



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

- 139** **Abordando la complejidad. Atención farmacéutica al paciente crónico complejo**
Juan Francisco Peris Martí, Elia María Fernández Villalba

Originales

- 141** **Impacto de la automatización en la seguridad de la dispensación de medicamentos a centros sociosanitarios**
Idoia Beobide Tellería, Alex Ferro Urriegen, Blanca Miró Isasi, Silvia Martínez Arrechea, María Isabel Genua Goena
- 147** **Adherencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años que sufren reingresos precoces**
Sergio Vicente-Sánchez, Raquel Olmos-Jiménez, Cristina Ramírez-Roig, María José García-Sánchez, Manuel Valderrey-Pulido, Amelia de la Rubia-Nieto
- 152** **Estudio multicéntrico de contaminación por fármacos peligrosos en superficies de áreas de elaboración de Servicios de Farmacia**
Silvia Valero-García, José Luis Poveda-Andrés, Grupo multicéntrico de análisis de contaminación por medicamentos peligrosos en superficies de trabajo de Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles

Originales breves

- 159** **Aproximación al desarrollo de un índice de fragilidad basado en la valoración integral geriátrica en centros sociosanitarios**
Juan Francisco Peris Martí, M.ª Ángeles Parro Martín, Elia Fernández-Villalba, Patricia Bravo José
- 163** **Interacciones potenciales en una cohorte de pacientes VIH positivos de edad avanzada**
Lorena Jiménez-Guerrero, María Núñez-Núñez, Isabel Castañeda-Macías, Santiago Sandoval-Fernández del Castillo

Revisión

- 168** **Revisión sistemática sobre la suplementación profiláctica de L-carnitina en la nutrición parenteral de recién nacidos pretérmino**
Alba Salguero-Olida, Germán Blanco-Sánchez, Almudena Alonso-Ojembarrena

Artículos especiales

- 174** **La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la "medicamentización"**
Ricard Meneu
- 180** **Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares**
Noemí Martínez-López de Castro, María Belén Matilla-Fernández, María Dolores Fraga-Fuentes, Irene Mangués-Bafalluy, Rocío Asensi-Díez, Gerardo Cajaraville-Ordoñana, Grupos GENESIS y GEDEFO y proyecto MAPEX de la SEFH
Otros autores: María Josep Carreras-Soler, Ramón Morillo-Verdugo, Cristina Gastalver-Martín, Ana Lozano-Blázquez, Montserrat Pérez-Encinas

Cartas al director

- 184** **El papel de la evaluación económica en las Comisiones Farmacoterapéuticas de dos hospitales de tercer nivel**
Ainhoa Gómez-Lumbreras, Marta Trapero-Bertran



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/ Serrano n. 40 2º Dcha.
28001 Madrid (España)

Soporte editorial

Grupo Aula Médica S.L.
C/ Gandía, 1 - Local 9-A
28007 Madrid (España)

Contacto principal

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

Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

SVP: 20-12-R-CM

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

Tesorero

D. Javier García Pellicer

Secretaria

Dña. María Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Canarias

D. Fernando Gutiérrez Nicolás

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufategui

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. M. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Ana Ortega Eslava

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

D. Juan Carlos Valenzuela Gámez

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. Garbiñe Lizeaga Cundin

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

Vocal de Residentes

D. Manuel Murillo Izquierdo



Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

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

Subdirectora

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

Comité editorial

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

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

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

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

mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

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

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

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

mmorenoma@santpau.cat

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

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

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

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

Comité científico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jesús Rodríguez Baño
Hospital Virgen del Rocío.
Sevilla
España
jesusrb@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 4.
Julio-Agosto 2018

Editorial

- 139 Abordando la complejidad. Atención farmacéutica al paciente crónico complejo

Juan Francisco Peris Martí, Elia María Fernández Villalba

Originales

- 141 Impacto de la automatización en la seguridad de la dispensación de medicamentos a centros sociosanitarios

Idoia Beobide-Tellería, Álex Ferro-Uriguen, Blanca Miró-Isasi, Silvia Martínez-Arrechea, María Isabel Genua-Goena

- 147 Adherencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años que sufren reingresos precoces

Sergio Vicente-Sánchez, Raquel Olmos-Jiménez, Cristina Ramírez-Roig, María José García-Sánchez, Manuel Valderrey-Pulido, Amelia de la Rubia-Nieto

- 152 Estudio multicéntrico de contaminación por fármacos peligrosos en superficies de áreas de elaboración de Servicios de Farmacia

Silvia Valero-García, José Luis Poveda-Andrés, Grupo multicéntrico de análisis de contaminación por medicamentos peligrosos en superficies de trabajo de Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles

Originales breves

- 159 Aproximación al desarrollo de un índice de fragilidad basado en la valoración integral geriátrica en centros sociosanitarios

Juan Francisco Peris Martí, M.ª Ángeles Parro Martín, Elia Fernández-Villalba, Patricia Bravo José

- 163 Interacciones potenciales en una cohorte de pacientes VIH positivos de edad avanzada

Lorena Jiménez-Guerrero, María Núñez-Núñez, Isabel Castañeda-Macías, Santiago Sandoval-Fernández del Castillo

Revisión

- 168 Revisión sistemática sobre la suplementación profiláctica de L-carnitina en la nutrición parenteral de recién nacidos pretérmino

Alba Salguero-Olid, Germán Blanco-Sánchez, Almudena Alonso-Ojembarrena

Artículos especiales

- 174 La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la "medicamentización"

Ricard Meneu



Sumario *(cont.)*

Volumen 42. Número 4.
Julio-Agosto 2018

180 Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares

Noemí Martínez-López de Castro, María Belén Matilla-Fernández, María Dolores Fraga-Fuentes, Irene Mangués-Bafalluy, Rocio Asensi-Díez, Gerardo Cajaraville-Ordoñana, Grupos GENESIS y GEDEFO y proyecto MAPEX de la SEFH

Otros autores: María Josep Carreras-Soler, Ramón Morillo-Verdugo, Cristina Gastalver-Martín, Ana Lozano-Blázquez, Montserrat Pérez-Encinas

Cartas al director

184 El papel de la evaluación económica en las Comisiones Farmacoterapéuticas de dos hospitales de tercer nivel

Ainhoa Gómez-Lumbreras, Marta Trapero-Bertran



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 42. Number 4.
July-August 2018

Editorial

- 139 Tackle the complexity. Pharmaceutical care to the chronic complex patient 139

Juan Francisco Peris Martí, Elia María Fernández Villalba

Originals

- 141 The impact of automation on the safety of drug dispensing in nursing homes

Idoia Beobide-Tellería, Álex Ferro-Uriguen, Blanca Miró-Isasi, Silvia Martínez-Arrechea, María Isabel Genua-Goena

- 147 Treatment adherence in patients more than 65 years who experience early readmissions

Sergio Vicente-Sánchez, Raquel Olmos-Jiménez, Cristina Ramírez-Roig, María José García-Sánchez, Manuel Valderrey-Pulido, Amelia de la Rubia-Nieto

- 152 Hazardous drugs levels in compounding area surfaces of Hospital Pharmacies Services: multicentric study

Silvia Valero-García, José Luis Poveda-Andrés, Multicenter group for the analysis of hazardous drug contamination in work surfaces at Spanish Hospital Pharmacy Units

Brief originals

- 159 A first approach to the development of a frailty index based on comprehensive geriatric assessment in nursing homes

Juan Francisco Peris Martí, M.ª Ángeles Parro Martín, Elia Fernández-Villalba, Patricia Bravo José

- 163 Potential interactions in a cohort of elderly HIV-positive patients

Lorena Jiménez-Guerrero, María Núñez-Núñez, Isabel Castañeda-Macías, Santiago Sandoval-Fernández del Castillo

Review

- 168 A systematic review about prophylactic L-carnitine administration in parenteral nutrition of extremely preterm infants

Alba Salguero-Olid, Germán Blanco-Sánchez, Almudena Alonso-Ojembarrena

Special articles

- 174 Life medicalization and the recent appearance of "pharmaceuticalization"

Ricard Meneu



Contents *(cont.)*

Volume 42. Number 4.
July-August 2018

180 Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines

Noemí Martínez-López de Castro, María Belén Matilla-Fernández, María Dolores Fraga-Fuentes, Irene Mangués-Bafalluy, Rocío Asensi-Díez, Gerardo Cajaraville-Ordoñana, Grupos GENESIS y GEDEFO y proyecto MAPEX de la SEFH

Other authors: María Josep Carreras-Soler, Ramón Morillo-Verdugo, Cristina Gastalver-Martín, Ana Lozano-Blázquez, Montserrat Pérez-Encinas

Letters to the editor

184 The role of the economic evaluation in the Pharmacotherapeutic Committees of the two hospital of third level

Ainhoa Gómez-Lumbreras, Marta Trapero-Bertran

Cómo citar este artículo:

- Peris Martí JF, Fernández Villalba EM. Abordando la complejidad.
- Atención farmacéutica al paciente crónico complejo.
- Farm Hosp. 2018;42(4):139-140.



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Abordando la complejidad. Atención farmacéutica al paciente crónico complejo

Tackle the complexity. Pharmaceutical care to the chronic complex patient

Juan Francisco Peris Martí, Elia María Fernández Villalba

Servicio de Farmacia, RPMD La Cañada, Valencia. España.

Autor para correspondencia

Juan F. Peris Martí. Servicio de Farmacia, RPMD La Cañada, Valencia. C/561 s/n. 46182 Paterna, Valencia.

Correo electrónico:
 peris_jua@gva.es

Recibido el 18 de mayo de 2018;
 aceptado el 31 de mayo de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11078

La complejidad aparece cuando estamos cerca del paciente, en la toma de decisiones que afectan a su cuidado. Decidir la intensidad terapéutica adecuada, priorizar los problemas de salud, tratar o no tratar, atender sus voluntades y la de sus familiares. Todo esto dentro de un ámbito sobre el que no abundan las certezas pues éstas, derivadas de los ensayos clínicos, se circunscriben a un paciente más sencillo. En esta realidad, el profesional sanitario precisa herramientas que faciliten la toma de decisiones en el cuidado del paciente crónico complejo¹ y es, en este contexto, en el que se sitúa el índice de fragilidad.

Desde la farmacia podemos tomar partido junto al resto de profesionales o no hacerlo, podemos priorizar aspectos técnicos por delante del seguimiento del paciente o de la participación en el establecimiento de su plan de cuidados. Algunas experiencias en el ámbito sociosanitario y en el hospitalario van en este camino. La atención centrada en la persona, como nuevo paradigma de la atención, es algo que tenemos cada vez mejor asimilado y sobre el que trabajamos^{2,3}. No son solo palabras o un dibujo en la diapositiva para seguir haciendo lo mismo. Exige un cambio cultural, estructural y de organización del propio servicio de farmacia: no se trata de integrar al paciente en el proceso clásico de prescripción-validación-dispensación-seguimiento, porque éste, en realidad, es el proceso del medicamento, sino de integrar la farmacia en un proceso mucho más amplio y complejo de valoración integral-plan de cuidados individualizado-seguimiento. Es decir, pasar de un proceso centrado en el medicamento a participar en uno centrado en la persona como verdadero eje sobre el que gire nuestro trabajo. Y por otra razón más sencilla y que quizá se entienda mejor, si centramos el modelo en el proceso clásico (validación) solo participamos de la decisión de tratar, pero no de la de no tratar y, al menos en el caso del paciente crónico o frágil, tan importante es una decisión como la otra.

