approach proposed by some authors will lead to a new vision of these patients and their management. Evidence is already urgently needed that would demonstrate that this new way of understanding the pathology leads to improvements in the health setting and in the patients themselves, given that such evidence is not currently available.

In conclusion, there is a growing interest in deepening our understanding of the relationship between HIV infection and aging. Medication regimen complexity is beginning to be used as a criterion for pharmacotherapeutic follow-up because of its influence on health outcomes. New concepts have to be incorporated and applied that will improve pharmacotherapeutic optimization in this population.

Funding

No funding.

Acknowledgements

We wish to thank Dr Aguas Robustillo and Dr Mercedes Manzano for their comments and opinions concerning the review and its organization.

Conflict of interests

No conflict of interests

Table 2. Ten Key Recommendations to Improve Pharmacological Prescription in HIV+ Patients

10 Key Recommendations
1. Review the medication periodically. Discuss and agree on changes with patients. Inform patients of the pharmacotherapeutic treatment aims.
2. Suspend all non-indicated medications.
3. Prescribe medication only if there is a clear indication.
4. Avoid potentially dangerous drugs in older patients.
5. Review and adjust the recommended doses according to liver and kidney function.
6. Simplify the treatment regimen and reduce treatment complexity.
7. Avoid or eliminate unnecessary pharmacological treatments.
8. As far as possible, limit the number of prescribers.
9. Identify, prevent, and manage adverse reactions.
10. Avoid prescription cascades.

Table 3. Recommendations on Introducing Medication Review in Daily Clinical Practice

Recommendations
1. Prioritize and establish medication review in selected patients with several clinical problems, polypharmacy, or high treatment complexity.
2. Implement a program and strategy of continuous and complete medication review for all patients, with greater focus on patients with greater complexity.
3. Include institutionalized patients.
4. Start the treatment process review in multidisciplinary meetings.
5. Define and agree on functions within the healthcare team in order to conduct a complete treatment review with permanent communication.
6. Periodically repeat the polypharmacy and treatment regimen complexity review according to the characteristics of each type of patient.
7. Apply, know, and, when appropriate, share the criteria for de-prescribing based on the Beers or STOP-START recommendations, anticholinergic risk, and potentially inappropriate medication.

Bibliography

- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4:e349-e356. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- Centers for Disease Control – CDC (USA). Persons aged 50 and older. [Citado 07/10/2017]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/over50/index.htm>
- Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009;338:a3172 DOI: 10.1136/bmj.a3172
- Blanco JR, Caro AM, Pérez-Cachafeiro S, Gutiérrez F, Iribarren JA, González-García J, et al. HIV infection and aging. *AIDS Rev*. 2010;12(4):218-30.
- HIV and Aging: State of Knowledge and Areas of Critical Need for Research: A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;60(Suppl. 1):S1–18. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31825a3668
- Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Compaired-Turlan V, Rabanaque-Hernández MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1149-57. DOI: 10.2147/CIA.S108072. eCollection 2016
- Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013;30:613-28. DOI 10.1007/s40266-013-0093-9
- Krentz HB, Cosman I, Lee K, Ming JM, Gill MJ. Pill burden in HIV infection: 20 years of experience. *Antivir Ther*. 2012;17:833-40. DOI: 10.3851/IMP2076
- Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index: a novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):535-44.
- Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair KV, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther*. 2013;35(4):385-98. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.02.019
- Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1129-37.
- Wimmer BC, Cross AJ, Jakanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in order people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:747-53. DOI: 10.1111/jgs.14682
- Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gerard S, Sourdet S, Rouge-Bugat ME, et al. Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:259-61. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.11.016
- Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gerard S, Montastruc F, Sourdet S, et al. Exposure to atropinic drugs and frailty status. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:253-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.11.017
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:146-56.
- Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, De Socio G, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPO cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2879-86. DOI: 10.1093/jac/dkx169
- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65:989-95 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018
- Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749-63. DOI: 10.2147/CIA.S37738
- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). (Noviembre 2015). Documento de consenso sobre Edad Avanzada e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. [Citado 22/10/2017]. Disponible en <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-6 DOI: 10.1093/cid/cir627
- Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kaotstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1787-97. DOI: 10.1093/cid/ciu701
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem AV, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):810-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00056-0
- Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug–drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2107–11. DOI: 10.1093/jac/dkr248
- Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, Brooks JT, and the HOPS Investigators. Polypharmacy and Risk of Antiretroviral Drug Interactions Among the Aging HIV-Infected Population *J Gen Intern Med*. 28(10):1302–10. DOI: 10.1007/s11606-013-2449-6
- Zhou S, Martin K, Corbett A, Napravnik S, Eron J, Zhu Y, et al. Total Daily Pill Burden in HIV-Infected Patients in the Southern United States. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28:311-7. DOI: 10.1089/apc.2014.0010
- Cuzin L, Kallama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, et al. Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? *HIV Med*. 2017;18(6):395-401. DOI: 10.1111/hiv.12441
- Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:511–4. DOI: 10.1093/jac/dkw437
- The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health Syst Pharm*. 2011. Jun 15;68(12):1148-52. DOI : 10.2146/ajhp110060. [Citado 29/10/2017]. Disponible en: <http://www.ajhp.org/content/68/12/1148.full.pdf+html>
- Patient-level medication regimen complexity in defined clinical populations. [Citado 21-10-2017]. Disponible en: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/MRCTool.aspx>.
- Monje Agudo P, Calvo Cidoncha E, Gómez Fernández E, Almeida González CV, Morillo Verdugo R. Predictor and complexity indexes as predictors of antiretroviral therapy discontinuation. *Eur J Clin Pharm*. 2014;16(3):189-93.
- Jiménez Galán R, Montes Escalante I, Morillo Verdugo R. Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH≥ con tratamiento antiretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR. *Farm Hosp*. 2016;40(2):90-101. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9932
- Calvo-Cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González C, Morillo-Verdugo R. Influence of Treatment Complexity on Adherence and Incidence of Blips in HIV/HCV Coinfected Patients. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(2):153-57.
- Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-Based Interventions to Improve Medication Adherence in Older Adults Prescribed Polypharmacy: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017;34(2):97-113. DOI 10.1007/s40266-016-0426-6
- Usherwood T. Encouraging adherence to long-term medication. *Aust Prescr*. 2017;40:147-50. DOI: 10.18773/austprescr.2017.050
- Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(8):844-50.
- Nacheha JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS*. 2012;26(Suppl. 1):S39-53.
- Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. *Ann Pharmacother*. 2013;47:1429-39. DOI: 10.1177/1060028013504075
- Littlewood RA, Vanable PA. Complementary and alternative medicine use among HIV-positive people: research synthesis and implications for HIV care. *AIDS Care*. 2008;20:1002-18. DOI: 10.1080/09540120701767216
- HIV drug interactions. [Citado 27-10-2017]. Disponible en www.hiv-druginteractions.com
- Barry DT, Goulet JL, Kerns RK, Becker WC, Gordon AJ, Justice AC, et al. Nonmedical use of prescription opioids and pain in veterans with and without HIV. *Pain*. 2011;152:1133-8.
- Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(11):2968–74.
- Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007;21(9):1119–27.
- Scherzer R, Estrella M, Li Y. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012;26(7):867–75. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328351f68f
- Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS*. 2008;4(4):481–7. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f4706d
- Cohen C, Elion R, Ruane P, Shambraw D, Dejesus E, Rashbaum B, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS*. 2011;25(6):F7-12. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328345766f

46. Elion R, Cohen C, Gathe J, Shalit P, Hawkins T, Liu HC, *et al.*; for GS-US-216-0105 Study Team. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS*. 2011;25(15):1881-6. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834b4d48
47. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, *et al.* Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1130-9. DOI: 10.1093/cid/ciw495
48. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open*. 2014;4:e006544. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006544
49. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:616-31. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x
50. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72-83.
51. McNicholl IR, Gandhi M, Hare CB, Greene M, Pierluissi E. A Pharmacist-Led Program to Evaluate and Reduce Polypharmacy and Potentially Inappropriate Prescribing in Older, HIV-Positive Patients. *Pharmacotherapy*. 2017;37(12):1498-1506. DOI: 10.1002/phar.2043
52. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Advanced Age. *JAMA*. 2013;309:1397-1405. DOI: 10.1001/jama.2013.2963
53. Casajús-Navasal A, Marín-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R, González-Pérez Y. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp*. 2018;42(1):1-4. DOI: 10.7399/fh.10842
54. Reeve E, Wiese MD. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:26-9. DOI: 10.1007/s11096-013-9871-z.
55. Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging*. 2013;30:793-807. DOI: 10.1007/s40266-013-0106-8
56. Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging*. 2009;26:1039-48. DOI: 10.2165/11319530-000000000-00000
57. Palagyi A, Keay L, Harper J, Potter J, Lindley RI. Barricades and brickwalls—a qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care. *BMC Geriatr*. 2016;16:15. DOI: 10.1186/s12877-016-0181-x
58. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, *et al.* Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175:827-34. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0324
59. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6:212-33. DOI: 10.1177/2042098615613984
60. Bemben NM. Deprescribing: An Application to Medication Management in Older Adults. *Pharmacotherapy*. 2016;36:774-80. DOI: 10.1002/phar.1776
61. Cullinan S, Fleming A, O'Mahony D, Ryan C, O'Sullivan D, Gallagher P, *et al.* Doctors' perspectives on the barriers to appropriate prescribing in older hospitalized patients: a qualitative study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79:860-9. DOI 10.1111/bcp.12555

Cómo citar este artículo:

• González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad. *Farm Hosp.* 2018;42(3):128-134.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity

Javier González-Bueno¹, Elena Calvo-Cidoncha², Daniel Sevilla-Sánchez¹, Núria Molist-Brunet³, Joan Espauella-Panicot³, Carles Codina-Jané^{1,2}

¹Servicio de Farmacia, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona. España. ³Servicio de Geriátria, Consorci Hospitalari de Vic, Hospital de la Santa Creu, Vic, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Javier González-Bueno
Servicio de Farmacia, Consorci Hospitalari de Vic, Carrer de Francesc Pla el Vigatà 1, 08500 Vic, Barcelona. España.

Correo electrónico:
javigbueno@gmail.com

Recibido el 29 de diciembre de 2017;
aceptado el 27 de febrero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10961

Resumen

Según los estudios disponibles, la eficacia de las intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad es limitada e inconsistente; por ello, debemos definir nuevos modelos de intervención que incorporen como elementos clave la atención centrada en la persona, el abordaje interdisciplinar y la orientación a la mejora de la adecuación terapéutica.

En este sentido, el Modelo de Prescripción Centrado en la Persona ha demostrado su capacidad para adecuar la prescripción a las necesidades de pacientes con complejidad clínica. Para ello, incorpora cuatro etapas consecutivas: 1) valoración centrada en el paciente; 2) valoración centrada en el diagnóstico; 3) valoración centrada en el fármaco, y 4) propuesta de plan terapéutico.

Proponemos, a través de un caso práctico, una adaptación del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona como estrategia para mejorar la adherencia terapéutica. Para ello, en la primera etapa del modelo hemos incorporado una herramienta para la valoración multidimensional de la adherencia adaptada transculturalmente al español. Posteriormente, proponemos un conjunto de intervenciones a aplicar en las tres etapas restantes del modelo. Dichas intervenciones han sido identificadas en un resumen de revisiones sistemáticas y posteriormente seleccionadas mediante la metodología Delphi. Todos estos elementos han sido considerados adecuados en pacientes con multimorbilidad por la solidez de su evidencia, su utilidad potencial en la población diana y la factibilidad de su aplicación en la práctica clínica. La aproximación propuesta pretende sentar las bases de un modelo de cambio respecto al abordaje de la adherencia en el paciente con multimorbilidad.

Abstract

To date, interventions to improve medication adherence in patients with multimorbidity have shown modest and inconsistent efficacy among available studies. Thereby, we should define new approaches aimed at improving medication adherence tailored to effective prescribing, with a multidisciplinary approach and patient-centered.

In this regard, the Patient-Centered Prescription Model has shown its usefulness on improving appropriateness of drug treatments in patients with clinical complexity. For that, this strategy addresses the following four steps: 1) Patient-Centered assessment; 2) Diagnosis-Centered assessment; 3) Medication-Centered assessment; and 4) Therapeutic Plan.

We propose through a clinical case an adaptation of the Patient-Centered Prescription Model to enhance both appropriateness and medication adherence in patients with multimorbidity. To this end, we have included on its first step the Spanish version of a cross-culturally adapted scale for the multidimensional assessment of medication adherence. Furthermore, we suggest a set of interventions to be applied in the three remaining steps of the model. These interventions were firstly identified by an overview of systematic reviews and then selected by a panel of experts based on Delphi methodology.

All of these elements have been considered appropriate in patients with multimorbidity according to three criteria: strength of their supporting evidence, usefulness in the target population and feasibility of implementation in clinical practice.

The proposed approach intends to lay the foundations for an innovative way in tackling medication adherence in patients with multimorbidity.

PALABRAS CLAVE

Adherencia terapéutica; Prescripción inadecuada; Multimorbilidad; Polifarmacia; Atención centrada en el paciente.

KEYWORDS

Medication adherence; Inappropriate prescribing; Multimorbidity; Polypharmacy; Patient-centered care.

Parte del contenido de este artículo se ha presentado en formato comunicación en el congreso 17th *International Conference on Integrated Care*. Dublín, Irlanda. 8-10 de mayo 2017.



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.

Manuela es una mujer de 85 años, viuda y con una dependencia funcional moderada para las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel: 55/100; índice de Katz: F). Asimismo, presenta una dependencia severa para las actividades instrumentales de la vida diaria (índice de Lawton-Brody: 2), manteniendo cierta independencia en el cuidado de la casa y el uso del teléfono. En la última consulta con su médico de familia no se objetivó presencia de deterioro cognitivo (*Short Portable Mental Status Questionnaire*: 2 errores). A nivel social, cuenta con el soporte de su hija como cuidadora informal y con domicilio anexo al de su madre, pudiendo ayudarla diariamente en aquellas actividades que no puede realizar por sí misma.

Actualmente, Manuela se encuentra ingresada en el hospital por una nueva descompensación de su insuficiencia cardiaca. Este cuadro clínico se agravó tras una reagudización de su enfermedad renal crónica así como por una infección respiratoria nosocomial. Estos problemas de salud representan solo una parte de los síndromes y factores de riesgo que Manuela ha ido acumulando a lo largo de su vida, condicionando globalmente una importante fragilidad¹ y consumo de recursos sanitarios.

Como consecuencia del conjunto de enfermedades crónicas que padece nuestra paciente, Manuela presenta una farmacoterapia altamente compleja, fruto de la prescripción de múltiples medicamentos, cada uno de ellos asociado a un régimen posológico e instrucciones de administración característicos. En la evaluación de su adherencia terapéutica se identificaron diferentes causas de no adherencia relacionadas tanto con la administración como con la recogida de la medicación.

Adherencia en pacientes con multimorbilidad. ¿De dónde venimos y hacia dónde debemos ir?

Manuela representa un perfil habitual de paciente con multimorbilidad al que nos enfrentamos habitualmente en nuestra práctica clínica diaria. La gestión de su farmacoterapia, altamente compleja, supone un reto no solamente para los profesionales sanitarios, sino también para los propios pacientes, por su capacidad de inducir situaciones de falta de adherencia.

Aproximadamente, el 50% de los pacientes crónicos no son adherentes a los tratamientos prescritos. Esta cifra, descrita originalmente por Sackett y cols.² casi cuatro décadas atrás, se ha mantenido vigente hasta nuestros días³, evidenciando la dificultad de los sistemas de salud, profesionales y de los propios pacientes por encontrar aproximaciones que aborden de manera efectiva dicha problemática. La falta de adherencia se ha relacionado con un peor control de la enfermedad, una reducción de la calidad y esperanza de vida así como un aumento del gasto sanitario⁴. Por todo ello, parece razonable caracterizar la falta de adherencia como un verdadero problema de salud cuyo abordaje debe ser prioritario para todos los agentes implicados.

Dada la modesta eficacia de los esfuerzos realizados hasta la fecha para mejorar la adherencia en los pacientes crónicos, es necesario adoptar un nuevo enfoque, priorizando su aplicación en aquellos pacientes con multimorbilidad, por su especial fragilidad clínica, consumo de recursos sanitarios, y mayor tendencia a la discapacidad y a la muerte⁵. Dicho enfoque debe perseguir la mejora de la adherencia no como un fin en sí misma, sino como medio para obtener los mejores resultados en salud en cada paciente.

La primera etapa a considerar en este proceso debe ser la elección de una herramienta válida para la evaluación de la adherencia en pacientes con multimorbilidad. Dicha herramienta debe permitirnos identificar cuáles son las barreras de cada paciente y en qué magnitud contribuyen a su perfil global de adherencia.

Disponemos de múltiples métodos para la determinación de la adherencia en pacientes mayores. De acuerdo con el documento de posicionamiento publicado por el *European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing*, no existe un *gold standard* definido para determinar la adherencia al tratamiento en este tipo de pacientes⁶. Entre los distintos métodos disponibles destacan los cuestionarios o métodos autorreferidos, por su mayor aplicabilidad y eficiencia respecto a otros métodos como el recuento de comprimidos o los dispositivos electrónicos. Asimismo, los cuestionarios representan el método de medida de la adherencia más frecuentemente descrito en los estudios realizados en pacientes polimedificados⁷, constituyendo una herramienta útil en el cribado de pacientes con potencial riesgo de no adherencia así como en la identificación de los motivos de no adherencia.

En este sentido, y tras una revisión sistemática dirigida a la identificación de herramientas para la determinación de la adherencia en pacientes

pluripatológicos, el cuestionario *Adherence to Refill and Medication Scale (ARMS)* fue seleccionado por un panel de expertos, como el método más adecuado para la estimación de la adherencia frente a otros cuestionarios⁸. Su elección se basó en la solidez de la evidencia que lo sustentaba, su utilidad para medir la adherencia en la población evaluada y su aplicabilidad en la práctica clínica. Validado originalmente en pacientes crónicos con un bajo nivel de alfabetización, ha sido posteriormente traducido y adaptado al español para su uso en pacientes pluripatológicos⁹. El cuestionario ARMS consta de 12 preguntas, ocho de ellas dirigidas a evaluar el proceso de administración de la medicación y las cuatro restantes dirigidas a evaluar la recogida de la misma en la farmacia. Cada una de las posibles respuestas (nunca, algunas veces, casi siempre, siempre) está asociada con una determinada puntuación. Menores puntuaciones globales indican una mejor adherencia al tratamiento. Esta estructura facilita un abordaje multidimensional de la adherencia permitiendo *a posteriori* individualizar las posibles intervenciones según las barreras detectadas en cada paciente¹⁰.

No obstante, ningún método se considera lo suficientemente fiable y preciso para su uso de forma aislada, siendo recomendable la combinación de varios métodos⁶. Por ello, debemos considerar el empleo de una herramienta adicional como son los registros de dispensación. En todo caso y para la población que nos ocupa, su utilidad estará íntimamente supeditada a su implantación en el ámbito de la farmacia comunitaria y su integración con otros sistemas de información en salud.

La evidencia disponible indica que la eficacia de las intervenciones para mejorar la adherencia es inconsistente entre los diferentes estudios, observándose en menos de la mitad de ellos una mejora de la adherencia o en resultados en salud^{11,12}. Entre los motivos que podrían explicar la falta de éxito de las intervenciones ensayadas destacaríamos su falta de individualización y adaptación a las barreras específicas en este grupo de pacientes. A su vez, las intervenciones de carácter unidisciplinar y centradas en un único eslabón de la cadena de utilización del medicamento muestran una visión excesivamente parcelada del problema de la falta de adherencia¹⁰. Asimismo, los estudios disponibles se caracterizan por presentar un alto riesgo de sesgo y centrarse principalmente en pacientes con patologías crónicas aisladas, obviando a los pacientes más frágiles^{11,12}.

Por todo ello y una vez seleccionada la herramienta o combinación de ellas válida para la evaluación de la adherencia en pacientes con multimorbilidad, debemos definir nuevos modelos de intervención que aborden esta problemática mediante un abordaje de carácter interdisciplinar, respaldados por un marco teórico sólido y centrado en la persona, implicando este último aspecto la personalización del plan de cuidados a las características del paciente, sus valores y preferencias^{3,15}.

En relación al tipo de intervenciones para mejorar la adherencia en esta población, Marengoni y cols.¹³ coordinaron un panel de expertos mediante metodología RAND para alcanzar un consenso respecto a cuáles serían las más adecuadas. Como resultado, identificaron siete intervenciones clave: i) la evaluación geriátrica integral (en combinación con instrumentos específicamente diseñados para medir la adherencia), con objeto de evaluar el riesgo imrogénico del paciente y mejorar la calidad de la prescripción; ii) el empoderamiento del paciente (y cuidador) mediante intervenciones educativas; iii) la optimización farmacoterapéutica (utilizando criterios de adecuación basados en métodos explícitos y sistemas de soporte a la decisión clínica en la prescripción); iv) el empleo de dispositivos recordatorios de toma de dosis; v) la potenciación del conocimiento de los profesionales sanitarios en farmacoterapia y en habilidades comunicativas; vi) la evaluación exhaustiva de la adherencia; y vii) la integración de servicios sanitarios, mediante una mejora de la comunicación entre los farmacéuticos comunitarios y los médicos de atención primaria.

Paralelamente, el Proyecto EdeMAPP (Estrategia de Mejora de la Adherencia en el Paciente Pluripatológico), también tuvo por objeto identificar las intervenciones más adecuadas para mejorar la adherencia en esta población¹⁶. A partir de un resumen de revisiones sistemáticas y un panel de expertos basado en la metodología Delphi, estableció la necesidad de integrar dentro de un mismo modelo de intervención y, según los condicionantes de cada paciente, las siguientes acciones: i) estrategias de reducción de la complejidad farmacoterapéutica mediante acciones de simplificación posológica y/o desprescripción; ii) empleo de sistemas personalizados de dosificación; iii) estrategias de potenciación de la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente; y iv) intervenciones

educativas a los pacientes y/o cuidadores principales acerca de su enfermedad principal, relevancia del tratamiento y de la adherencia al mismo.