En este sentido, en el anterior número de esta revista se publicó un artículo que abordaba la mejora de la adherencia farmacoterapéutica partiendo de la valoración centrada en la persona², y en el presente número se publica uno sobre la utilización del índice de fragilidad como herramienta para facilitar un diagnóstico de situación en el ámbito sociosanitario. Son dos muestras sencillas que ponen de manifiesto que la farmacia hospitalaria puede participar de lleno, junto al resto de profesionales, en el cuidado integral de la persona atendida y contribuir a diseñar un plan terapéutico más acorde a sus necesidades.

Las experiencias en este sentido son muy limitadas y la presión para centrar la gestión en el medicamento, aunque disfrazada en ocasiones, es muy evidente. El ámbito hospitalario tiene que hacer un esfuerzo importante para adaptarse a la fragilidad de estas personas, y el servicio de farmacia no es una excepción. El ámbito sociosanitario tiene muy clara esta línea asistencial y los servicios de farmacia están obligados a seguirla si quieren formar parte de los equipos interdisciplinares.

Estamos en un momento clave para el desarrollo de la atención farmacéutica especializada en el ámbito de los centros sociosanitarios. Los modelos a implantar deben empezar a dibujarse desde el nivel de atención micro (entorno del paciente) que es el que, de verdad, puede mejorar el cuidado y ser capaz de proporcionar resultados en salud. A partir de ahí se pueden seguir trazando líneas hasta llegar al medicamento y su dispensación, evitando aquellas barreras que dificulten la experiencia de la atención y la capacidad del farmacéutico especialista para dar equilibrio, o servir de puente, entre la calidad farmacoterapéutica y la eficiencia del sistema. Recordando el triple objetivo planteado por Berwick⁴: mejorar la experiencia de la atención, mejorar la salud, disminuir los costes. Y en ese orden.



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.

Bibliografía

1. Amblàs J, Espauella J, Blay C, Malist N, Lucchetti GE, Anglada A, *et al.* Tópicos y reflexiones sobre la reducción de ingresos hospitalarios: de la evidencia a la práctica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48(6):290-6. DOI: 10.1016/j.regg.2013.05.001. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2013.05.001>
2. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios. Entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. *Farm Hosp.* 2016;40(4):302-15. DOI: 10.7399/th.201640.4.10430. <http://www.aulamedica.es/th/pdf/10430.pdf>
3. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Savilla-Sánchez D, Malist-Brunel 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):128-34 DOI: 10.7399/th.10961. https://www.sefh.es/th/170_08especial0110961esp.pdf
4. Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple Aim: Care, Health and Cost. *Health Affairs.* 2008; 27(3):759-69. DOI: 10.1377/hlthaff.27.3.759

How to cite this article:

- Peris Martí JF, Fernández Villalba EM. Tackle the complexity.
- Pharmaceutical care to the chronic complex patient.
- Farm Hosp. 2018;42(4):139-140.

**EDITORIAL**

Bilingual edition english/spanish

Tackle the complexity. Pharmaceutical care to the chronic complex patient

Abordando la complejidad. Atención farmacéutica al paciente crónico complejo

Juan Francisco Peris Martí, Elia María Fernández Villalba

Servicio de Farmacia, RPMD La Cañada, Valencia. España.

Author of correspondence

Juan F. Peris Martí. Servicio de Farmacia, RPMD La Cañada, Valencia. C/561 s/n. 46182 Paterna, Valencia.

Correo electrónico:
peris_jua@gva.es

· Recibido el 18 de mayo de 2018;
· aceptado el 31 de mayo de 2018.

· DOI: 10.7399/fh.11078

Complexity will appear when we are close to the patients, in terms of making decisions that will have impact on their care. To decide the adequate treatment intensity, to prioritize health problems, to treat or not to treat, to listen to their will and that of their relatives: all this within a setting where there are not many certainties, because these are derived from clinical trials and limited to simpler patients. In this reality, healthcare professionals require tools to facilitate decision making in terms of providing care for complex chronic patients¹; and the frailty index is placed within this setting.

At the Pharmacy we can take sides by the rest of professionals or not, we can prioritize technical aspects over patient follow-up or involvement in preparing a plan of care. There are some experiences in the nursing homes and hospital setting along this line. Person-centered care, as the new paradigm of care, is something we are increasingly accepting and working on^{2,3}. These are not only words, or a drawing in a slide, to continue doing the same; it demands a cultural and structural change, as well as a different organization within the Pharmacy Unit. This is not only about integrating patients in the traditional process of prescription-validation-dispensing-follow-up, because this is really the medication process; this is about integrating the Pharmacy in a much wider and complex process for comprehensive assessment-individualized plan of care-follow-up. That is to say, to move from a medication-centered process to being involved in a process centered in the person as the real axis around which our work will revolve. And for another reason which is more straightforward and might be easier to understand: if we center the model in the classical process (validation), we are only involved in the decision to treat, but not in the decision not to treat; and at least in the case of chronic or fragile patients, one decision is equally important than the other.

In this sense, the previous issue of this journal published an article addressing the improvement of drug treatment adherence on the basis of person-centered assessment², and an article appears in this issue on the use of the Frailty Index as a tool to facilitate a diagnosis of the situation in the nursing home setting. These are two easy examples that show that the Hospital Pharmacy can be fully involved, together with the rest of professionals, in the comprehensive care for the person managed, as well as contribute to the design of a treatment plan more adequate to their needs.

Experiences in this sense are very limited; and the pressure to focus management on medication is very obvious, even though sometimes it can appear disguised. The hospital setting must make a major effort to adapt to the frailty of these persons, and the Pharmacy Unit is no exception. This line of care is very clear for the social and health care setting, and Pharmacy Units are forced to follow it if they want to be part of multidisciplinary teams.

This is a key moment for the development of Specialized Pharmacy Care in the nursing homes. The models to be implemented must be initially designed at micro-care level (patient setting), which can really improve patient care and be able to provide health outcomes. Based on this, it is possible to continue drawing lines until the medication and its dispensing are reached, avoiding those barriers that complicate the care experience and the ability of the specialized pharmacist to provide a balance, or act as a bridge, between pharmacotherapeutic quality and system efficiency, always remembering the triple objective set by Berwick⁴, and in this order: to improve the patient care experience, to improve health, to reduce costs.



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.

Bibliography

1. Amblàs J, Espauella J, Blay C, Malist N, Lucchetti GE, Anglada A, *et al.* Tópicos y reflexiones sobre la reducción de ingresos hospitalarios: de la evidencia a la práctica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48(6):290-6. DOI: 10.1016/j.regg.2013.05.001. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2013.05.001>
2. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios. Entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. *Farm Hosp.* 2016;40(4):302-15. DOI: 10.7399/fh.201640.4.10430. <http://www.aulamedica.es/fh/pdf/10430.pdf>
3. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Savilla-Sánchez D, Malist-Brunel 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):128-34 DOI: 10.7399/fh.10961. https://www.sefh.es/fh/170_08especial0110961esp.pdf
4. Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple Aim: Care, Health and Cost. *Health Affairs.* 2008; 27(3):759-69. DOI: 10.1377/hlthaff.27.3.759

Cómo citar este artículo:

- Beobide-Tellería I, Ferro-Uriguen A, Miró-Isasi B, Martínez-Arrechea S,
- Genua-Goena Ml. Impacto de la automatización en la seguridad de la
- dispensación de medicamentos a centros sociosanitarios.
- Farm Hosp. 2018;42(4):141-146.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Impacto de la automatización en la seguridad de la dispensación de medicamentos a centros sociosanitarios

The impact of automation on the safety of drug dispensing in nursing homes

Idoia Beobide Tellería, Alex Ferro Uriguen, Blanca Miró Isasi, Silvia Martínez Arrechea, María Isabel Genua Goena

Servicio de Farmacia, Hospital Ricardo Bermingham (Fundación Matia), San Sebastián. España.

Autor para correspondencia

Idoia Beobide Tellería
Servicio de Farmacia, Hospital Ricardo Bermingham (Fundación Matia), Camino de los pinos 35, s/n 20018 San Sebastián (Gipuzkoa). España.

Correo electrónico:
idoia.beobide@matiafundazioa.eus

Recibido el 1 de diciembre de 2017;
aceptado el 2 de febrero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10949

Resumen

Objetivo: Comparar la incidencia y la gravedad de los errores de dispensación notificados cuando la dispensación a centros sociosanitarios se realiza con un sistema de pastilleros frente a un sistema automatizado de dispensación específicamente seleccionado.

Método: Estudio retrospectivo observacional pre-post en siete centros sociosanitarios geriátricos. Se comparan los errores de dispensación comunicados voluntariamente de dos periodos distintos: dispensación en pastilleros semanales (año 2013) y dispensación semanal con un sistema automatizado de dosificación personalizada Xana 4001U2 Toshō® para medicamentos orales sólidos, acompañada de dispensación manual para otras formas farmacéuticas (año 2015). Se analizan datos de funcionalidad, cognición y farmacológicos de los residentes atendidos en ambos periodos.

Resultados: La media de edad (83,9 y 83,6 años; $p > 0,05$) y la función física (índice de Barthel 41,8 y 44,2; $p > 0,05$) de los residentes fueron comparables, mientras que existieron diferencias estadísticamente significativas en la función cognitiva (MEC-35 20,3 y 21,7; $p < 0,0,5$). Se comunicaron 408 errores de dispensación con la dispensación manual, comparada con los 36 que se comunicaron con la dispensación automatizada, lo que supone una reducción relativa de un 91%. De estos errores, 43 frente a 6 alcanzaron al residente, respectivamente, y 5 errores frente a 1 requirieron al menos seguimiento.

Conclusiones: La implantación de un sistema automatizado de dosificación personalizada ha permitido mejorar significativamente la seguridad en la dispensación y posterior administración de medicamentos sólidos a centros sociosanitarios. La comunicación voluntaria de errores de medicación ha permitido comparar la seguridad en cuanto a la dispensación de dos sistemas diferentes de dispensación a centros sociosanitarios.

Abstract

Objective: To compare the frequency and seriousness of notified dispensing errors in nursing homes when medication is dispensed manually versus automatically using a specifically selected automatic dispensing system.

Method: A pre-post retrospective observational study in 7 nursing homes. We compare voluntarily notified dispensing errors in a manually dispensed weekly system on the one hand (year 2013), with an Automated drug dispensing and Packaging System Xana4001U2 Toshō® for oral solid drugs used in combination with a manual system for other drug forms (year 2015), on the other. We analyze patient function, cognition and pharmacological data in two time periods.

Results: Residents' mean age (83.9 vs 83.6 years; $p > 0.05$) and physical functioning (Barthel index 41.8 vs 44.2; $p > 0.05$) were similar, but not cognitive functioning (MMSE 20.3 vs 21.7; $p < 0.0,5$). During the year previous to the automated dispensing, 408 errors were detected with the manual system, whereas only 36 were detected in the following year with the automated system. This represents a reduction of 91% in dispensing errors. 43 errors reached the patient during the manually dispensing year, versus 6 during the automated year. And 5 errors versus 1 required monitoring.

Conclusions: The introduction of an Automated drug dispensing and packaging system has shown to be an important improvement in safety in the dispensing and administration of solid drugs in nursing homes. The voluntary notification of errors has permitted the comparison of safety during two time periods with different dispensing systems.

PALABRAS CLAVE

Centros sociosanitarios; Errores de medicación; Automatización; Dispensación; Gestión del riesgo; Seguridad del paciente.

KEYWORDS

Nursing homes; Medication errors; Automation; Risk management; Patient safety.



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

Una de las consecuencias directas del envejecimiento de la población es el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, lo que implica un mayor consumo de fármacos y una alta complejidad de los tratamientos¹. Asimismo, las personas mayores tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a medicamentos debido a la polifarmacia y a los cambios fisiológicos asociados a la edad².

Entre las personas mayores institucionalizadas existe una alta prevalencia de deterioro cognitivo y/o funcional, que junto a cuestiones estructurales y organizacionales de los centros aumentan el riesgo de errores de medicación (EM) y por lo tanto de eventos adversos^{3,6}.

Los EM pueden ocurrir desde el momento de la prescripción hasta el momento de la administración y pueden tener consecuencias serias en términos de morbilidad y utilización de recursos en los pacientes. Estos errores son, en la mayor parte de los casos, prevenibles^{7,8}. Los errores en la administración son más difíciles de prevenir porque ocurren en la última etapa del proceso de utilización de medicamentos por lo que es importante poner barreras previas de prevención ante los mismos⁹.

La seguridad del circuito del medicamento y su uso racional son una necesidad para prevenir la iatrogenia medicamentosa en las poblaciones frágiles. A este respecto, la detección y análisis de reacciones adversas y la prevención y detección de EM resultan muy importantes¹⁰. La comunicación y análisis de los EM y la posterior implementación de nuevas estrategias en el circuito del medicamento podrían mejorar los resultados en los pacientes, especialmente en los centros sociosanitarios (CSS) donde las actividades relacionadas son complejas⁶ y donde la administración no siempre corre a cargo de personal de enfermería.

La dispensación de medicamentos tiene un riesgo inherente y los errores de dispensación (ED) son inevitables¹¹. Los ED son frecuentemente detectados antes de llegar al paciente, pero algunos llegan al mismo pudiendo provocar daño e incluso la muerte. Es importante estudiar los ED y analizar estrategias de reducción del riesgo para mejorar la calidad y seguridad del cuidado del paciente¹¹.

En los CSS existe una gran heterogeneidad en lo que respecta a la atención farmacéutica prestada, así como en lo que respecta a la dispensación de medicamentos, siendo un Servicio de Farmacia hospitalario, un Servicio de Farmacia del CSS o una Oficina de Farmacia de la zona básica de salud quien realiza dicha tarea. Esta tarea debiera realizarse cumpliendo unos mínimos estándares independientemente del ente participante, individualizada por paciente, correctamente identificada y en un sistema que facilite el trabajo de enfermería y minimice los EM¹².

Los sistemas automatizados de dispensación (SAD), aumentan la eficiencia de la dispensación y la mayoría de estudios han encontrado una disminución de los EM^{5,11}. El tener asociado un código de barras y estar ligados al sistema de información del centro sanitario pueden disminuir de manera sustancial las tasas de EM^{13,14}. El farmacéutico, conociendo el circuito de medicamentos utilizado y la población atendida, debe seleccionar el sistema automatizado que proporcione mayor seguridad en este sentido¹⁵.

Tomando como punto de partida que en España es infrecuente la dispensación automatizada a CSS, el presente estudio tiene como objetivo proporcionar información sobre la seguridad que un tipo de sistema automatizado Xana 4001U2 Toshō[®], que denominamos sistema automatizado de dosificación personalizada (SADP) puede aportar en estos centros, centrándonos en este caso los ED.

Concretamente, el objetivo del trabajo es analizar la incidencia y gravedad de los ED notificados de manera voluntaria cuando la dispensación a CSS se realiza con un sistema de dispensación en pastilleros semanales en comparación a cuando se realiza con un SADP.

Métodos

Estudio retrospectivo observacional pre-post en 7 CSS de ámbito geriátrico en las que se realizó una comparación pre-SADP *versus* SADP de los ED comunicados. En el trabajo no se incluyen dos CSS a los que se presta servicio, uno por atender a personas con discapacidad no geriátricas y otro por reciente incorporación.

Ambito: El presente trabajo se llevó a cabo en un Servicio de Farmacia hospitalario que realiza Atención Farmacéutica a nueve CSS, la mayoría geriátricos. La Atención Farmacéutica incluye, entre otros, la validación de

todas las órdenes médicas electrónicas, revisión especializada de tratamientos complejos, dispensación del tratamiento global del paciente, seguimiento de los EM comunicados y su análisis con el equipo del centro y formación en función de necesidades específicas.

Dispensación pre-SADP: La dispensación de medicamentos desde el Servicio de Farmacia se realizaba en pastilleros semanales correctamente identificados, no preparados por tomas para que posteriormente la enfermera organizase por pauta horaria, lo que servía a su vez de comprobación de lo dispensado.

Dispensación SADP: La implantación del SADP en el Servicio de Farmacia se llevó a cabo en agosto de 2014. El tipo de SAD elegido fue un SADP Xana 4001U2 Toshō[®] (Figura 1) que es un armario automatizado de dispensación con capacidad para almacenar a través de un sistema de código de barras, 400 tolvos calibradas específicamente para medicamentos en forma de cápsulas y/o comprimidos fuera de su envase original. Los comprimidos fraccionados y/o de baja rotación, no son almacenados y son incorporados a través de una bandeja extraíble en el momento de la dispensación. Este sistema, a través de un interfaz entre el *software* corporativo de prescripción electrónica de la organización y el *software* del SADP, permite dispensar y reacondicionar los medicamentos a su dosis necesaria por paciente y toma, en bolsas de *film políéster* (Figura 1). El sistema permite configurar la impresión de las bolsas, recogiendo en nuestro caso la siguiente información: código de barras, nombre del paciente, ubicación (centro y comedor), fecha y momento de toma concreto, nombre de los medicamentos presentes, sus dosis y las unidades de comprimido/cápsula totales. Asimismo, y debido a la población atendida, se imprime una letra "T" en los pacientes que necesitan tomar la medicación triturada como ayuda a la administración, información que se recibe a través de la valoración de enfermería existente en la historia clínica informatizada (HCI).

Como complemento al SADP se dispone de un sistema de comprobación automatizada (SCA) MDM2 Global Factories[®] (Figura 2), que verifica el contenido de las bolsas previamente fabricadas por el SADP realizando una lectura de código de barras y la toma de una fotografía de cada bolsa. Las alarmas generadas por el SCA son revisadas manual-



Figura 1. Imagen de la Xana 4001U2 con identificación de las diferentes partes del sistema e imagen de la Bolsa *film políéster* personalizada por paciente y toma.

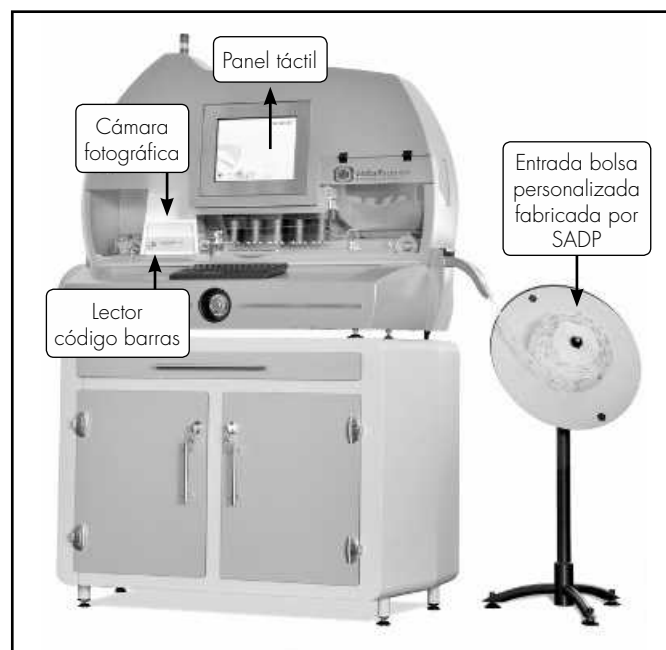


Figura 2. Imagen del sistema de comprobación automatizada (SCA) -MDM2 Global Factories® con identificación de las diferentes partes del sistema.

mente y, si procede, corregidas antes de validar la dispensación por el personal farmacéutico. De esta manera, el 100% de las dosis dispensadas por el SADP son comprobadas en el Servicio de Farmacia.

El resto de formas farmacéuticas (líquidas, efervescentes, bucales, sublinguales, inhaladores, termolábiles, transdérmicas, citotóxicas e inyectables) quedan fuera del sistema automatizado y se envían sin comprobación de lo preparado. De este modo, coexisten dos sistemas de dispensación y administración paralelos que denominaremos "emblistables" y no "emblistables". La dispensación se realiza con frecuencia semanal.

Comunicación de EM: Los EM en nuestra organización pueden ser comunicados de forma voluntaria por cualquier profesional sanitario a través de la HCI. El seguimiento del error lo realiza el médico, debiendo cerrar cada una de las incidencias notificadas. La clasificación de los EM la realiza el farmacéutico de acuerdo a la clasificación del Grupo Ruiz-Jarabo 2000 en su versión actualizada, que clasifica los errores por tipo y lugar del error y por gravedad, desde "A=circunstancia con capacidad de

causar el error" hasta "I=error mortal"¹⁶. Hay que tener en cuenta que el incumplimiento terapéutico está incluido en esta clasificación como EM.

Variables analizadas: En este estudio se recopiló información sobre las variables sociodemográficas (edad y sexo), capacidad funcional (índice de Barthel)⁷, función cognitiva medida a través del MEC-35¹⁸ y GDS-FAST¹⁹ y farmacológicas (número de medicamentos, autonomía en el manejo de los mismos y necesidad de medicación triturada) de la población residencial atendida durante 2013 (pre-SADP) comparada con la de 2015 (SADP). Estas variables condicionan la farmacoterapia y el tipo de EM acontecido. Se analizaron los errores comunicados exceptuando el incumplimiento y profundizando en los ED. La frecuencia del error se calculó dividiendo el número de errores comunicados entre el número de residentes atendidos (indicado como tasa) y también el número de errores entre el número de dispensaciones (indicado como frecuencia) que en el caso del ED se indicará como ED por oportunidad de error.

Análisis estadístico: A nivel descriptivo se analizaron las frecuencias, medias y desviaciones típicas de las variables analizadas en este estudio (sociodemográficas, capacidad funcional, funcionamiento cognitivo y farmacológicas). Por otro lado, con el fin de analizar si existían diferencias entre los grupos pre-SADP y SADP en relación a la edad, la capacidad funcional y el funcionamiento cognitivo se utilizó la prueba T de student para muestras independientes. Los datos fueron analizados con el software estadístico SPSS v20.0.

Resultados

En 2013, en el Servicio de Farmacia se prepararon pastilleros semanales no revisados para los siete centros que supusieron un total de 1.964.685 dosis. En 2015 se prepararon 742.895 bolsas, que correspondió al 63% de la medicación dispensada a los mismos CSS (n=7) y supusieron 2.222.580 dosis dispensadas.