En este punto, es necesario contar con un modelo para el abordaje del paciente con multimorbilidad en el que combinar las intervenciones identificadas con una aproximación interdisciplinaria y una atención centrada en la persona y por tanto sensible a las preferencias del paciente. En este sentido, un marco ideal podría ser el Modelo de Prescripción Centrada en la Persona (PCP), un modelo de revisión de la medicación que permite adecuar la farmacoterapia de los pacientes con complejidad clínica a lo largo de tres etapas consecutivas (valoración centrada en la persona, en el diagnóstico y en el fármaco) que desembocan en una última etapa consistente en la propuesta consensuada previamente con el paciente y/o cuidador de un plan terapéutico integral (Figura 1)¹⁷. Esta aproximación resultaría coherente con la teoría de McMullen y cols.¹⁸ para los que una prescripción adecuada (*effective prescribing*) debe ser uno de los pilares de toda intervención para mejorar la adherencia. A su vez, esta afirmación cobra especial importancia en el paciente con multimorbilidad, dada la conocida relación entre pluripatología, polifarmacia e inadecuación farmacoterapéutica¹⁹.

La aplicación interdisciplinaria del modelo PCP, fruto de la colaboración, entre otros profesionales sanitarios, de farmacéuticos de hospital y médicos geriatras, ha demostrado un alto rendimiento en la mejora de la adecuación farmacoterapéutica en pacientes geriátricos ingresados tanto en una unidad geriátrica de agudos como en centros residenciales y de atención intermedia²⁰. Es, por tanto, un modelo viable en su aplicación y suficientemente versátil para su orientación como estrategia multidimensional para la mejora de la adherencia en pacientes con multimorbilidad.

La figura 2 esquematiza el enfoque propuesto para mejorar la adherencia de acuerdo con el modelo PCP. Esta aproximación integra dentro de las cuatro etapas del modelo PCP aquellas intervenciones que previamente han sido identificadas como adecuadas para mejorar la adherencia en el paciente con multimorbilidad. De este modo y partiendo de una evaluación multidimensional de la adherencia en el contexto de una valoración centrada en la persona, pretende mejorar la adherencia del paciente mediante una adecuación de su farmacoterapia a sus preferencias y pronóstico vital. A su vez, concede un papel relevante a la toma compartida de decisiones en el transcurso de una entrevista educativa y motivacional, entre los pacientes, cuidadores (si los hubiera) y profesionales sanitarios, así como a la integración y actuación coordinada de distintos profesionales sanitarios.

Aplicación del Modelo PCP para mejora de la adherencia: a propósito de un caso

La figura 3 describe la aplicación del modelo PCP para mejora de la adherencia en el caso concreto de nuestra paciente Manuela, y que detallamos a continuación.

De acuerdo con la estrategia propuesta, la primera etapa en la aplicación del modelo PCP es la evaluación inicial de la adherencia a la medicación (figura 4). En dicha entrevista, Manuela describe olvidos ocasionales relacionados tanto con la recogida como con la administración de la medicación, estos últimos especialmente ligados con fármacos de administración mediante pautas complejas. Asimismo, la paciente indica la no implementación y discontinuación de parte de su farmacoterapia por intolerancia a la misma así como una persistencia irregular, al guiar equivocadamente la administración de algunos medicamentos en función de su carga sintomática. Todo ello pone de manifiesto problemas relacionados con la adherencia, a nivel tanto de la iniciación como de la implementación del régimen farmacoterapéutico²¹.

En base a la evaluación previa y tal y como se refleja en la figura 4, podremos relacionar la falta de adherencia con diferentes barreras o determinantes que deberemos tener en cuenta al seleccionar las intervenciones para mejorar la adherencia. Se han descrito múltiples determinantes de adherencia terapéutica, tanto modificables como no modificables¹⁰. No obstante y con objeto de proporcionar una aproximación más intuitiva a los mismos, podríamos diferenciar tres categorías principales de determinantes potencialmente prevenibles o modificables mediante la aplicación del modelo PCP: elevada complejidad terapéutica, experiencia de efectos adversos relacionados con la medicación o inadecuado conocimiento y/o creencias del paciente sobre su farmacoterapia.

La complejidad farmacoterapéutica es un concepto que considera no solamente la prescripción simultánea de múltiples medicamentos, sino también el empleo de diferentes formas farmacéuticas y su administración según pautas posológicas diversas e instrucciones de administración específicas. Todos estos factores pueden contribuir de un modo significativo al aumento de la complejidad del tratamiento, siendo especialmente relevante en el paciente geriátrico, por su mayor fragilidad y frecuente exposición a un alto grado de polifarmacia²². La complejidad farmacoterapéutica, medida a través del *Medication Regimen Complexity Index (MRCI)*^{23,24} se ha relacionado con una menor adherencia²⁵, un mayor número de ingresos hospitalarios²⁴ e incluso con una mayor mortalidad²⁶.

No existe consenso respecto al valor umbral a partir del cual considerar una complejidad terapéutica clínicamente relevante. En una cohorte de pacientes hospitalizados ingresados en una unidad geriátrica de agudos²⁷ se observó una menor adherencia tras el alta hospitalaria en aquellos pacientes con valores del MRCI superiores a 33. En el caso concreto de Manuela, la complejidad de su farmacoterapia sería superior a 50. Esta circunstancia, ligada a la presencia de olvidos en la toma de medicación, precisa un abordaje de la prescripción que enfatice la aplicación de estrategias para la disminución de la complejidad farmacoterapéutica.

La aplicación en nuestra paciente del modelo PCP conllevaría una reducción significativa de la complejidad terapéutica, debida principalmen-

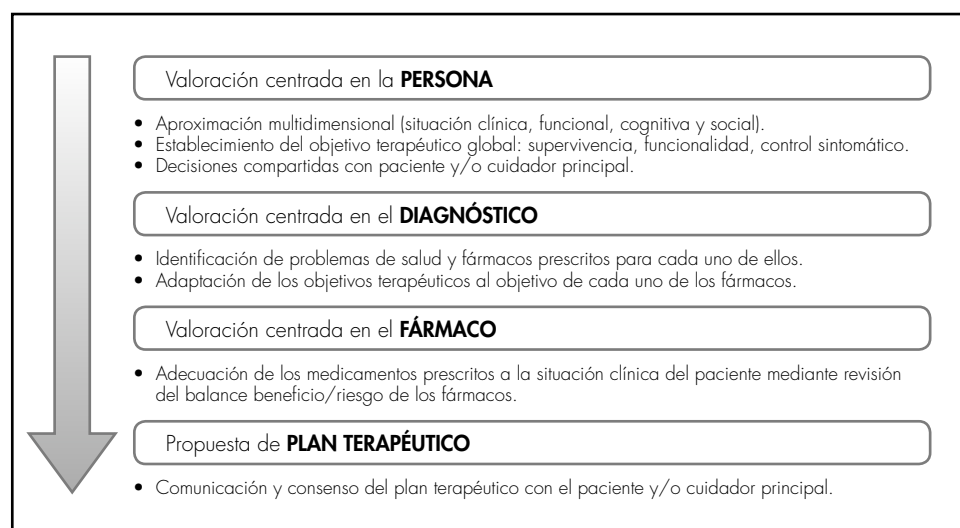


Figura 1. Modelo de Prescripción Centrada en la Persona.



Figura 2. Adaptación del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica.

te a la aplicación de estrategias de desprescripción (valoración centrada en el diagnóstico) y en menor medida a estrategias de simplificación posológica (valoración centrada en el fármaco). De este modo, se conseguiría una disminución de la complejidad terapéutica superior a 10 puntos según el índice *MRCI*. Esta variación es clínicamente relevante si nos basamos en el trabajo de Wimmer y cols.²⁶ en el que aumentos de 10 unidades en la complejidad farmacoterapéutica se asociaron con una mayor mortalidad [HR 1,12 (IC 95% 1,01 a 1,25)].

Por otro lado, la experiencia de efectos adversos relacionados con la medicación, puesto de manifiesto en la evaluación multidimensional de la adherencia, es un claro determinante para una inadecuada persistencia al tratamiento. La aplicación del modelo PCP mediante la valoración centrada en el fármaco promueve la identificación y sustitución de aquellos medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. A este respecto, son de gran ayuda las distintas herramientas basadas en criterios explícitos para la identificación de medicación inadecuada²⁸. Asimismo, destacamos la utilidad potencial de los *trigger tool* para la detección de eventos adversos a medicamentos en pacientes con multimorbilidad²⁹. Entre las fortalezas de este listado destacan su especial aplicabilidad a nuestro entorno así como su diseño mediante metodología Delphi modificada, que combina la mejor evidencia disponible con el juicio de expertos. Del mismo modo, es importante valorar y, en su caso, disminuir, la carga anticolinérgica del tratamiento. A pesar de que no se ha establecido una clara relación entre la carga anticolinérgica y la adherencia terapéutica³⁰, la implicación de la primera en la progresión del deterioro funcional y cognitivo justifica la identificación y sustitución de medicamentos con actividad anticolinérgica como intervención para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica.

Finalmente, una tercera barrera para una adecuada adherencia que puede identificarse en nuestra paciente mediante el empleo del cuestionario *ARMS-e* es el inadecuado conocimiento y/o creencias del paciente sobre su farmacoterapia. La aplicación del modelo PCP contempla en su última etapa (propuesta de plan terapéutico) la realización de una entrevista con el paciente y en su caso, cuidador/es principal/es. Dicha entrevista debe tener un triple objetivo: i) motivador, con objeto de reforzar la importancia de la adherencia para la consecución del objetivo terapéutico deseado; ii) asesor, informando al paciente de los aspectos necesarios para el uso adecuado de su farmacoterapia; y iii) basado en

una toma de decisiones compartida, considerando las preferencias del paciente (y sus cuidadores)⁵.

Esta última etapa del modelo PCP proporciona la oportunidad de continuar individualizando y personalizando la intervención al paciente mediante la prescripción de aquellas herramientas que en base a su contexto clínico y social pudieran serle útiles para mejorar su adherencia. La coexistencia en nuestra paciente de un deterioro funcional moderado y una farmacoterapia de elevada complejidad requieren la consideración de diversas intervenciones, destacando entre ellas el empleo de sistemas personalizados de dosificación (SPD)¹².

La alianza estratégica entre la farmacia de hospital y la farmacia comunitaria es un aspecto de interés creciente puesto de manifiesto en esta última etapa del modelo PCP. Ahondando en la importancia de dicho agente sanitario como proveedor de servicios de salud, debemos definir circuitos de derivación de pacientes desde el entorno hospitalario susceptibles de verse beneficiados de la dispensación de medicación mediante SPD y/o la realización de entrevistas educativas ambulatorias de acuerdo a la valoración previa de la adherencia y las potenciales barreras relacionadas.

Asimismo, la utilización de ciertas tecnologías de la información y la comunicación (TIC) podría sernos útil, con un doble objetivo: i) recordatorio de toma de dosis; y ii) potenciación de la comunicación entre el profesional sanitario y el paciente. Sin embargo, no existe un claro consenso respecto a la factibilidad de su empleo en pacientes con multimorbilidad. No obstante, no debemos descartar la orientación de las TIC a los cuidadores de estos pacientes, dado su frecuente protagonismo en la gestión de la farmacoterapia del paciente con multimorbilidad.

En cualquier caso, es importante resaltar que tras la evaluación multidimensional de la adherencia, las intervenciones a realizar no deben estar solamente orientadas a los problemas identificados (intervenciones reactivas). También es necesario anticiparse y prevenir problemas de adherencia futuros mediante la aplicación de intervenciones preventivas que aborden determinantes modificables de adherencia.