En la tabla 1 se presentan los datos demográficos, de capacidad funcional y funcionamiento cognitivo y farmacológicos de la población atendida en cada uno de los periodos. Los resultados incluidos en esta tabla indican que los residentes de ambos periodos eran comparables en cuanto a datos de edad y funcionalidad ($p > 0,05$), mientras que existían diferencias estadísticamente significativas en el funcionamiento cognitivo medido a través del MEC-35 ($p < 0,01$) en los residentes con posibilidad de ser valorados por esta prueba. Es decir, la media del MEC-35 fue superior en el grupo SADP en comparación con el grupo pre-SADP. Los resultados nos indican también que la persona ingresada en un CSS es una persona mayor, más frecuentemente mujer, con un importante deterioro funcional (índice de Barthel) y/o cognitivo (MEC-35) y polimedicada. Había un importante número de residentes con un MEC-35 no valorable generalmente por gravedad (MEC-35 entre 0 y 10), aunque también por rechazo o por trastornos de conducta. El MEC-35 medio, por tanto, si incluyéramos a todos los residentes no valorables, sería considerablen-

Tabla 1. Descripción de la población residencial atendida pre- y post-SADP

	2013 (pre-SADP)	2015 (SADP)	p
N.º residentes atendidos	1.327	1.398	
Media de edad (rango de edad)	83,9 (ds=8,3) (40-99)	83,6 (ds=8,5) (41-101)	$p > 0,05$
Sexo (% mujeres)	66%	63,8%	
Í. Barthel mediana (rango intercuartil)	37,5 (63)	43 (62)	$p > 0,05$
Pacientes con diagnóstico de demencia (%)	576 (43,4%)	617 (44,1%)	
N.º pacientes con MEC no valorable (%)	333 (25,1%)	357 (25,5%)	
Media MEC-35 en valorables	20,3 (ds=7,8)	21,7 (ds=7,9)	$p < 0,01$
N.º residentes con diagnóstico de Alzheimer y GDS-FAST ≥ 6 (%)	188 (14,2%)	217 (15,5%)	
Media de medicamentos por residente	6,9	7,3	
Autónomos para el manejo de medicación	15 (1%)	14 (1%)	
N.º de residentes que necesitan la medicación triturada (%)	425 (32%)	461 (33%)	

Ds: desviación estándar; MEC-35: Mini Examen Cognoscitivo de Lobo de 35 puntos; GDS-FAST: GDS de Reisberg, Escala de deterioro global; I.Barthel: índice de Barthel

te menor. Un 15% de los residentes tenían una demencia tipo Alzheimer grave o muy grave según la escala GDS-FAST.

La tabla 2 analiza los errores comunicados en cada uno de los periodos profundizando en los ED. En el año 2013 (pre-SADP) se comunicaron 408 ED (1,1 ED/día). Cuarenta y tres de estos errores alcanzaron al residente, cinco de ellos con repercusión en el mismo. En el periodo SADP (2015) se dieron 36 ED, en 22 de ellos estuvieron implicados medicamentos no "emblistables" (dispensación no robotizada) (61%) y solo cuatro de ellos fueron atribuibles a la dispensación robotizada (11%). Seis de estos errores alcanzaron al residente y únicamente uno requirió seguimiento sin provocar daño. El porcentaje de ED por oportunidad de error fue 0,02% en 2013 frente a 0,0016% en 2015.

Los datos nos indican que la robotización consiguió una reducción relativa de la comunicación de ED de un 91%; dicho de otro modo, por cada 1.000 dosis dispensadas se produjeron 0,19 ED menos con la robotización respecto a la dispensación con pastilleros.

Discusión

Los resultados nos indican que la introducción de un SADP consiguió disminuir de manera altamente significativa (disminución relativa del 91%) la comunicación de ED en general, así como los ED que llegaron a paciente y tuvieron una gravedad considerable. Teniendo en cuenta que la población atendida en dichos centros tiene un alto riesgo de problemas relacionados con los medicamentos, la disminución de ED y su alcance al residente es de gran importancia en cuanto a la mejora en la seguridad de utilización de medicamentos en CSS.

El número de residentes atendidos, el análisis sociodemográfico, de función física y de uso de medicamentos de los residentes de los dos periodos estudiados nos indica que son poblaciones similares, por lo que el tipo de EM comunicados será comparable. El MEC-35 medio de los residentes con este índice valorable indica diferencias significativas, aunque dicha diferencia puede no tener un impacto clínico relevante.

El importante número de errores comunicados hay que entenderlo teniendo en cuenta la importante cantidad de dosis dispensadas y la complejidad del circuito de medicamentos. Los datos indican un ligero aumento de comunicación de errores globales en la era SADP respecto a la pre-SADP, probablemente debido a la formación continuada realizada desde el Servicio de Farmacia insistiendo en la importancia de la comunicación de errores y en la cultura no punitiva como herramienta para la

mejora. La importante disminución de los ED será, por tanto, debida a la incorporación de la tecnología de dispensación. En este mismo sentido, un trabajo encontró que la frecuencia de errores de administración en un centro es alta aun habiendo sido dispensada mediante SADP, lo cual lo atribuyen a la complejidad del proceso⁵. Un estudio transversal con 256 residentes de 55 residencias de Inglaterra encuentra un número medio de errores por residente de 1,9²⁰, algo superior a nuestros datos (1,1 en periodo pre-SADP y 1,38 en periodo SADP). Es de resaltar en nuestro caso que la disminución más importante ocurrió en la dispensación robotizada (medicamentos "emblistables") frente a la no robotizada (medicamentos no "emblistables") por lo que la automatización tuvo una implicación directa en los resultados.

Según la clasificación de errores del Grupo Ruiz-Jarabo 2000¹⁶ el incumplimiento terapéutico se incluye como EM. Sin embargo, siendo la finalidad del trabajo comparar errores provocados por el sistema de dispensación utilizado y por el circuito de uso de medicamentos general se analizaron los datos eliminando estos errores. Por las características del tipo de paciente atendido cuando un paciente con deterioro cognitivo rechazaba la medicación (por escupirla, por presentar agresividad) se clasificó como incumplimiento. Este dato nos indica que el incumplimiento o rechazo en estos centros es muy frecuente (alrededor del 40% de las incidencias comunicadas).

Una revisión de la literatura acerca de la incidencia, tipo y causas de los ED¹¹ encuentra mucha información acerca de ED en hospitales y en farmacia comunitaria con una incidencia entre 0,01 y 2,7% errores por número de dosis dispensadas. Nuestra comunicación de ED por residente fue similar a la encontrada por estos autores durante la dispensación manual (0,02% ED por dosis dispensada), pero fue inferior con la automatización (0,0016%).

El uso de los sistemas personalizados de dosificación (SPD) está muy extendido en la dispensación a CSS, aunque no existe evidencia clara para poder concluir que es un sistema seguro de administración. El National Health Service británico no encuentra adecuado el uso de SPD en este tipo de centros^{21,22}. Los resultados en nuestro trabajo mostraban que un SADP proporcionó seguridad en la dispensación a CSS. Previa incorporación del SADP se realizó un proyecto analizando el circuito de medicamentos utilizado en los CSS y hospital y la población atendida de manera que la selección de la tecnología se realizó teniendo en cuenta estos factores. Un ejemplo lo tenemos en la importante cantidad de residentes que utilizan medicación triturada en estos centros que llevaron a

Tabla 2. Análisis de los errores comunicados pre-SADP y SADP

	2013 (pre-SADP)	2015 (SADP)	RRR y RAR respecto al n.º de dosis dispensadas
N.º incidencias comunicadas	2.587	3.076	
N.º errores sin considerar incumplimiento (%)	1.480 (57%)	1.930 (62%)	
N.º dosis dispensadas/año	1.964.685	2.229.580	
Tasa de errores por dosis dispensada (expresado en %)	0,075	0,087	
N.º de errores por n.º residentes atendidos	1,10	1,38	
N.º errores de gravedad ≥ E	78	52	
N.º de ED comunicados	408	36	RRR: 0,91 RAR: 0,0019
Tasa de ED por residente	0,31	0,026	
Tasa de ED por dosis dispensada (expresado en %)	0,02	0,0016	
N.º ED que llegan a paciente (gravedad ≥ C)	43	6	RRR: 0,88 RAR: 0,000018
N.º ED de gravedad ≥ D	5	1	RRR: 0,82 RAR: 0,000002
N.º ED de gravedad ≥ E	1	0	RRR: 1 RAR: 0,00

Error gravedad C: error alcanzó al paciente, sin daño; Error de gravedad D: error que llega al paciente sin daño, con seguimiento; Error de gravedad E: error que llega al paciente y provoca un daño temporal en él y requiere de una intervención; RRR: reducción relativa del riesgo; RAR: reducción absoluta del riesgo.

puntuar a favor de este sistema que permite triturar todo el contenido de la bolsa, con escasa manipulación del contenido.

Un trabajo ha publicado que la incorporación de la tecnología del código de barras en el proceso de la dispensación de medicamentos en un hospital reduce en un 85% los ED de medicamentos. A su vez, el porcentaje de acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) potencialmente graves debido a los ED de medicamentos se reduce un 63%²³. En nuestro caso, la incorporación de un SADP y la utilización del código de barras para garantizar la seguridad y la trazabilidad logró disminuir los ED en un 91%, así como los errores que llegaron al residente y los errores más graves.

Hay evidencia del papel que juegan los Servicios de Farmacia en la seguridad del proceso del medicamento en los hospitales, no solo detectando errores de prescripción²⁴, sino también dispensando la medicación de modo que se garantice la mayor seguridad en su posterior administración. Sin embargo, hay pocos trabajos que reflejen la importancia del Servicio de Farmacia en los CSS, donde los indicadores de calidad asistencial y automatización pueden ser diferentes a los evaluados en el ámbito hospitalario. Las caídas, las úlceras por presión, las infecciones, los EM son, entre otros, indicadores de seguridad empleados por los CSS²⁵. Por tanto, los farmacéuticos que desempeñan su labor en esta área deben conocer el funcionamiento general y particular de cada CSS para adaptar la dispensación a las características individuales de cada centro garantizando en todo momento el mayor grado de seguridad²⁰.

La experiencia de los SAD en hospitales es amplia, también en cuanto a su aportación a la seguridad del paciente se refiere²⁶. Sin embargo, la evidencia en el aspecto de la mejora de la calidad y seguridad en la dispensación de medicamentos a CSS es mucho más escasa. En el momento en el que se publica este trabajo no tenemos datos publicados que nos indiquen el nivel de desarrollo de tecnologías en la dispensación a CSS en España, excepto una comunicación al congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en 2017 realizada por el grupo CRONOS y TECNO de la misma Sociedad que indica que solo un 3,7% de los Servicios de Farmacia que realiza dispensación a CSS utilizan algún tipo de SAD. Este trabajo resulta novedoso en este sentido.

Este estudio tiene limitaciones. Entre ellas, destacar que profundizamos en un punto del circuito de medicamentos, la dispensación. Otra limitación la constituye el que la notificación de EM analizada es voluntaria y no por observación directa por lo que requiere de la implicación de los profesionales y habrá supuesto una infraestimación de la realidad.

Bibliografía

- Mira JJ, Martínez-Jimeno L, Orozco-Beltrán D, Iglesias-Alonso F, Lorenzo S, Nuño R, *et al*. What older complex chronic patients need to know about their everyday medication for safe drug. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:713-21. DOI: 10.1517/14740338.2014.916272
- Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Ambalós-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:79-89. DOI: 10.1007/s00228-016-2136-8
- Allred DP, Standage C, Fletcher O, Savage I, Carpenter J, Barber N, *et al*. The influence of formulation and medicine delivery system on medication administration errors in care homes for older people. *BMJ Qual Saf*. 2011;20:397-401. DOI: 10.1136/bmjqs.2010.046318
- Grissinger M. How to prevent medication errors in long-term care: Part 2. *Consult Pharm*. 2007;22:646-58.
- Van den Bemt PML, Idzinga JC, Robertz H, Kormelink DG, Pels N. Medication administration errors in nursing homes using an Automated Medication Dispensing System. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16:486-92. DOI: 10.1197/jamia.M2959
- Verrue CL, Mehuys E, Somers A, Van Maele G, Remon JP, Petrovic M. Medication administration in nursing homes: pharmacists' contribution to error prevention. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11:275-83. DOI: 10.1016/j.jamda.2009.10.013
- Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf*. 2006;29:1011-22.
- Szczepura A, Wild D, Nelson S. Medication administration errors for older people in long-term residential care. *BMC Geriatrics*. 2011;11:82. DOI: 10.1186/1471-2318-11-82
- Van den Bemt PMLA, Robertz R, de Jong AL, van Roon EN, Leufkens HGM. Drug administration errors in an institution for individuals with intellectual disability: an observational study. *J Intellectual Disability Research*. 2007;51:528-36.
- Genua MI, Ferro A. Retos y oportunidades del envejecimiento y la cronicidad para el farmacéutico de hospital. *Farm Hosp*. 2013;37:348-50. DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.830
- James KL, Barlow D, McArtney R, Hiom S, Roberts D, Whittlesea C. Incidence, type and causes of dispensing errors: a review of the literature. *Int J Pharm Pract*. 2009;17:9-30.
- Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. *Farm Hosp*. 2016;40:302-15. DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10430
- Hamilton D, Hope J. Do automated dispensing machines improve patient safety? *Can J Hosp Pharm*. 2009;62:516-9.
- Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ*. 2000;320:788-91.
- Ferencz N. Safety of Automated Dispensing Systems. *US Pharm*. 2014;39(8) (Pharm&Tech suppl):8-12.
- Otero MJ, Castañó B, Pérez M, Codina C, Tames MJ, Sánchez T. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp*. 2008;32:38-52.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.

La investigación futura debiera centrarse en indicar los sistemas de dispensación más adecuados para CSS, así como analizar en profundidad la repercusión de los mismos en otros puntos del circuito de medicamentos diferentes de la dispensación. En nuestra institución, el código de barras impreso en las bolsas dispensadas es una línea de trabajo a potenciar en el futuro de cara a mejorar también la seguridad en la administración al paciente.

Asimismo, es necesario homogenizar la atención farmacéutica a CSS para conseguir equidad independientemente de la titularidad del centro y de su tamaño.

En conclusión, la implantación de un sistema automatizado de dosificación personalizada ha permitido mejorar significativamente la seguridad en la dispensación y posterior administración de medicamentos sólidos a CSS. La comunicación voluntaria de EM ha permitido comparar la seguridad en cuanto a la dispensación de dos sistemas diferentes de dispensación a CSS.

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Aportación a la literatura científica

¿Qué aporta nuestro estudio a la literatura científica? Existe poca bibliografía acerca de la aportación de la automatización de la dispensación de medicamentos a centros sociosanitarios. Siendo además el paciente institucionalizado un paciente frágil y a su vez polimedicado es muy importante asegurar una dispensación segura así como adaptada tanto al residente como a la institución.

Los resultados de este trabajo nos indican la aportación de un sistema automatizado de dosificación personalizada para una dispensación segura de medicamentos a centros sociosanitarios donde la población allí institucionalizada tiene especial vulnerabilidad a los errores de medicación.

Estos resultados son consecuencia de una adecuada selección del sistema automatizado que además de aportar seguridad esté ajustado a las necesidades de los CSS y al circuito de medicamentos utilizado.

18. Lobo A, Ezquerro J, Gómez Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. Cognoscitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1979;3:189-202.
19. Reisberg B, Ferris SH, Franssen E. An ordinal functional assessment tool for Alzheimer's type dementia. *Hosp Community Psychiatry*. 1985;36:593-5.
20. Barber ND, Alldred DP, Raynor DK, Dickinson R, Garfield S, Jesson B, *et al*. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care*. 2009;18:341-6. DOI: 10.1136/qshc.2009.034231
21. Oxfordshire CHUMS Working Group & Medicines Management Team. Good Practice Guidance E: Monitored Dosage Systems (MDS) in Care Homes [Monografía en Internet]. Oxford: NHS Oxfordshire Clinical Commissioning Group; 2013 [citado 06/10/2014]. Disponible en: <http://www.oxfordshireccg.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/05/Good-Practice-Guidance-E-Monitored-Dosage-Systems-MDS-in-Care-Homess.pdf>
22. Alldred D, Baqir W, Bennison G, Brown B, La Motte A, George K, *et al*. Managing medicines in care homes [Monografía en Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 [citado 06/10/2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/sc1>
23. Poon EG, Cina JL, Churchill WW, Mitton P, McCrea ML, Featherstone E, *et al*. Effect of Bar-code Technology on the Incidence of Medication Dispensing Errors and Potential Adverse Drug Events in a Hospital Pharmacy. *AMIA Annu Symp Proc*. 2005:1085.
24. Rogers T, Livingstone C, Nicholls J, Wolper S. A collaborative evaluation of pharmacy interventions in the care of inpatients in community hospitals. *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23:348-51.
25. Simmons SF, Schnelle JF, Sathe NA, Slagle JM, Stevenson DG, Carlo ME, *et al*. Defining Safety in the Nursing Home Setting: Implications for Future Research. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:473-81. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.03.005
26. Fung EY, Leung B. Do automated dispensing machines improve patient safety? *Can J Hosp Pharm*. 2009;62:516-7.

How to cite this article:

Beobide-Tellería I, Ferro-Uriguen A, Miró-Isasi B, Martínez-Arrechea S, Genua-Goena MI. The impact of automation on the safety of drug dispensing in nursing homes. *Farm Hosp.* 2018;42(4):141-146.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

The impact of automation on the safety of drug dispensing in nursing homes

Impacto de la automatización en la seguridad de la dispensación de medicamentos a centros sociosanitarios

Idoia Beobide-Tellería, Álex Ferro-Uriguen, Blanca Miró-Isasi, Silvia Martínez-Arrechea, María Isabel Genua-Goena

Ricardo Bermingham Hospital Pharmacy Service (Matia Foundation), San Sebastián. Spain.

Author of correspondence

Idoia Beobide Tellería
Servicio de Farmacia, Hospital Ricardo Bermingham (Fundación Matia), Camino de los pinos 35, s/n 20018 San Sebastián (Gipuzkoa). España.

Correo electrónico:
idoia.beobide@matiafundazioa.eus

Recibido el 1 de diciembre de 2017;
aceptado el 2 de febrero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10949

Abstract

Objective: To compare the rate and severity of reported dispensing errors in nursing homes using manual medication dispensation vs automated dispensation with a specifically selected Automated Dispensing System.

Method: A pre-post retrospective observational study conducted in 7 nursing homes. Comparison of voluntarily reported dispensing errors in 2 periods under a manual dispensing system of weekly pill boxes (data from 2013) and an Automated drug dispensing and Packaging System Xana 4001U2 Tosho® for oral solid medications used in combination with a manual system for other drug forms (data from 2015). We analysed patient function, cognition, and pharmacological data from both periods.

Results: The residents' mean age (83.9 vs 83.6 years; $P > .05$) and physical functioning (Barthel index 41.8 vs 44.2; $P > .05$) were similar, but not their level of cognitive functioning (MMSE 20.3 vs 21.7; $P < .05$). During 2013 (manual system) 408 errors were detected, whereas in 2015 (automated system) only 36 were detected. This represents a reduction of 91% in dispensing errors. A total of 43 errors reached the patient in 2013 vs 6 errors in 2015. Of these, 5 errors vs 1 error, respectively, required monitoring.

Conclusions: The introduction of an Automated drug dispensing and Packaging System significantly improves safety in the dispensing and administration of solid medications in nursing homes. The voluntary reporting of errors facilitated comparisons of safety during the 2 periods under different dispensing systems.

Resumen

Objetivo: Comparar la incidencia y la gravedad de los errores de dispensación notificados cuando la dispensación a centros sociosanitarios se realiza con un sistema de pastilleros frente a un sistema automatizado de dispensación específicamente seleccionado.

Método: Estudio retrospectivo observacional pre-post en siete centros sociosanitarios geriátricos. Se comparan los errores de dispensación comunicados voluntariamente de dos periodos distintos: dispensación en pastilleros semanales (año 2013) y dispensación semanal con un sistema automatizado de dosificación personalizada Xana 4001U2 Tosho® para medicamentos orales sólidos, acompañada de dispensación manual para otras formas farmacéuticas (año 2015). Se analizan datos de funcionalidad, cognición y farmacológicos de los residentes atendidos en ambos periodos.

Resultados: La media de edad (83,9 y 83,6 años; $p > 0,05$) y la función física (índice de Barthel 41,8 y 44,2; $p > 0,05$) de los residentes fueron comparables, mientras que existieron diferencias estadísticamente significativas en la función cognitiva (MEC-35 20,3 y 21,7; $p < 0,05$). Se comunicaron 408 errores de dispensación con la dispensación manual, comparada con los 36 que se comunicaron con la dispensación automatizada, lo que supone una reducción relativa de un 91%. De estos errores, 43 frente a 6 alcanzaron al residente, respectivamente, y 5 errores frente a 1 requirieron al menos seguimiento.

Conclusiones: La implantación de un sistema automatizado de dosificación personalizada ha permitido mejorar significativamente la seguridad en la dispensación y posterior administración de medicamentos sólidos a centros sociosanitarios. La comunicación voluntaria de errores de medicación ha permitido comparar la seguridad en cuanto a la dispensación de dos sistemas diferentes de dispensación a centros sociosanitarios.

KEYWORDS

Nursing homes; Medication errors; Automation; Risk management; Patient safety.

PALABRAS CLAVE

Centros sociosanitarios; Errores de medicación; Automatización; Dispensación; Gestión del riesgo; Seguridad del 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.

Introduction

A direct consequence of accelerating aging is the greater prevalence of chronic disease, which involves the increased use of medications and highly complex treatments¹. Elderly people are at greater risk of adverse drug reactions due to polypharmacy and the physiological changes associated with aging².

Among the institutionalized elderly there is a high prevalence of cognitive and functional impairment, which, together with structural and organizational issues in the nursing homes, increases the risk of medication errors (ME) and, therefore, the risk of adverse events³⁻⁶.

Medical errors can occur from the time of prescription to the time of administration and can have severe consequences in terms of morbidity and mortality in patients and in the use of resources. The majority of these errors are preventable^{7,8}. Administration errors are more difficult to prevent because they arise in the last stage of the medication use process. Therefore, barriers to prevent them should be implemented before the administration stage⁹.

A safe medication use process and its rational use are needed to prevent adverse drug events in frail populations. Thus, it is relevant to identify and analyse such events and prevent and identify MEs¹⁰. The reporting and analysis of MEs and the subsequent implementation of new strategies in the medication use circuit could improve patient outcomes, particularly in nursing homes. In these settings, drug administration is complex⁶ and is not always performed by qualified nursing staff.