Visión de futuro: de la teoría a la práctica

Son muchos los recursos y el tiempo dedicado por distintos colectivos de profesionales sanitarios a mejorar la adherencia terapéutica de los

pacientes con multimorbilidad, obteniéndose por el contrario resultados generalmente modestos. Esta situación resalta la necesidad de un nuevo enfoque en la mejora de la adherencia de estos pacientes, siendo factores clave la valoración multidimensional de la adherencia, su abordaje interdisciplinar y su relación con la mejora de la adecuación de la prescripción.

El caso anteriormente descrito representa una aproximación teórica a una realidad compleja a la que nos enfrentamos diariamente en nuestra actividad clínica. Ante estas situaciones, solemos actuar de un modo más o menos intuitivo. Sin embargo, con objeto de maximizar la eficiencia de nuestras intervenciones debemos aplicar patrones de actuación que tengan visos de ser efectivos y eficientes. En este sentido, el modelo PCP representa una estrategia innovadora, conceptualmente rigurosa y ante todo, de aplicación factible. En todo caso, el modelo PCP propuesto debe ser adecuadamente validado como herramienta para mejorar la ad-

herencia en el paciente con multimorbilidad. En tanto disponemos de esta información, su presentación mediante un caso clínico nos permite valorar su aplicabilidad. Con respecto a su necesaria validación, surgen algunas incógnitas, como cuál debería ser el método para monitorizar y detectar una posible mejora en la adherencia derivada de la intervención o, si por el contrario, debemos dejar atrás la medida de una variable subrogada en beneficio de un resultado en salud con orientación directa al paciente.

Asimismo, el paciente con multimorbilidad se caracteriza por una evolución dinámica y variable, requiriendo por ello una monitorización continua. No serán, por tanto, suficientes aquellas aproximaciones basadas en intervenciones puntuales, siendo necesario la integración y el establecimiento de alianzas con otros agentes de salud de cada territorio. En este contexto es necesaria la implicación de la farmacia comunitaria como proveedora de servicios de salud, entre los que destacarían la elaboración de sistemas personalizados de dosificación y el seguimiento

Aplicación del Modelo PCP para mejora de la adherencia terapéutica. A propósito de un caso				
Patologías de base	Farmacoterapia basal	Valoración centrada en la PERSONA Objetivo terapéutico: Mantenimiento de funcionalidad	Valoración centrada en el DIAGNÓSTICO & FÁRMACO a. Estrategias de desprescripción. b. Sustitución medicamentos alto riesgo c. Simplificación posológica	Propuesta de PLAN TERAPÉUTICO
Hipertensión arterial	Amlodipino 5mg/12h Doxazosina 4mg/12 h Hidroclorotiazida 25mg/24h	Determinantes de no adherencia identificados mediante el cuestionario ARM-e (ver detalles en Figura 4): Elevada complejidad terapéutica. Efectos adversos relacionados con la medicación. Inadecuado conocimiento y/o creencias sobre farmacoterapia.	Edemas en miembros inferiores; TA 130/80mmHg Manidipino 10mg/ 24h ^{a,b,c} Doxazosina 8mg/24h ^c TFG 22ml/min; Urato 8,0mg/dl Suspende Hidroclorotiazida 25mg/24h ^{a,b}	Ámbito hospitalario: Entrevista educativa y motivacional con paciente y cuidador principal + entrega de plan farmacoterapéutico alto. Prescripción de sistema personalizado de Dosificación. Farmacia comunitaria: Refuerzo educativo con paciente y cuidador principal. Dispensación de medicación mediante sistema personalizado de dosificación
Cardiopatía isquémica	AAS 100mg/24h Bisoprolol 5mg/24h Isosorbida mononitrato 50mg/12h Ranolazina 375mg/12h Atorvastatina 40mg/24h		Eficacia controvertida; Barthel 55/100 Suspende Ranolazina 375mg/12h ^a CL 138 mg/dl; HDL 40mg/dl; LDL 50mg/dl Simvastatina 40mg/24h ^a	
Insuficiencia cardiaca congestiva	Atenolol 50mg/12h Furosemida 40mg/8h		Sin cambios	
Diabetes Mellitus II	Repaglinida 0,5mg/12h		HbA1c 6,5%; Glucemias: 86-140-130 Suspende Repaglinida 0,5mg/12h ^{a,b}	
Hiperuricemia (asintomática)	Alopurinol 100mg/24h		Urato 8,0mg/dl Suspende Hidroclorotiazida Suspende Alopurinol 100mg/24h ^a	
Insuficiencia renal crónica	Sin tratamiento específico		Sin cambios	
Úlcera péptica	Omeprazol 20mg/24h		Sin cambios	
EPOC	Ipratropio 40mcg/8h		Tiotropio 5mcg/24h ^c	
Gonartrosis	Paracetamol 1g/8h Calcio/vit D 600mg/400UI/24h		Prevención primaria fractura osteoporótica Suspende Calcio/vit D 600mg/400UI/24h	
Insomnio	Lorazepam 1mg/24h + 1mg/sp		Lorazepam 1mg/sp ^{a,b,c}	
	MRCI: 52,5		MRCI: 31,5	

AAS: ácido acetilsalicílico; CL: colesterol total; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; MRCI: medication regimen complexity index; sp: si precisa; TA: tensión arterial; TFG: tasa de filtración glomerular; UI: unidades internacionales.

Figura 3. Modelo de Prescripción Centrada en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica. A propósito de un caso.

y monitorización ambulatoria de la adherencia. Por otro lado, no debemos obviar la hiperfrecuentación del paciente con multimorbilidad a los servicios sanitarios de distintos niveles asistenciales. Todo ello justifica el impulso del modelo PCP mediante estrategias de ámbito territorial, en las que los distintos proveedores y agentes de salud actúen de un modo coordinado y coherente en cuanto al abordaje de la adherencia se refiere.

El modelo PCP otorga especial protagonismo a la educación, motivación y participación del paciente y cuidadores (si los hubiera) en la toma de decisiones, y a la adecuación farmacoterapéutica como intervenciones elementales para mejorar la adherencia. Es por ello necesario asegurar un adecuado conocimiento y habilidades de los profesionales sanitarios implicados en técnicas de comunicación y entrevista motivacional así como destreza suficiente en el ámbito de la prescripción centrada en el paciente.

La heterogeneidad de los equipos y estructuras de salud de los distintos territorios no deben ser impedimento en la escalabilidad del modelo PCP a los diferentes entornos siempre que se incorporen los elementos claves del modelo. Estos elementos son a nuestro juicio la valoración multidimensional de la adherencia, su abordaje interdisciplinar, la adecuación de la prescripción y, finalmente, su aproximación centrada en la persona y por tanto sensible a las preferencias del paciente. Por otro lado, y con el objetivo de garantizar la sostenibilidad de la aplicación del modelo PCP, es necesario

introducir criterios de priorización de pacientes, pudiendo aportar valor a la utilización de nuevas tecnologías.

Es momento, por tanto, de innovar y dar un paso hacia adelante respecto a la mejora de la adherencia en poblaciones frágiles como son los pacientes con multimorbilidad. Partimos de una evidencia incierta, pero disponemos de un amplio abanico de directrices razonables que deben servirnos de guía a la hora de alcanzar con éxito nuestro objetivo. El presente trabajo pretende sentar las bases de un modelo de cambio respecto al abordaje de la adherencia en el paciente con multimorbilidad.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Grupo INTEGRA-PCP (Carles Codina Jané, Joan Espauella Panicot, Daniel Sevilla Sánchez, Núria Molist Brunet, Javier González Bueno, Núria Solà Bonada, Jordi Amblàs Novellas), Bernardo Santos Ramos.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Cuestionario de Adherencia a la Recogida y Administración de la Medicación (ARMS-e). A propósito de un caso.

Responda a las preguntas con una de las siguientes respuestas: nunca, algunas veces, casi siempre o siempre.

Preguntas	Respuestas Manuella	Posibles determinantes de no adherencia			
		Elevada complejidad terapéutica	Efectos adversos relacionados con la medicación	Inadecuado conocimiento y/o creencias sobre farmacoterapia	Aspectos socio-económicos
1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas? ^a	Algunas veces				
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas? ^a	Algunas veces				
3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado? ^b	Algunas veces				
4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas? ^b	Nunca				
5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico? ^a	Nunca				
6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor? ^a	Nunca				
7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal? ^a	Siempre				
8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido? ^a	Algunas veces				
9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)? ^a	Nunca				
10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día? ^a	Algunas veces				
11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia porque cuestan demasiado dinero? ^b	Nunca				
12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben? ^b	Casi siempre				

^aÍtems relacionados con la administración de la medicación. ^bÍtems relacionados con la recogida de la medicación.

Figura 4. Cuestionario ARMS-e y factores determinantes de no adherencia. A propósito de un caso.

Bibliografía

- Ambiàs-Novellas J, Espauella-Panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. The challenge of clinical complexity in the 21st century: Could frailty indexes be the answer? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(3):159-66. DOI: 10.1016/j.regg.2016.07.005
- Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Patient compliance with antihypertensive regimens. *Patient Couns Health Educ.* 1978;1(1):18-21.
- Ibarra Barraeta O, Morillo Verdugo R, Rudi Sola N, Ventura Cerdá JM, Navarro Aznárez H. Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la Adherencia" del 2013. *Farm Hosp.* 2015;39(3):109-13. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8554
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action [monografía en internet]. Geneva: WHO; 2003 [citado 13/12/2017]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
- World Health Organization. World report on ageing and health [monografía en internet]. Geneva: WHO; 2015 [citado 13/12/2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf
- Giardini A, Martin MT, Cahir C, Lehane E, Menditto E, Strano M, *et al.* Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(3):371-81. DOI: 10.1007/s40520-015-0435-z
- Pednekar P, Malmenas M, Ágh T, Bennett B, Peterson A. Measuring Multiple Medication Adherence-Which Measure When? [monografía en internet]. *Value & Outcomes Spotlight;* 2017 [citado 13/12/2017]. Disponible en: https://www.ispor.org/sigs/Measuring_Multiple_Medication_Adherence_Which_Measure_When.pdf
- Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marín Gil R, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, *et al.* Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med.* 2012;23(6):506-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.007
- González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2017;49(8):459-64. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.11.008
- Allemann SS, Nieuwlaar R, van den Bemt BJ, Hersberger KE, Arnet I. Matching adherence interventions to patient determinants using the Theoretical Domains Framework. *Front Pharmacol.* 2016;7:429. DOI: 10.3389/fphar.2016.00429
- Nieuwlaar R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, *et al.* Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
- González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. *Aten Primaria.* 2016;48(2):121-30. DOI: 10.1016/j.aprim.2015.02.012
- Marengoni A, Monaco A, Costa E, Cherubini A, Prados-Torres A, Muth C, *et al.* Strategies to improve medication adherence in older persons: consensus statement from the Senior Italia Federazioni Advisory Board. *Drugs Aging.* 2016;33(9):629-37. DOI: 10.1007/s40266-016-0387-9
- Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-based interventions to improve medication adherence in older adults prescribed polypharmacy: A systematic review. *Drugs Aging.* 2017;34(2):97-113. DOI: 10.1007/s40266-016-0426-6
- Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J, Zullig LL, Mendys P, Safford M, *et al.* Recommendations for providers on person-centered approaches to assess and improve medication adherence. *J Gen Intern Med.* 2017;32(1):93-100. DOI: 10.1007/s11606-016-3851-7
- González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Ollero-Baturone M, Santos-Ramos B. Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm.* Published online first: 27 September 2017. DOI: 10.1136/ejpharm-2017-001240
- Espauella-Panicot J, Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, Ambiàs-Novellas J, Solà-Bonada N, *et al.* Modelo de prescripción centrado en la persona para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica en los pacientes con multimorbilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(5):278-81. DOI: 10.1016/j.regg.2017.03.002
- McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB, Phansalkar S, Leong A, Fagan MB, *et al.* Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. *Patient Educ Couns.* 2015;98(1):102-10. DOI: 10.1016/j.pec.2014.09.015
- Galván-Banqueri M, Alfaro-Lara ER, Rincón-Gómez M, Rivas-Covas PC, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD. Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in polypathological patients. *Farm Hosp.* 2014;38(5):405-10.
- Molist-Brunet N, Espauella-Panicot J, Sevilla-Sánchez D, Ambiàs-Novellas J, Codina-Jané C, Altimiras-Roset J, *et al.* A patient-centered prescription model assessing the appropriateness of chronic drug therapy in older patients at the end of life. *Eur Geriatr Med.* 2015;6(6):565-9. DOI: 10.7399/fh.2014.38.5.7504
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74. DOI: 10.1186/s12916-015-0322-7
- George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother.* 2004;38(9):1369-76. DOI: 10.1345/aph.1D479
- Sáez de la Fuente J, Such Díaz A, Cañamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-García E, Esteban C, *et al.* Cross-cultural adaptation and validation of the Medication Regimen Complexity Index adapted to Spanish. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):918-25. DOI: 10.1177/1060028016656385
- Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, *et al.* Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: A systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):747-53. DOI: 10.1111/jgs.14682
- Wimmer BC, Bell JS, Fastborn J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother.* 2016;50(4):89-95. DOI: 10.1177/1060028015621071
- Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(4):223-9. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2012.06.002
- Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:55-61. DOI: 10.1016/j.archger.2016.09.003
- Toscano-Guzmán MD, Galván-Banqueri M, Otero MJ, Alfaro-Lara ER, Casajus-Lagranja P, Santos-Ramos B. Development of a trigger tool to identify adverse drug events in elderly patients with multimorbidity. *J Patient Saf.* Published online first: 14 June 2017. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000389.
- Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in polypathological patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;62:1-8. DOI: 10.1016/j.archger.2015.10.002