The medications dispensing stage has inherent risks, and dispensing errors (DE) are unavoidable¹¹. DE are frequently identified before they reach the patient, but they sometimes reach the patient causing harm and even death. It is important to study DEs and analyse risk reduction strategies to improve the quality and safety of patient care¹¹.

Pharmaceutical care and medication dispensing in nursing homes are characterized by great diversity. Dispensing could be performed by a Hospital Pharmacy Service, a nursing home Pharmacy Service, or an actual Community Pharmacy in the local area. The task of dispensing should meet minimum standards regardless of the stakeholder involved, be individualized for the patient, be correctly identified, and use a system that makes the caregivers' work easier while minimizing MEs¹².

Automated Dispensing Systems (ADS) increase the efficiency of medication dispensing, and most studies have found that they decrease the number of MEs^{5,11}. Having an associated barcode and being linked to the healthcare centre information system can substantially reduce ME rates^{13,14}. In this regard, pharmacists should choose the best ADS to ensure safety¹⁵ based on their knowledge of the medication circuit used and the population served.

Given that ADS are uncommon in Spanish nursing homes, the present study provides information on the contribution to safety of using the Xana 4001U2 Toshō® Automated Tablet Dispensing and Packaging System (ATDPS) in nursing homes.

Specifically, the objective of this study work was to analyse the incidence and severity of voluntarily reported DEs during medication dispensing in nursing homes using a manual dispensing system of weekly pill boxes compared with the use of an ATDPS.

Methods

A pre-post observational retrospective study that compared DEs in a pre-ATDPS vs ATDPS in 7 geriatric nursing homes. Two other nursing homes to which we provide pharmaceutical care service were excluded, because one of them served a non-geriatric population with disabilities, and the other had recently opened.

Scope: The study was conducted in a Hospital Pharmacy Service that provided pharmaceutical care to 9 nursing homes, most of which served geriatric patients. The pharmaceutical care provided included validation of all electronic medical prescription orders, specialized review of complex treatments, dispensation of all medications per patient, follow-up of reported MEs and discussing them with the centre's team, and training according to specific needs.

Pre-ATDPS Dispensation: The Pharmacy Service dispensed medications in weekly pillboxes that were correctly identified but not prepared by dose, such that nurses could later organize the doses according to a

time schedule. This process served as a way to check that the dispensed medicine was correct.

ATDPS Dispensation: The ATDPS was implemented in the pharmacy service in August 2014. We choose a Xana 4001U2 Toshō® ATDPS (Figure 1), which is an automated dispensing cabinet with storage capability using a barcode system, with 400 feeders specifically calibrated for capsules or tablets out of their original packaging. Fractionated or low-rotation tablets are not stored, but are incorporated using a removable tray at the time of dispensing. This system uses an interface between the centre's electronic prescription software and the ATDPS software to dispense and repackage medication at the required dose and number of doses per patient using polyester film bags (Figure 1). In our Service, the bags are always printed on and, in this study, contained the following information: barcode, patient's name, location (nursing home and dining room), date and specific time of dose, name of the medications in the bag, their doses, and the total number of tablets/capsules. Given the characteristics of the study population under care, the letter "T" was printed ("triturada" in Spanish) to help administration. This information was obtained using the nursing assessment included in the Electronic Medical Record (EMR).

As a complement to the ATDPS, the Pharmacy Service has an Automated Medicine Detection Machine (AMDM) (Global Factories®, The Hague, The Netherlands) (Figure 2) that verifies the contents of the bags previously created on the ATDPS by reading the barcode and taking a photograph of each bag. Any alarms generated by the AMDM are manually reviewed and, if needed, corrected before the pharmacist validates the dispensing medication. In this way, 100% of the doses dispensed by the ATDPS are checked in the Pharmacy Service.

Any other pharmaceutical form (i.e. liquid, effervescent, buccal, sublingual, inhalers, thermolabile, transdermal, cytotoxic, and injectable products) were dispensed outside the automated system and sent without

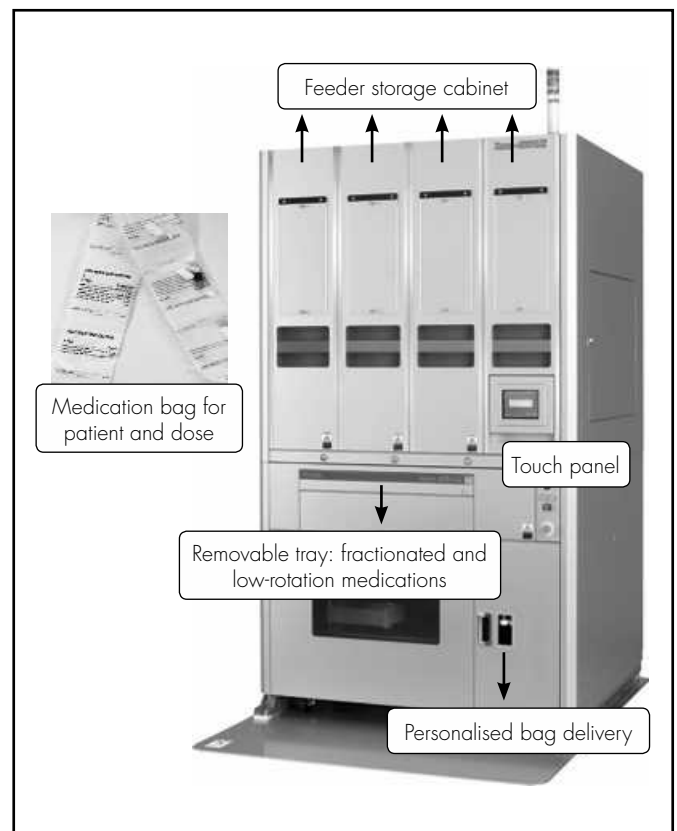


Figure 1. A Xana 4001U2, its parts, and a polyester film bag individualised for patient and dose.

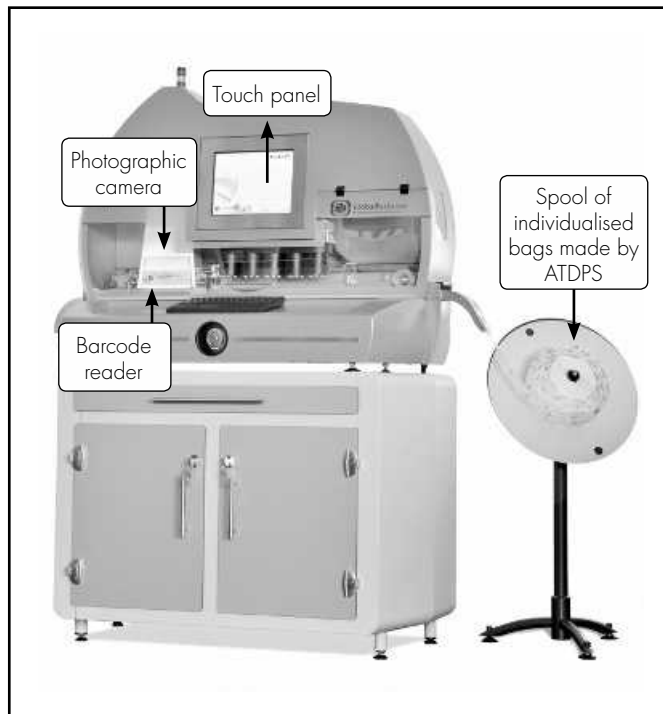


Figure 2. Automated Medicine Detection Machine (AMDM) (MDM2, Global Factories®) and its parts.

checking the preparation. Thus, there were two parallel dispensing and administration systems, which we called “blister packaging” and “non-blister packaging”. Dispensing was conducted each week.

Reporting medical errors: In our organization, any health professional can voluntarily report MEs using the EMR. The acting physician follows up the error and is in charge of solving and closing the reported incident. The pharmacist classifies the MEs according to the updated version of the classification system created by the Ruiz-Jarabo 2000 working group. This system classifies MEs by type and location and by severity, ranging

from “A=a situation that can potentially lead to an error” to “I=Fatal Error”¹⁶. In this classification system, therapeutic nonadherence is included as an ME.

Variables analysed: This study compared information on the nursing home residents in 2013 (pre-ATDPS) with that of the residents in 2015 (ATDPS). The following variables were analysed: sociodemographic variables (age and sex); functional capacity (Barthel index)¹⁷; cognitive function measured using the 35-point version of the Mini Mental State Examination (MMSE-35) adapted by Lobo *et al.*¹⁸ and the Global Deterioration Scale/Functional Assessment Staging (GDS-FAST)¹⁹; and pharmacological variables (number of medications, autonomy in the handling of medicines, and need for crushed medication). These variables affected pharmacotherapy and the type of ME. All reported MEs were analysed, except for nonadherence. DE were analysed in greater depth. The frequency of each ME was calculated by dividing the number of reported errors by the number of residents served (expressed as a rate), and by dividing the number of errors by the number of dispensations (expressed as a rate). When the ME was a DE, it was labelled as “an opportunity for DE”.

Statistical analysis: At the descriptive level, sociodemographic, functional capacity, cognitive functioning, and pharmacological variables were analysed according to their frequency, mean, and standard deviation. Differences between the pre-ATDPS and ATDPS groups by age, functional capacity, and cognitive functioning were analysed using the Student *t*-test for independent samples. The data was analysed using the SPSS v20.0 statistical software package.

Results

In 2013, the Pharmacy Service prepared weekly pill boxes (1,964,685 doses) for 7 nursing homes. These boxes were not checked. In 2015, the Pharmacy Service prepared 742,895 bags (2,222,580 doses), which comprised 63% of the medications dispensed to the same 7 nursing homes.

Table 1 shows the demographic data, functional capacity, and cognitive and pharmacological functioning of the study population for each study period. The results show that during both study periods the residents were similar in age and functionality ($P > 0.05$), whereas statistically significant differences were found in cognitive functioning between residents who could be measured with the MMSE-35 ($P < 0.01$). The mean score on the MMSE-35 was higher in the ATDPS group than in the pre-ATDPS group. The typical profile of a person admitted to the nursing home was an elderly person, more commonly a woman, with

Table 1. Description of the Residential Population Before and After Implementation of the ATDPS

	2013 (pre-ATDPS)	2015 (ATDPS)	p
Number of residents attended	1,327	1,398	
Mean age in years (age range)	83.9 (SD = 8.3) 40-99	83.6 (SD = 8.5) (41-101)	$p > 0.05$
Sex (% women)	66%	63.8%	
Median Barthel index (interquartile range)	37.5 63	43 62	$p > 0.05$
Patients diagnosed with dementia (%)	576 (43.4%)	617 (44.1%)	
No. of patients with non-assessable MMSE (%)	333 (25.1%)	357 (25.5%)	
Mean MMSE-35 in assessable patients	20.3 (SD = 7.8)	21.7 (SD = 7.9)	$p < 0.01$
Number of residents diagnosed with Alzheimer’s and GDS-FAST score ≥ 6 (%)	188 (14.2%)	217 (15.5%)	
Mean number of medications per resident	6.9	7.3	
Autonomous for managing their own medication	15 (1%)	14 (1%)	
Number of residents who need crushed medication (%)	425 (32%)	461 (33%)	

SD, standard deviation; MMSE-35, 35-point version of the Mini Mental State Examination adapted by Lobo *et al.*; GDS-FAST, Global Deterioration Scale-Functional Assessment Staging (Reisberg *et al.*, 1985)

significant functional impairment (Barthel index) and/or cognitive impairment (MMSE-35) and polypharmacy. A significant number of residents could not be assessed using the MMSE-35, mainly because of severe cognitive deficits (i.e. MMSE-35 scores between 0 and 10), but also because of refusal or behavioural disorders. Therefore, if all the non-assessable residents had been included, the mean MMSE-35 score would have been considerably lower. In total, 15% of the residents had severe or very severe Alzheimer's disease according to the GDS-FAST scale.