How to cite this article:

- González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. Farm Hosp. 2018;42(3):128-134.



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition english/spanish

Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity

Modelo de Prescripción Centrado en la Persona para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad

Javier González-Bueno¹, Elena Calvo-Cidoncha², Daniel Sevilla-Sánchez¹, Núria Molist-Brunet³, Joan Espauella-Panicot³, Carles Codina-Jané^{1,2}

¹Servicio de Farmacia, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona. España. ³Servicio de Geriátria, Consorci Hospitalari de Vic, Hospital de la Santa Creu, Vic, Barcelona. España.

Author of correspondence

Javier González-Bueno
Servicio de Farmacia, Consorci Hospitalari de Vic. Carrer de Francesc Pla el Vigatà 1, 08500 Vic, Barcelona. España.

Correo electrónico:
javigbueno@gmail.com

Recibido el 29 de diciembre de 2017;
aceptado el 27 de febrero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10961

Abstract

To date, interventions to improve medication adherence in patients with multimorbidity have shown modest and inconsistent efficacy among available studies. Thereby, we should define new approaches aimed at improving medication adherence tailored to effective prescribing, with a multidisciplinary approach and patient-centered.

In this regard, the Patient-Centered Prescription Model has shown its usefulness on improving appropriateness of drug treatments in patients with clinical complexity. For that, this strategy addresses the following four steps: 1) Patient-Centered assessment; 2) Diagnosis-Centered assessment; 3) Medication-Centered assessment; and 4) Therapeutic Plan.

We propose through a clinical case an adaptation of the Patient-Centered Prescription Model to enhance both appropriateness and medication adherence in patients with multimorbidity. To this end, we have included on its first step the Spanish version of a cross-culturally adapted scale for the multidimensional assessment of medication adherence. Furthermore, we suggest a set of interventions to be applied in the three remaining steps of the model. These interventions were firstly identified by an overview of systematic reviews and then selected by a panel of experts based on Delphi methodology.

All of these elements have been considered appropriate in patients with multimorbidity according to three criteria: strength of their supporting evidence, usefulness in the target population and feasibility of implementation in clinical practice.

The proposed approach intends to lay the foundations for an innovative way in tackling medication adherence in patients with multimorbidity.

Resumen

Según los estudios disponibles, la eficacia de las intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes con multimorbilidad es limitada e inconsistente; por ello, debemos definir nuevos modelos de intervención que incorporen como elementos clave la atención centrada en la persona, el abordaje interdisciplinar y la orientación a la mejora de la adecuación terapéutica.

En este sentido, el Modelo de Prescripción Centrado en la Persona ha demostrado su capacidad para adecuar la prescripción a las necesidades de pacientes con complejidad clínica. Para ello, incorpora cuatro etapas consecutivas: 1) valoración centrada en el paciente; 2) valoración centrada en el diagnóstico; 3) valoración centrada en el fármaco, y 4) propuesta de plan terapéutico.

Proponemos, a través de un caso práctico, una adaptación del Modelo de Prescripción Centrado en la Persona como estrategia para mejorar la adherencia terapéutica. Para ello, en la primera etapa del modelo hemos incorporado una herramienta para la valoración multidimensional de la adherencia adaptada transculturalmente al español. Posteriormente, proponemos un conjunto de intervenciones a aplicar en las tres etapas restantes del modelo. Dichas intervenciones han sido identificadas en un resumen de revisiones sistemáticas y posteriormente seleccionadas mediante la metodología Delphi.

Todos estos elementos han sido considerados adecuados en pacientes con multimorbilidad por la solidez de su evidencia, su utilidad potencial en la población diana y la factibilidad de su aplicación en la práctica clínica.

La aproximación propuesta pretende sentar las bases de un modelo de cambio respecto al abordaje de la adherencia en el paciente con multimorbilidad.

KEYWORDS

Medication adherence; Inappropriate prescribing; Multimorbidity; Polypharmacy; Patient-centered care.

PALABRAS CLAVE

Adherencia terapéutica; Prescripción inadecuada; Multimorbilidad; Polifarmacia; Atención centrada en el paciente.



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.

Manuela is an 85-year-old woman, a widow with moderate level of disability for activities of daily living (Barthel Index: 55/100; Katz Index: F). At the same time, she presents severe disability for instrumental activities of daily living (Lawton-Brody Index: 2), retaining higher capabilities in terms of housework and telephone use. At the latest visit with her general practitioner, no cognitive decline was observed (*Short Portable Mental Status Questionnaire*: 2 errors). At social level, she has support by her daughter as informal caregiver; she lives next door to her mother so she helps her everyday with those activities that Manuela cannot conduct by herself.

Manuela is currently hospitalized due to a new heart failure decompensation. This clinical situation became worse after an acute exacerbation in her chronic renal disease, as well as by a hospital-acquired pneumonia. These health problems represent only one part of the syndromes and risk factors that Manuela has been collecting throughout her life, which overall determine major frailty¹ and use of healthcare resources.

As a consequence of the set of chronic conditions suffered by our patient, Manuela requires a highly complex drug therapy, as a result of multiple medications prescriptions, each of them with their own dosing regimen and administration instructions. When assessing her medication adherence, different causes for non-adherence were identified, associated both with medication administration and refilling.

Adherence in patients with multimorbidity. Where do we come from and where should we go to?

Manuela represents the typical profile of patient with multimorbidity, frequently seen in our daily clinical practice. Managing her highly complex drug therapy represents a challenge not only for healthcare professionals, but also for the patient, due to its potential to lead to non-adherence situations.

Approximately 50% of chronic patients present lack of adherence to prescribed treatments. This figure was originally described by Sackett *et al.*² almost four decades ago, and has remained the same until now³. This fact reflects the difficulty faced by health systems, professionals and patients to find an approach that will address the adherence problem effectively. Lack of adherence has been associated with a worse disease control, a reduction in life quality and survival, as well as with an increase in healthcare expense⁴. Therefore, it seems reasonable to classify lack of adherence as a real health problem. Its approach must be a priority for all agents involved.

Given the limited efficacy of efforts conducted so far in order to improve medication adherence in chronic patients, it is necessary to adopt a new approach. Its implementation should be prioritized to patients with multimorbidity, due to their clinical frailty, healthcare expenditure and higher disability and death⁵. This approach must look for an improvement in adherence not as a goal in itself, but as the means to obtain the best health outcomes in each patient.

The first stage to be considered in this process must be the selection of a valid tool for the evaluation of medication adherence in patients with multimorbidity. This tool must allow us to identify the barriers in each patient, and the extent to which they contribute to their overall adherence profile.

We have multiple methods available to assess medication adherence in elderly patients. According to the positioning document published by the *European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing*, there is no a gold standard to determine medication adherence in this type of patients⁶. Self-reported questionnaires stand out for their higher applicability and efficiency compared with other methods such as pill count or electronic monitoring devices. Moreover, questionnaires are the method for measuring medication adherence most frequently described in studies conducted in polymedicated patients⁷, and they represent a useful tool for screening patients with a potential risk of non-adherence, as well as for identifying the reasons for non-adherence.

In this sense, and after a systematic review targeted to identify tools for assessing medication adherence in patients with multiple chronic conditions, a panel of experts selected the "Adherence to Refills and Medication Scale (ARMS)" questionnaire as the most appropriate method for assessing adherence⁸. The ARMS questionnaire was selected based on the strength of its supporting evidence, potential usefulness in the target

population, and its feasibility of implementation in clinical practice. Originally validated in low literacy patients with chronic disease, it has been subsequently translated and adapted into Spanish for its use in patients with multiple chronic conditions⁹. The ARMS questionnaire includes 12 items, eight of them targeted to evaluate the process of medication administration, and the other four targeted to evaluate filling or refilling of prescriptions. Each item is structured for response on a Likert scale with responses of "none", "some", "most" or "all" of the time, which are given values from 1 to 4. Lower overall scores indicate higher adherence. This structure ensures a multidimensional approach to medication adherence, allowing subsequent individualized interventions on the basis of the barriers detected in each patient¹⁰.

However, no method is considered sufficiently reliable and accurate to be used in isolation, and it is recommended to combine different methods⁶. Therefore, we must consider using an additional tool, such as pharmacy records. In any case, and for this specific population, their use will depend closely on their availability within health information systems.

The evidence available shows that the efficacy of the interventions to improve medication adherence is inconsistent among different studies; an improvement in adherence or health outcomes is observed in less than half of them^{11,12}. Among the reasons that could explain their lack of success, we could highlight the lack of individualization and adaptation to the specific barriers in this group of patients. At the same time, unidisciplinary interventions focus on a single step of the medication use process, is an excessively partial view of the lack of adherence issue¹⁰. Likewise, the studies available present a high risk of bias, and are primarily focused on patients with single chronic conditions, thus leaving out frailty patients^{11,12}.

For all this, once an appropriated tool or tool combination has been selected for the assessment of medication adherence in patients with multimorbidity, we must define new intervention models. They should be characterized by an interdisciplinary approach and supported by a solid patient-centered theoretical framework which considers the personalization of the care plan to the characteristics, values and preferences of each patient^{3,15}.

To select the best interventions to improve adherence in older individuals, Marengoni *et al.*¹³ led a panel of experts through modified RAND appropriateness methodology. Seven key interventions were identified: i) Comprehensive Geriatric Assessment (in combination with tools specifically designed to measure medication adherence), with the aim to assess the iatrogenic risk of the patient and reach an effective prescribing; ii) patient (and caregiver) education to improve patient empowerment; iii) optimization of treatment (reducing inappropriate prescribing and, when achievable, reducing polypharmacy); iv) use of adherence aids; v) physician and other healthcare professionals' education on drug therapy and communication skills; vi) comprehensive adherence assessment, and vii) facilitating access to medicine by better integration of healthcare services, including community pharmacists and primary care physicians.

At the same time, the objective of the EdeMAPP Project (Strategy for Improvement of Medication adherence in Patients with Multimorbidity) was also to select appropriate interventions aimed at improving adherence in this population¹⁶. Based on an overview of systematic reviews and a modified Delphi methodology, it was identified the need to integrate within one single model of intervention, and according to the characteristics of each patient, the following actions: i) strategies to reduce medication regimen complexity through a simplify dosing schedule and/or deprescribing; ii) delivery personalized dosage systems; iii) strategies to promote communication between the healthcare professional and the patient; and iv) educational interventions for patients and/or primary caregivers regarding their primary condition, relevance of treatment, and medication adherence.

At this point, it is necessary to have a model for addressing patients with multimorbidity, which combines previous interventions with an interdisciplinary and patient-centered approach, therefore sensitive to patient preferences. In this sense, the Patient-centered Prescription (PCP) Model could be an ideal setting. It is characterized by a medication review that allows to adapt the drug therapy of patients with clinical complexity along three consecutive stages (patient-centered, diagnosis-centered, and drug-centered assessment) which lead to a final stage consisting in the proposal of a comprehensive treatment plan, previously agreed upon by consensus

with the patient and/or caregiver (figure 1)⁷. This approach would be consistent with the theory by McMullen *et al.*¹⁸, which indicates effective prescribing must be one of the cornerstones of any intervention for adherence improvement. At the same time, this claim becomes particularly important in patients with multimorbidity, given the well-known relationship between comorbidity, polypharmacy and medication inappropriateness⁹.

The interdisciplinary approach of the PCP Model, as a result of the collaboration of hospital pharmacists and geriatricians, among other healthcare professionals, has demonstrated a high performance in the improvement of medication appropriateness in frailty patients, both those admitted in an acute geriatric unit or in a residential and intermediate care center²⁰. Therefore, it is a model feasible to apply and sufficiently versatile to be targeted as a multidimensional strategy for improving medication adherence in patients with multimorbidity.

Figure 2 outlines the approach proposed to enhance medication adherence according to the PCP Model. This approach integrates within the four PCP Model stages those interventions that have been previously identified as adequate to improve medication adherence in patients with multimorbidity. Based on a multidimensional evaluation of medication adherence oriented to patient-centered assessment, it intends to improve patient adherence through an adaptation of drug therapy to their preferences and life expectancy. At the same time, during the educational and motivational interview, this approach attaches importance to the shared decision-process between patients, caregivers (if any) and healthcare professionals.

Application of the PCP Model to enhance medication adherence: a case report

Figure 3 describes the application of the PCP Model to improve the medication adherence of our patient Manuela, which is explained as follows.

According to the proposed strategy, the first stage in the application of the PCP Model is an initial evaluation of the medication adherence (figure 4). In said interview, Manuela described occasional forgetfulness associated both with medication refilling and administration. In the latter case, problems were mainly related with medication regimen complexity. Likewise, the patient confirms the non implementation and discontinuation of some of her drugs due to lack of tolerance. She also reveals an irregular persistence because of wrong administration of some drugs depending on symptomatic burden. All this underlines, lack of medication adherence during treatment initiation and implementation²¹.

Based on previous assessment, as shown in Figure 4, it is possible to associate lack of medication adherence with different barriers or drivers. They must be taken into account when selecting the interventions for improving medication adherence. There are multiple factors determining

medication adherence, both modifiable and non-modifiable¹⁰. However, in order to give a more intuitive approach, we could differentiate three main categories of factors that could be potentially prevented or modified through the application of the PCP Model: high complexity treatment, drugs-related adverse events, or inadequate knowledge and/or beliefs about drug therapy.

Medication complexity not only considers the concurrent use of multiple medications, but also dosage form, dosing frequency and additional administration instructions. All these factors can provide a significant increase in medication complexity, which is particularly relevant in geriatric patients, due to their higher frailty and frequent exposure to a high level of polypharmacy²². Medication complexity, measured through the Medication Regimen Complexity Index (MRCI)^{23,24}, has been associated with low medication adherence²⁵, a higher number of hospital admissions²⁴ and even with higher mortality²⁶.

There is no consensus regarding the threshold value for considering medication regimen complexity as clinically relevant. In a cohort of hospitalized patients admitted to an acute geriatric unit²⁷, lower medication adherence was associated with MRCI values > 33 after hospital discharge. In the specific case of Manuela, her MRCI value would be > 50. This circumstance, associated with forgetfulness when taking her medication, requires an approach to drug therapy appropriateness emphasizing strategies for reducing medication regimen complexity.

The application of the PCP Model in our patient would entail a significant reduction in medication complexity, mainly due to deprescribing strategies (diagnosis-centered assessment), and to a lower extent to dosing regimen simplification (drug-centered assessment). In this way, a reduction > 10 points according to the MRCI would be achieved. This reduction is clinically relevant according to the study by Wimmer *et al.*²⁶, where 10-unit increases in medication regimen complexity were associated with higher mortality [HR 1.12 (CI 95% 1.01 to 1.25)].

On the other hand, the experience of drug-related adverse effects shown in the multidimensional assessment of medication adherence is clearly a factor determining inadequate medication persistence. The application of the PCP Model through drug-centered assessment allows the identification and switching of high-risk medication for patients with multimorbidity. In this sense, it is very helpful to have different tools based on explicit criteria for the identification of inappropriate prescribing²⁸. Likewise, we highlight the potential usefulness of a trigger tool to identify adverse drug events in elderly patients with multimorbidity²⁹. Among their strengths, we highlight its applicability in our setting, as well as its design through modified Delphi methodology. At the same time, it is important to assess, and if needed, to reduce the anticholinergic burden of pharmacotherapy. Although no clear relationship has been established to date between high anticholinergic burden and lack of medication adherence³⁰, its association with functional and cognitive decline would justify the reduction

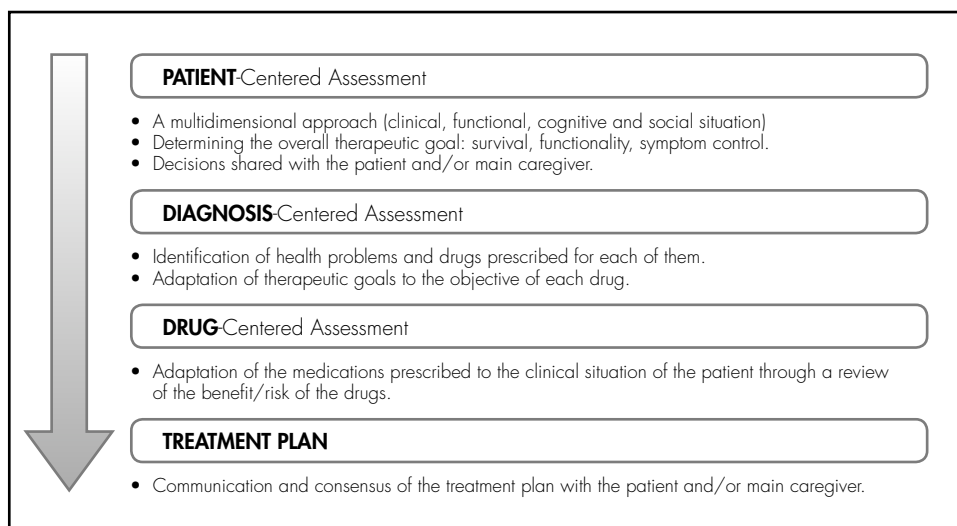


Figure 1. Patient-centered Prescription Model.

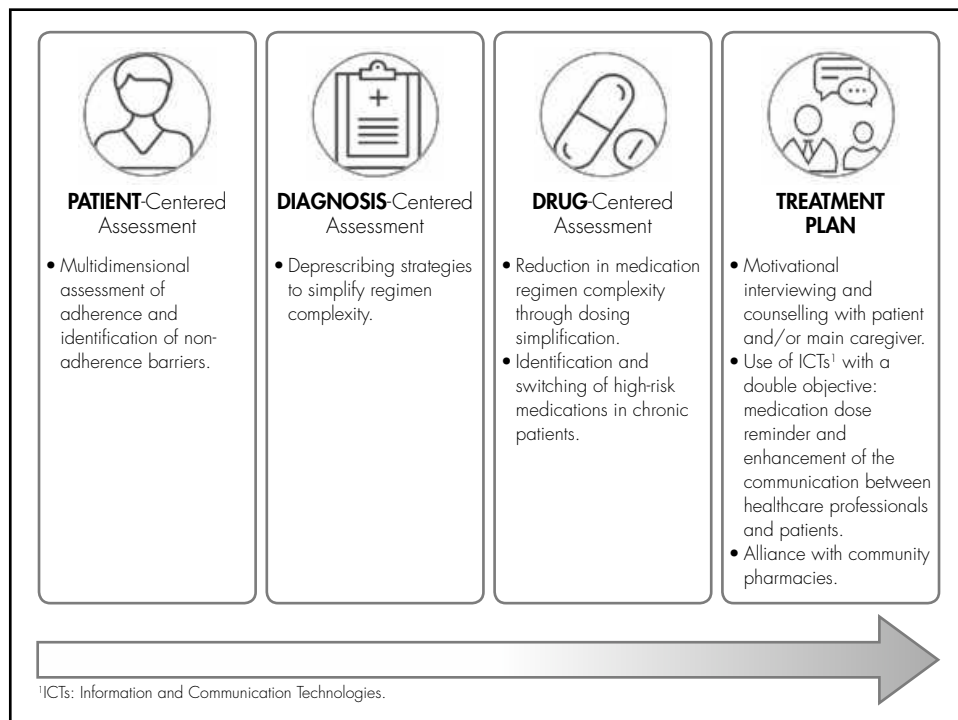


Figure 2. Adaptation of the Patient-centered Prescription Model for enhance medication adherence.

of anticholinergic burden as an intervention to improve both appropriate prescribing and medication adherence.

Finally, a third barrier for inappropriate adherence that can be identified in our patient through the use of the ARMS-e scale is an inadequate knowledge and/or patient beliefs about their pharmacotherapy. The application of the PCP Model includes in its last stage (treatment plan) a motivational interviewing and counselling with the patient and/or main caregiver/s, if any. Said meeting must have a triple objective: i) motivational, reinforcing the importance of medication adherence in order to achieve the desired therapeutic objective; ii) counselling, informing the patient about those aspects necessary for an adequate use of pharmacotherapy; and iii) based on shared decision making, taking into account patient and caregivers preferences¹⁵.