Table 2 shows the MEs reported in each period, with a detailed breakdown of DEs. In 2013 (pre-ATDPS), 408 DEs (1.1 DE/d) were reported. In total, 43 errors reached the patient, 5 of which caused harm. In 2015 (ATDPS), 36 DEs were reported. Of these, 22 involved non-blister packages (non-automated dispensing) (61%) and only 4 involved automated dispensation (11%). In total, 6 errors reached the patients, and of these only 1 required follow-up, although the error did not cause harm. The opportunity for DE was 0.02% in 2013 and 0.0016% in 2015.

The data show that automation led to a relative reduction of 91% in reported DEs; that is, for every 1000 doses dispensed, there were 0.19 fewer DEs in 2015 (automated system) than in 2013 (pill boxes).

Discussion

The aim of this study was to compare the incidence and severity of reported DEs in the process of dispensing to nursing homes using manual vs mainly automated dispensing. The results indicate that the introduction of an ATDPS significantly decreased (i.e. a relative decrease of 91%) the number of reported DEs, and also decreased the number and severity of DEs that reached the patient. Taking into account that the residents of these nursing homes are at a high risk of medication-related problems, the reduction of DEs and the prevention of DEs reaching patients are relevant to improving safety in the use of medicine in these settings.

During the 2 study periods, the study populations had similar characteristics regarding the number of residents receiving care, sociodemographic data, physical function, and medication use. Therefore, the types of MEs reported are comparable. Significant differences were found in the mean MMSE-35 scores of the assessable residents in the 2 periods, although these differences may not have any relevant clinical impact.

The high number of reported errors should be viewed within the context of a high number of dispensed doses and the complexity of the medication use process. The results show that there was a slight increase in the reporting of all errors in the ATDPS period compared with the pre-ATDPS period. This increase was probably due to the continuous training conducted by the Pharmacy Service, which stressed the importance of reporting errors and the promotion of a non-punitive culture as a tool for improvement. The significant decrease in DEs was due to the incorporation of automated dispensing technology. Another study conducted in nursing homes⁵ found that, despite the use of an ATDPS, there was a high rate of medication administration errors, which were attributed to the complexity of the process. A cross-sectional study with 256 residents from 55 nursing homes in the UK found that the average number of errors per resident was 1.9²⁰. This figure is somewhat higher than the figures observed in the pre-ATDPS period (1.1) and in the ATDPS period (1.38). In the present study, the greatest decrease in errors was associated with automated dispensation (blister-packaged medications) vs manual dispensation (non-blister packaged medications). Thus, automated dispensation had a direct effect on the results.

The error classification created by the Ruiz-Jarabo 2000 working group¹⁶ includes therapeutic nonadherence as an ME. However, given that the main aim of this study was to compare errors due to the use of different dispensing systems and the overall medication use process, these nonadherence errors were excluded from data analysis. When a study patient with cognitive impairment refused medication (e.g. by spitting it out or being aggressive), the behaviour was classified as nonadherence. Nonadherence or refusal was very common in the nursing homes (i.e. around 40% of reported incidents).

A review of the literature on the incidence, type, and causes of DEs¹¹ showed that the incidence of DEs in community and hospital pharmacies ranged from 0.01% to 2.7% per number of dispensed doses. In our study, the percentage of reported DEs per resident under manual dispensing (0.02% DEs per dispensed dose) was similar to that found in the abovementioned study, but it was lower under automated dispensing (0.0016%).

There is widespread use of monitored dosage systems (MDS) for dispensing medication in nursing homes, although there is no clear evidence

Table 2. Analysis of reported errors pre-ATDPS and ATDPS

	2013 (pre-ATDPS)	2015 (ATDPS)	RRR and ARR relative to number of dispensed doses
No. reported incidents	2,587	3,076	
No. errors excluding nonadherence (%)	1,480 (57%)	1,930 (62%)	
No. doses dispensed/y	1,964,685	2,229,580	
Error rate per dispensed dose (%)	0.075	0.087	
No. errors per number of residents attended	1.10	1.38	
No. errors severity ≥ E	78	52	
No. of reported DEs	408	36	RRR: 0.91 ARR: 0.0019
DE rate per resident	0.31	0.026	
Rate of DEs per dispensed dose (%)	0.02	0.0016	
No. DEs that reached patients (severity ≥ C)	43	6	RRR: 0.88 ARR: 0.000018
No. DEs severity ≥ D	5	1	RRR: 0.82 ARR: 0.0000205
No. DEs severity ≥ E	1	0	RRR: 1 ARR: 0.00

Error severity C, error reached the patient with no harm; error severity D, error reached the patient with no harm, with follow-up; Error severity E, error reached the patient, caused temporary harm, required intervention; RRR, relative risk reduction; ARR, absolute risk reduction; DE, dispensing errors.

ce to conclude that this system reduces administration errors. The British National Health Service found a number of disadvantages to the use of MDS in care homes^{21,22}. Our results showed that an ATDPS increased safety in dispensation to nursing homes. Before the ATDPS was implemented, a project was conducted to analyse the medication use process in the nursing homes, the hospital, and the type of population served. This aspect was taken into account when selecting the technology. For example, a large number of nursing home residents need crushed medication. The ATDPS system can crush the contents of the bag with little manipulation of the content.

A study conducted in a hospital pharmacy showed that the use of bar code technology in the medicine dispensing process reduced DEs by 85%. Furthermore, the percentage of potentially severe adverse drug events (ADEs) due to DEs was reduced by 63%²³. In our study, the implementation of an ATDPS and the use of barcodes to guarantee safety and traceability reduced DEs by 91%, and reduced the number of errors reaching the patient and the most severe errors.

It has been shown that Pharmacy Services play a role in the safety of the medication use process in hospitals, not only by detecting prescription errors²⁴, but also by dispensing medication in such a way that its subsequent administration reaches the highest levels of safety. However, few studies have assessed the relevance of Pharmacy Services in nursing homes, in which the indicators of healthcare quality and automation may be different from those assessed in the hospital setting. Falls, pressure sores, infection, and MEs are among the safety indicators used in nursing homes²⁵. Therefore, pharmacists working in this setting need to know how each nursing home functions, both in general and in detail, in order to adapt the dispensation process to its individual characteristics, thus guaranteeing the highest level of safety²⁰.

There is widespread experience of ADS in hospitals and their contribution to patient safety²⁶. However, evidence is scarce on their improving quality and safety in the process of dispensing medicines to nursing homes. At the time of publication of this study, there is no published data on the level of implementation of dispensing technologies in nursing homes in Spain. The only exception is a communication presented at the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) Conference in 2017 by the SEFH CRONOS and TECNO working groups, which reported that only 3.7% of the Pharmacy Services in Spain that dispensed medications to nursing homes used some kind of ADS. Thus, this study is a novel contribution to the literature.

Bibliography

- Mira JJ, MartínezJimeno L, Orozco-Beltrán D, Iglesias-Alonso F, Lorenzo S, Nuño R, *et al*. What older complex chronic patients need to know about their everyday medication for safe drug. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:713-21. DOI: 10.1517/14740338.2014.916272
- Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:79-89. DOI: 10.1007/s00228-016-2136-8
- Allred DP, Standage C, Fletcher O, Savage I, Carpenter J, Barber N, *et al*. The influence of formulation and medicine delivery system on medication administration errors in care homes from older people. *BMJ Qual Saf*. 2011;20:397-401. DOI: 10.1136/bmjqs.2010.046318
- Grissinger M. How to prevent medication errors in long-term care: Part 2. *Consult Pharm*. 2007;22:646-58.
- Van den Bemt PML, Idzinga JC, Robertz H, Kormelink DG, Pels N. Medication administration errors in nursing Homes using an Automated Medication Dispensing System. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16:486-92. DOI: 10.1197/jamia.M2959
- Verrue CL, Mehuis E, Somers A, Van Maele G, Remon JP, Petrovic M. Medication administration in nursing homes: pharmacists' contribution to error prevention. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11:275-83. DOI: 10.1016/j.jamda.2009.10.013
- Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf*. 2006;29:1011-22.
- Szczepura A, Wild D, Nelson S. Medication administration errors for older people in long-term residential care. *BMC Geriatrics*. 2011;11:82. DOI: 10.1186/1471-2318-11-82
- Van den Bemt PMLA, Robertz R, de Jong AL, van Roon EN, Leufkens HGM. Drug administration errors in an institution for individuals with intellectual disability: an observational study. *J Intellectual Disability Research*. 2007;51:528-36.
- Genua MI, Ferro A. Retos y oportunidades del envejecimiento y la cronicidad para el farmacéutico de hospital. *Farm Hosp*. 2013;37:348-50. DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.830
- James KL, Barlow D, McArtney R, Hiom S, Roberts D, Whittlesea C. Incidence, type and causes of dispensing errors: a review of the literature. *Int J Pharm Pract*. 2009;17:9-30.
- Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. *Farm Hosp*. 2016;40:302-15. DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10430
- Hamilton D, Hope J. Do automated dispensing machines improve patient safety? *Can J Hosp Pharm*. 2009;62:516-9.
- Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ*. 2000;320:788-91.
- Ferencz N. Safety of Automated Dispensing Systems. *US Pharm*. 2014;39(8) (Pharm&Tech suppl):8-12.
- Otero MJ, Castañó B, Pérez M, Codina C, Tames MJ, Sánchez T. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp*. 2008;32:38-52.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.

However, this study has limitations. For example, the study mainly addressed a single stage of the medication use process (i.e. the dispensation stage). Furthermore, the study only analysed voluntarily reported MEs rather than directly observed MEs, which would have involved the health professionals and would probably have led to an underestimation of MEs.

Future research should address the most suitable dispensing systems for nursing homes, and analyse in depth the effect of these systems on stages of the medication use process other than the dispensing stage. In our institution, an anticipated improvement in the safety of medication administration are the print barcodes on the dispensing bags, but the Administration does not use them..

Pharmaceutical care to nursing homes should be standardised to achieve equality regardless of ownership of the home or its size.

In conclusion, the implementation of an ATDPS significantly improved safety in dispensing and the subsequent administration of solid medicines to nursing homes. The voluntary reporting of MEs allowed us to compare safety in 2 different dispensing systems in nursing homes.

Funding

No funding declared.

Conflicts of interest

No conflicts of interest declared.

Contribution to the scientific literature

There are few publications on the automated dispensing of medicines in nursing homes. Given that institutionalized patients are both frail and polymedicated, it is essential to ensure that dispensation is both safe and adapted to the needs of the residents and the institutions.

The results of this study show that an Automated Tablet Dispensing and Packaging System can contribute to the safe dispensing of medicines in nursing homes, in which the institutionalized population is particularly vulnerable to medication errors.

These results derive from the careful selection of an automated system which, in addition to being safe, is adapted to the needs of nursing homes and the medication use process.