This final stage of the PCP Model provides the opportunity to continue tailoring the intervention to the patient, through prescribing appropriate tools to help managing pharmacotherapy, based on their clinical and social context. The fact that our patient presents moderate level of disability and high regimen complexity requires considering different interventions including personalized dosage systems (PDS)¹².

A strategic alliance between hospital and community pharmacies has become an increasingly relevant aspect in this last stage of the PCP Model. Going deeper into the importance of the later agent as a health service provider, we must define referral circuits from the hospital setting for those patients that could benefit from medication refilling through PDS and/or motivational interviewing and counselling. These interventions would be delivered according to the medication adherence assessment performed on the first stage of the PCP Model.

Likewise, the use of certain information and communication technologies (ICTs) could be useful to us, with a double objective: i) medication reminder; and ii) promoting communication between the healthcare professional and the patient. However, there is no clear consensus about the feasibility of their use in patients with multimorbidity. Nevertheless, we must not rule out targeting ICTs to patient caregivers, given their frequent prominence in drug therapy management of frailty patients.

In any case, it is important to highlight that after a multidimensional assessment of medication adherence, the interventions to be conducted must not only target those problems identified (reactive interventions), but it is also necessary to prevent potential medication adherence problems, through the

implementation of preventive interventions addressing modifiable barriers to adherence.

Looking into the future: From theory to practice

Interventions to improve medication adherence in patients with multimorbidity have shown limited and inconsistent efficacy among those studies available. Therefore, we should define new intervention models with patient-centered care, interdisciplinary approach and effective prescribing as key elements.

The previously described case represents a theoretical approach for a complex reality that shown every day in our clinical activity. When faced with these situations, we will usually act in an intuitive way. However, in order to optimize our interventions, we must apply action patterns foreseen to be effective and efficient. In this sense, the PCP Model represents an innovative strategy, conceptually accurate and, most of all, with a feasible application. In any case, the proposed PCP Model must be adequately validated as a tool for improving medication adherence in patients with multimorbidity. While we have this information, its presentation through a case report allows us to assess its applicability. Regarding its necessary validation, some questions arise, such as the adequate method to monitor change patterns in medication adherence or if, on the contrary, we should leave behind the measurement of a subrogate variable for the benefit of a patient reported outcome.

Likewise, patients with multimorbidity are characterized by a dynamic and variable evolution, requiring continuous monitoring. Therefore, an approach based on specific interventions won't be enough, and it will be require integrating and establishing alliances with other healthcare agents in every territory. In this context, the involvement of the community pharmacy as a provider of health services will be required; offering personalized dosage systems and follow-up and monitoring of medication adherence. On the other hand, we must not forget the increasing demand of health services at different levels of care of patients with multimorbidity. All this justifies driving the PCP Model through regional health system strategies, where different healthcare providers and agents will act in a coordinate and consistent manner in terms of addressing medication adherence.

For decision making process, the PCP Model attach particular importance to patient and caregiver (if any) counselling, motivation and involvement. It also considers that appropriate prescribing is an essential intervention for me-

dication adherence improvement. For this reason, it is necessary to ensure that those healthcare professionals involved will have adequate knowledge and skills regarding motivational interviewing and counselling, as well as sufficient ability in the setting of patient-centered prescribing.

The heterogeneity of healthcare teams and structures in different territories must not be a barrier for escalating the PCP Model to different settings, as long as the key elements of the model are incorporated. We consider that these elements are: the multidimensional assessment of medication adherence, its interdisciplinary approach, effective prescribing and, finally, a patient-centered care, therefore sensitive to patient preferences. On the other hand, and in order to ensure the sustainability of the PCP Model, it is necessary to introduce patient prioritization criteria; the use of new technologies could be valuable to this aim.

It is time, therefore, to innovate and take one step forward regarding medication adherence improvement in frailty patients, such as patients with multimorbidity. We are based on uncertain evidence, but we have a wide

range of reasonable guidelines that must be useful as orientation at the time of reaching our objective successfully. This study intends to become the basis for a model of change for addressing medication adherence in patients with multimorbidity.

Funding

No funding.

Acknowledgements

INTEGRA-PCP Group (Carles Codina Jané, Joan Espauella Panicot, Daniel Sevilla Sánchez, Núria Molist Brunet, Javier González Bueno, Núria Solà Bonada, Jordi Amblàs Novellas), Bernardo Santos Ramos.

Conflict of interests

No conflict of interest.

		Application of the PCP model for enhancing medication adherence. A case report		
Conditions at baseline	Drug therapy at baseline	PATIENT-centered Assessment Treatment objective: Maintaining functionality	DIAGNOSIS & DRUG-centered Assessment a. Deprescribing strategies b. Switching of high-risk medications c. Dosing simplification	TREATMENT PLAN
Hypertension	Amlodipine 5mg/12 hs. Doxazosin 4mg/12hs Hydrochlorothiazide 25mg/24hs.	Non-adherence barriers identified through the ARMS questionnaire (see details in Figure 4): High medication regimen complexity. Medication-related Adverse events. Inadequate knowledge and/or beliefs about drug therapy.	Lower limb oedema: HTN 130/80 mmHg Manidipine 10mg/24 hs. ^{a,b,c} Doxazosin 8mg/24 hs. ^c GFR 22ml/min: Urate 8.0 mg/dl Discontinue Hydrochlorothiazide 25mg/24 hs. ^{a,b}	Hospital setting: Motivational interviewing and counselling with patient and main caregiver + drug treatment plan provided at discharge. Prescription of a Personalized Dosage System. Community pharmacy: Educational reinforcement with patient and main caregiver Medication dispensing through Personalized Dosage System.
Coronary Heart Disease	ASA 100mg/24hs. Bisoprolol 5mg/24 hs. Isosorbide mononitrate 50mg/12 hs. Ranolazine 375mg/12 hs. Atorvastatin 40mg/24 hs.		Controversial efficacy: Barthel 55/100 Discontinue Ranolazine 375mg/12 hs. ^a CL 138 mg/dl; HDL 40mg/dl; LDL 50mg/dl Simvastatin 40mg/24 hs. ^a	
Congestive Heart Failure	Atenolol 50mg/12 hs. Furosemide 40mg/8 hs.		No changes.	
Diabetes Mellitus II	Repaglinide 0.5mg/12 hs.		HbA1c 6.5%; Glycemia: 86-140-130 Discontinue Repaglinide 0.5mg/12 hs. ^{a,b}	
Hyperuricemia (asymptomatic)	Allopurinol 100mg/24 hs.		Urate 8.0 mg/dl Discontinue hydrochlorothiazide Discontinue Allopurinol 100mg/24 hs. ^a	
Chronic Renal Impairment	No specific treatment.		No changes.	
Peptic Ulcer	Omeprazole 20mg/24 hs.		No changes.	
COPD	Ipratropium 40mcg/8 hs.		Tiotropium 5mcg/24 hs. ^c	
Gonarthrosis	Paracetamol 1g/8 hs. Calcium / Vitamin D 600mg/400IU/24 hs.		Primary prevention for osteoporotic fracture Discontinue Calcium / Vitamin D 600mg/400IU/24 hs.	
Insomnia	Lorazepam 1mg/24 hs. + 1 mg/prn.		Lorazepam 1 mg/prn ^{a,b,c}	
MRCI: 52.5			MRCI: 31.5	

ASA: acetylsalicylic acid; CL: total cholesterol; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GFR: glomerular filtration rate; HbA1c: glycosylated hemoglobin; HDL: high density lipoprotein; HTA: hypertension; IU: international units; LDL: low density lipoprotein; MRCI: medication regimen complexity index; prn: *pro re nata*.

Figure 3. Patient-centered Prescription Model for enhance medication adherence: a case report.

Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS). Case Report.

Answer the following questions with: none, some, most, all.

Questions	Manuela's answers	Potential drivers for non-adherence			
		High medication regimen complexity	Medication-related adverse events	Inadequate knowledge and/or beliefs about drug therapy	Socioeconomic aspects
1. How often do you forget to take your medicine? ^a	Some				
2. How often do you decide not to take your medicine? ^a	Some				
3. How often do you forget to get prescriptions filled? ^b	Some				
4. How often do you run out of medicine? ^b	None				
5. How often do you skip a dose of your medicine before you go to the doctor? ^a	None				
6. How often do you miss taking your medicine when you feel better? ^a	None				
7. How often do you miss taking your medicine when you feel sick? ^a	All				
8. How often do you miss taking your medicine when you are careless? ^a	Some				
9. How often do you change the dose of your medicines to suit your needs (like when you take more or less pills than you are supposed to)? ^a	None				
10. How often do you forget to take your medicine when you are supposed to take it more than once a day? ^a	Some				
11. How often do you put off refilling your medicines because they cost too much money? ^b	None				
12. How often do you plan ahead and refill your medicines before they run out? ^b	Most				

^aItems associated with medication administration; ^b Items associated with medication refill.**Figure 4.** ARMS scale and drivers for non-adherence: a case report.**Bibliography**

- Ambiàs-Novellas J, Espauella-Panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. The challenge of clinical complexity in the 21st century: Could frailty indexes be the answer? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(3):159-66. DOI: 10.1016/j.regg.2016.07.005
- Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Patient compliance with antihypertensive regimens. *Patient Couns Health Educ.* 1978;1(1):18-21.
- Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, Rudi Sola N, Ventura Cerdá JM, Navarro Aznárez H. Adherencia en pacientes en tratamiento crónico: resultados del "Día de la Adherencia" del 2013. *Farm Hosp.* 2015;39(3):109-13. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8554
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action [monografía en internet]. Geneva: WHO; 2003 [citado 13/12/2017]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
- World Health Organization. World report on ageing and health [monografía en internet]. Geneva: WHO; 2015 [citado 13/12/2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf
- Giardini A, Martin MT, Cahir C, Lehane E, Menditto E, Strano M, et al. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(3):371-81. DOI: 10.1007/s40520-015-0435-z
- Pednekar P, Malmenas M, Ágh T, Bennett B, Peterson A. Measuring Multiple Medication Adherence-Which Measure When? [monografía en internet]. *Value & Outcomes Spotlight;* 2017 [citado 13/12/2017]. Disponible en: https://www.ispor.org/sigs/Measuring_Multiple_Medication_Adherence_Which_Measure_When.pdf
- Alfaro Lara ER, Vega Coca MD, Galván Banqueri M, Marín Gil R, Nieto Martín MD, Pérez Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med.* 2012;23(6):506-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.007
- González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2017;49(8):459-64. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.11.008
- Allemann SS, Nieuwlaat R, van den Bemt BJ, Hersberger KE, Arnet I. Matching adherence interventions to patient determinants using the Theoretical Domains Framework. *Front Pharmacol.* 2016;7:429. DOI: 10.3389/fphar.2016.00429
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
- González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. *Aten Primaria.* 2016;48(2):121-30. DOI: 10.1016/j.aprim.2015.02.012
- Marengoni A, Monaco A, Costa E, Cherubini A, Prados-Torres A, Muth C, et al. Strategies to improve medication adherence in older persons: consensus statement from the Senior Italia Federanziani Advisory Board. *Drugs Aging.* 2016;33(9):629-37. DOI: 10.1007/s40266-016-0387-9
- Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-based interventions to improve medication adherence in older adults prescribed polypharmacy: A systematic review. *Drugs Aging.* 2017;34(2):97-113. DOI: 10.1007/s40266-016-0426-6

15. Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J, Zullig LL, Mendys P, Safford M, *et al.* Recommendations for providers on person-centered approaches to assess and improve medication adherence. *J Gen Intern Med.* 2017;32(1):93-100. DOI: 10.1007/s11606-016-3851-7
16. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Ollero-Baturone M, Santos-Ramos B. Selection of interventions aimed at improving medication adherence in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm.* Published online first: 27 September 2017. DOI: 10.1136/ejpharm-2017-001240
17. Espauella-Panicot J, Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, Amblàs-Novellas J, Solà-Bonada N, *et al.* Modelo de prescripción centrado en la persona para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica en los pacientes con multimorbilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(5):278-81. DOI: 10.1016/j.regg.2017.03.002
18. McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB, Phansalkar S, Leong A, Fagan MB, *et al.* Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. *Patient Educ Couns.* 2015;98(1):102-10. DOI: 10.1016/j.pec.2014.09.015
19. Galván-Banqueri M, Alfaro-Lara ER, Rincón-Gómez M, Rivas-Covas PC, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD. Factors related with the appropriateness of pharmacological treatment in polypathological patients. *Farm Hosp.* 2014;38(5):405-10.
20. Molist-Brunet N, Espauella-Panicot J, Sevilla-Sánchez D, Amblàs-Novellas J, Codina-Jané C, Altimiras-Roset J, *et al.* A patient-centered prescription model assessing the appropriateness of chronic drug therapy in older patients at the end of life. *Eur Geriatr Med.* 2015;6(6):565-9. DOI: 10.7399/gh.2014.38.5.7504
21. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
22. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74. DOI: 10.1186/s12916-015-0322-7
23. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother.* 2004;38(9):1369-76. DOI: 10.1345/aph.1D479
24. Sáez de la Fuente J, Such Díaz A, Cañamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-García E, Esteban C, *et al.* Cross-cultural adaptation and validation of the Medication Regimen Complexity Index adapted to Spanish. *Ann Pharmacoter.* 2016;50(11):918-25. DOI: 10.1177/1060028016656385
25. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, *et al.* Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: A systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):747-53. DOI: 10.1111/jgs.14682
26. Wimmer BC, Bell JS, Fastborn J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother.* 2016;50(4):89-95. DOI: 10.1177/1060028015621071
27. Mansur NJ, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(4):223-9. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2012.06.002.
28. Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:55-61. DOI: 10.1016/j.archger.2016.09.003
29. Toscano-Guzmán MD, Galván-Banqueri M, Otero MJ, Alfaro-Lara ER, Casajus-Lagranja P, Santos-Ramos B. Development of a trigger tool to identify adverse drug events in elderly patients with multimorbidity. *J Patient Saf.* Published online first: 14 June 2017. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000389.
30. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in polypathological patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;62:1-8. DOI: 10.1016/j.archger.2015.10.002

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

• Caballero-Requejo C, Monteagudo-González L, Urbieta-Sanz E. Reacción anafiláctica por certolizumab en una mujer joven con artritis reumatoide. Farm Hosp. 2018;42(3):135-136.



CASO CLÍNICO

Reacción anafiláctica por certolizumab en una mujer joven con artritis reumatoide**Anaphylactic reaction by certolizumab in young woman with rheumatoid arthritis**

Carmen Caballero-Requejo¹, Laura Monteagudo-González², Elena Urbieta-Sanz¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. España. ²Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. España.

Autor para correspondencia

Carmen Caballero Requejo.
Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.
Avd. Intendente Jorge Palacios, 1, 30003, Murcia. España.

Correo electrónico:
carmencaballero.requejo@gmail.com

• Recibido el 9 de octubre de 2017;
• aceptado el 25 de noviembre de 2017.

• DOI: 10.7399/fh.10914

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune. En España afecta al 0,5% de la población adulta con una relación mujer/varón de 4:1, con una prevalencia similar a la de otros países¹. En ausencia de tratamiento, el curso de la enfermedad es progresivo, conduciendo a un daño articular irreversible, por lo que el manejo de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir el deterioro funcional de los pacientes².

El tratamiento de la AR se basa en antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides orales a dosis bajas, y los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Estos últimos pueden ser sintéticos (metotrexato, leflunomida, etc.) o biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, tocilizumab, etc.). El algoritmo terapéutico de la AR recomienda iniciar tratamiento con metotrexato si no existe contraindicación/intolerancia, en monoterapia o combinado con otros FAME sintéticos y/o glucocorticoides orales. Se valorará el cambio a otro FAME sintético en caso de no alcanzar objetivos terapéuticos, o a un FAME biológico si existen factores de mal pronóstico³.

En concreto, dentro de los FAME biológicos, el certolizumab pegol es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), indicado en el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuya dosis recomendada es de 400 mg (2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una en un día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada dos semanas⁴.

Descripción del caso

Se presenta el caso de una mujer de 36 años, sin alergias medicamentosas, con antecedentes personales de hipertiroidismo subclínico autoinmu-

ne, trombocitopenia y artritis reumatoide de reciente diagnóstico. Debido al deseo de gestación de la paciente, se decide tratamiento con glucocorticoides orales y un FAME no teratógeno, iniciando sulfasalazina (categoría B de la FDA) a dosis ascendentes (hasta 3 g). Tras intolerancia digestiva y falta de respuesta al tratamiento (persistencia de actividad clínica DAS28 > 5), y la presencia de factores de mal pronóstico (anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados [ACPA] y factor reumatoide positivos), se plantea inicio con certolizumab pegol (categoría B de la FDA), que atraviesa de forma mínima la barrera placentaria y podría utilizarse los dos primeros trimestres del embarazo⁵.

La paciente acude al Servicio de Urgencias dos horas después de la administración en domicilio de la primera dosis de 400 mg de inducción (dos jeringas precargadas de 200 mg) por prurito generalizado y mareo, con posterior cuadro presincoanal y visión borrosa, objetivándose rash urticariforme generalizado y tensión arterial de 60/40 mmHg, que desciende hasta 43/29 mmHg. En Hemodinámica se administran 0,5 mg de adrenalina intramuscular, 5 mg de dexclorfeniramina y 100 mg de hidrocortisona intravenosa, que se repiten a los diez minutos por escasa respuesta, junto con 500 ml de suero fisiológico. Tras esto, la paciente recupera la estabilidad hemodinámica y queda en observación. Dos horas más tarde, presenta rebrote de erupción cutánea, sin alteración hemodinámica, por lo que se administra nueva dosis de 5 mg de dexclorfeniramina y 200 mg de hidrocortisona intravenosa. Se decide dejar en observación durante la noche.

Tras 24 horas de observación, manteniendo constantes normales y ausencia de urticaria u otros signos de alarma, se cursa alta a domicilio, con diagnóstico de "reacción anafiláctica a certolizumab". Se prescribe tratamiento con prednisona 30 mg vía oral en pauta descendente y dexclorfeniramina 2 mg vía oral cada ocho horas durante cuatro días.

PALABRAS CLAVE

Certolizumab; Reacción anafiláctica; Artritis reumatoide.

KEYWORDS

Certolizumab; Anaphylactic reaction; Rheumatoid arthritis.



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.

Discusión

Antes de iniciar un tratamiento con fármacos anti-TNF α es preciso valorar una serie de criterios clínicos que incluyen la consideración de sus aspectos de seguridad más relevantes y frecuentes. Los efectos adversos potenciales más importantes son las infecciones, incluyendo la tuberculosis, así como enfermedades linfoproliferativas, neoplasias y enfermedades desmielinizantes⁶. Además, los fármacos anti-TNF α de administración subcutánea causan reacciones en el lugar de inyección frecuentes pero leves.

En una revisión Cochrane⁷ que analizó los efectos adversos de los fármacos biológicos usados en AR, el certolizumab pegol se asoció con una probabilidad significativamente mayor de infecciones graves en comparación con etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, golimumab, infliximab y rituximab, pero no de reacciones anafiláticas. En otra revisión sistemática más reciente⁸, se encontró un aumento del riesgo de efectos adversos graves clínicamente significativos en el grupo de certolizumab pegol, aunque no fueron estadísticamente significativos.

Según la información procedente de los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización las reacciones anafiláticas asociadas a certolizumab pegol son poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)⁴. Sin embargo, el caso que planteamos, en nuestra opinión, hace recomendable realizar la inducción en el medio hospitalario o centros de atención primaria.

Tras aplicar el algoritmo de imputabilidad de Naranjo⁹, la reacción adversa fue clasificada como probable. La reacción adversa fue notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández C, Martínez-Prada C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. *Inf Ter Nac Salud*. 2009; 33(4):99-109. [Consultado 11/11/2017]. Disponible en: http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol33_4FarmacosArtritisReu.pdf
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):290-7.
- Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):279-94.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Cimzia® 200 mg sol.inyectable en pluma precargada [online]. [Consultado 18/09/2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/109544005/FichaTecnica_109544005.html
- Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(17):2591-602.
- Medicamentos anti-TNF: Aspectos prácticos en Atención Primaria. Boletín INFAC. 2009;17(3):13-18. [Consultado 19/09/2017]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v17_n3.pdf
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(2):CD008794.
- Ruiz Garcia V, Burls A, Cabello JB, Vela Casasempere P, Bort-Martí S, Bernal JA. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 8;9:CD007649.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Cristóbal-Gutiérrez H, Martínez-Callejo V, García de la Paz AM,
- Gómez-Gómez D, Ochagavía-Sufrategui M, Valero-Domínguez M, et al.
- Fe de errores - Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de
- everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico
- (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan). Farm Hosp. 2018;42(3):137.



FE DE ERRORES

«Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan)»

«Decreased everolimus blood concentration associated with consumption of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract sweets»

Héctor Cristóbal-Gutiérrez¹, Virginia Martínez-Callejo¹, Ana María García de la Paz¹, David Gómez-Gómez¹, María Ochagavía-Sufrategui¹, Marta Valero-Domínguez¹, M.ª de las Mercedes Colorado-Araujo², Elena Vejo-Puente³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España. ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España. ³Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España.

Autor para correspondencia

Héctor Cristóbal-Gutiérrez

Correo electrónico:

h.cristobalgutierrez@gmail.com

· Recibido el 12 de abril de 2018;
· aceptado el 18 de abril de 2018.

· DOI: 10.7399/fh.11039

En el artículo **«Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan) / Decreased everolimus blood concentration associated with consumption of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract sweets»**, de Héctor Cristóbal-Gutiérrez, Virginia Martínez-Callejo, Ana María García de la Paz, David Gómez-Gómez, María Ochagavía-Sufrategui, Marta Valero-Domínguez, M.ª de las Mercedes Colorado-Araujo, Elena Vejo-Puente, publicado en Farm Hosp. 2017;41(4):565-566 se han detectado los siguientes errores:

Página 565:

Texto erróneo: "se observó la presencia de extracto de HSJ ("schwarzer Johannisbeer-Extrakt y schwarzes Johannisbeer-Aroma")"

Texto correcto: "se observó la presencia de extracto de HSJ ("Johannis-kraut-Extrakt")"

Página 565:

Texto erróneo: "(Isla Cassis®)"

Texto correcto: "producto de nombre desconocido"

Páginas 565 y 566:

Texto erróneo: "Caramelos Isla®"

Texto correcto: "caramelos de herbolario"

Página 566

La referencia bibliográfica número 3, como consecuencia de las anteriores modificaciones, queda invalidada.



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.