18. Lobo A, Ezquerro J, Gómez Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. Cognoscitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1979;3:189-202.
19. Reisberg B, Ferris SH, Franssen E. An ordinal functional assessment tool for Alzheimer's type dementia. *Hosp Community Psychiatry*. 1985;36:593-5.
20. Barber ND, Alldred DP, Raynor DK, Dickinson R, Garfield S, Jesson B, et al. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care*. 2009;18:341-6. DOI: 10.1136/qshc.2009.034231
21. Oxfordshire CHUMS Working Group & Medicines Management Team. Good Practice Guidance E: Monitored Dosage Systems (MDS) in Care Homes [Monografía en Internet]. Oxford: NHS Oxfordshire Clinical Commissioning Group; 2013 [citado 06/10/2014]. Disponible en: <http://www.oxfordshireccg.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/05/Good-Practice-Guidance-E-Monitored-Dosage-Systems-MDS-in-Care-Homes.pdf>
22. Alldred D, Baqir W, Bennison G, Brown B, La Motte A, George K, et al. Managing medicines in care homes [Monografía en Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 [citado 06/10/2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/sc1>
23. Poon EG, Cina JL, Churchill WW, Mitton P, McCrea ML, Featherstone E, et al. Effect of Bar-code Technology on the Incidence of Medication Dispensing Errors and Potential Adverse Drug Events in a Hospital Pharmacy. *AMIA Annu Symp Proc*. 2005:1085.
24. Rogers T, Livingstone C, Nicholls J, Wolper S. A collaborative evaluation of pharmacy interventions in the care of inpatients in community hospitals. *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23:348-51.
25. Simmons SF, Schnelle JF, Sathe NA, Slagle JM, Stevenson DG, Carlo ME, et al. Defining Safety in the Nursing Home Setting: Implications for Future Research. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:473-81. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.03.005
26. Fung EY, Leung B. Do automated dispensing machines improve patient safety? *Can J Hosp Pharm*. 2009;62:516-7.

Cómo citar este artículo:

· Vicente-Sánchez S, Olmos-Jiménez R, Ramírez-Roig C,
· García-Sánchez MJ, Valderrey-Pulido M, de la Rubia-Nieto A.
· Adherencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años que
· sufren reingresos precoces. Farm Hosp. 2018;42(4):147-151.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Adherencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años que sufren reingresos precoces

Treatment adherence in patients more than 65 years who experience early readmissions

Sergio Vicente-Sánchez¹, Raquel Olmos-Jiménez², Cristina Ramírez-Roig²,
María José García-Sánchez³, Manuel Valderrey-Pulido¹,
Amelia de la Rubia-Nieto¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. ²Servicios Centrales, Servicio Murciano de Salud, Murcia, España.

³Gestión Hospitalaria, Hospital de los Arcos, Murcia, España.

Autor para correspondencia

Sergio Vicente Sánchez
Avenida Don Juan de Borbón N.º 18 3ºF
30007 Murcia, España.

Correo electrónico:
sergiovicente87@hotmail.com

· Recibido el 27 de septiembre de 2017;
· aceptado el 16 de febrero de 2018.

· DOI: 10.7399/fh.10907

Resumen

Objetivo: Analizar la frecuencia del incumplimiento terapéutico en pacientes que sufren reingresos hospitalarios precoces e identificar los factores asociados al mismo.

Método: Estudio observacional descriptivo de tres meses de duración (marzo-mayo de 2014). Se incluyeron todos los pacientes mayores de 65 años que reingresaron en los 3-30 días siguientes al alta hospitalaria. Fueron excluidos los reingresos programados y los reingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, servicio médico, categoría diagnóstica mayor, polimedicación, número de días desde el alta, presencia de hipertensión y/o diabetes. Se evaluó el cumplimiento terapéutico y la dificultad en la administración de medicación mediante el test de Morisky-Green y el test de Haynes-Sackett, respectivamente. Se realizó un análisis descriptivo de las variables y se relacionaron estas con la adherencia terapéutica. Las variables con significación estadística se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante.

Resultados: El 57% de los pacientes presentaron falta de adherencia al tratamiento farmacológico. El 23% presentaba dificultad en la administración de la medicación. Un 86% presentaba comorbilidades (hipertensión y/o diabetes) y el 79% tenía cuidador. El 86% de los pacientes estaban polimedcados (≥ 5 fármacos). Existe relación entre la falta de adherencia y la dificultad en la administración de los medicamentos ($p=0,021$), la polimedicación ($p=0,002$) y la presencia de diabetes *mellitus* ($p=0,018$).

Conclusiones: La polimedicación, la presencia de diabetes *mellitus* y la existencia de dificultad en la administración de la medicación se evidencian como factores pronósticos de la falta de adherencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años.

Abstract

Objective: Analyze the frequency of therapeutic noncompliance in patients who suffer early readmissions, and identify the factors associated with it.

Method: Observational, descriptive study of three months duration (March - May 2014). All patients older than 65 years who readmitted in the 3-30 days following the last hospital discharge were included. We excluded programmed re-admissions and readmissions in the Intensive Care Unit. The variables collected were: age, sex, medical service, major diagnostic category, polypharmacy, number of days since the last hospital discharge, presence of hypertension and/or diabetes. The therapeutic compliance and the difficulty in the administration of medication were evaluated by means of the Morisky-Green test and the Haynes-Sackett test respectively. A descriptive analysis of the variables was carried out and they were related to the therapeutic adherence. The variables with statistical significance were included in a multivariate logistic regression model.

Results: Fifty seven percent of the patients presented lack of adherence to pharmacological treatment. Twenty three percent had difficulty administering the medication. Eighty six percent had comorbidities (hypertension and/or diabetes) and 79% had a caregiver. Eighty six percent of patients were polymedicated (≥ 5 drugs). There is a relationship between lack of adherence and difficulty in the administration of medications ($p=0.021$), polypharmacy ($p=0.002$), and the presence of diabetes *mellitus* ($p=0.018$).

Conclusions: Polymedication, the presence of diabetes *mellitus* and the existence of difficulty in the administration of medication are evidenced as prognostic factors of the lack of adherence to treatment in patients older than 65 years.

PALABRAS CLAVE

Envejecimiento; Reingresos; Adherencia a la medicación;
Cumplimiento del paciente; Polimedicación.

KEYWORDS

Aging; Readmission; Medication adherence;
Patient compliance; 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.

Introducción

El incremento de la esperanza de vida en los países desarrollados está originando un crecimiento acelerado en el porcentaje de personas mayores de 65 años, que tiene como consecuencia un envejecimiento de la población. Concretamente en España, según el Instituto Nacional de Estadística, la población mayor de 65 años ha pasado de representar un 7% en 1950 a situarse en el año 2014 en un 18%, además se estima que la cifra aumentará hasta alcanzar un 25% en el año 2029 y un 39% en el año 2064¹.

Este envejecimiento progresivo de la población lleva aparejado un aumento importante de las enfermedades crónicas que se asocian con pobres estados de salud y, como consecuencia de esto, un importante aumento de personas que pasan los últimos años de su vida en situaciones de dependencia y que necesitan una asistencia sanitaria continua y de calidad. Las enfermedades crónicas, por tanto, suponen el mayor desafío actual para los servicios de salud, con un evidente fracaso de los modelos de atención convencionales, que se traduce en una interminable cascada de hospitalizaciones evitables y fallos en la continuidad asistencial, lo cual influye directamente en los pacientes².

Actualmente, el incumplimiento terapéutico se considera como uno de los factores que más puede influir negativamente en la salud de los pacientes con enfermedades crónicas. Según un informe publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los países desarrollados la adherencia terapéutica en pacientes que padecen enfermedades crónicas es solo del 50%³. El incumplimiento terapéutico puede derivar en consecuencias clínicas graves, entre ellas, la aparición de efectos indeseados o de ineficacia medicamentosa, lo que puede conllevar un aumento tanto de la frecuencia como de la precocidad de los ingresos hospitalarios^{4,5,6}. Los datos disponibles sobre la relación existente entre el incumplimiento terapéutico y los reingresos hospitalarios son escasos en la literatura, por ello, se decidió desarrollar un estudio cuyo objetivo fue analizar la frecuencia de incumplimiento terapéutico en pacientes que sufren reingresos hospitalarios e identificar los factores asociados al mismo.

Métodos

Diseño y población de estudio. Se realizó un estudio observacional, transversal de tres meses de duración (marzo-mayo 2014), en el cual se incluyeron todos los pacientes mayores de 65 años que sufrieron un reingreso precoz en cualquier servicio clínico del hospital. Un reingreso precoz fue definido como aquel que se produjo entre los 3 y 30 días siguientes a la última alta hospitalaria.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes reingresados de forma programada para procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos y aquellos pacientes con criterios de reingreso directo a la Unidad de Cuidados Intensivos. La selección de pacientes era realizada diariamente mediante la revisión de los ingresos ocurridos en las veinticuatro horas anteriores.

Variables del estudio. Las variables incluidas en el estudio fueron:

- **Variables demográficas, clínicas y asistenciales:** Edad, sexo, días entre el último alta hospitalaria y reingreso, servicio médico de reingreso, categoría diagnóstica mayor o CDM (diagnósticos codificados por el Ministerio de Sanidad a través del sistema de clasificación estandarizado CIE-9-MC), presencia de comorbilidades comunes como hipertensión arterial (HTA) y/o diabetes mellitus (DM), número de fármacos prescritos, polimedicación (≥ 5 fármacos/día), y persona responsable de la medicación (se consideró la existencia de cuidador cuando el responsable no era el propio paciente).
- **Variables relacionadas con la adherencia al tratamiento:** Test de Morisky-Green y test de Haynes-Sackett.

Realización de la entrevista clínica. El farmacéutico realizó una entrevista clínica de forma directa al paciente o, en su defecto, a la persona responsable de administrar la medicación al paciente. Para la entrevista se utilizaron dos cuestionarios validados para la evaluación del cumplimiento terapéutico^{7,8}.

1. **Test de Haynes-Sackett.** Consiste en una única pregunta: "La mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos; ¿tiene usted dificultades en tomar los suyos?".

Tabla 1. Test de Morisky-Green

Ítem	Respuesta
¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	SÍ/NO
¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	SÍ/NO
Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	SÍ/NO
Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	SÍ/NO

2. **Test de Morisky-Green.** Compuesto por cuatro preguntas de contraste con respuesta dicotómica (sí/no). Para ser considerado cumplidor, el paciente debe contestar afirmativamente a la pregunta número dos y negativamente a las otras tres. El Test de Morisky-Green se muestra en la tabla 1.

Análisis estadístico de los datos. Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes. Todas las variables continuas siguieron una distribución normal y fueron representadas como media (x) \pm desviación estándar (DE).

A continuación, se analizó la relación de las variables a estudio con la adherencia terapéutica. Para variables cualitativas, se utilizó el test Chi-cuadrado de Pearson (X^2), corrigiendo por el contraste de continuidad de Yates en el caso de tablas 2 x 2 y de Fisher cuando, en estas tablas de contingencia, más del 20% de las celdas presentaban una frecuencia esperada inferior a cinco. Se realizó la prueba de la *t-Student* para analizar una variable cuantitativa con distribución normal respecto a una variable cualitativa dicotómica y la prueba ANOVA en el caso de que la variable cualitativa estuviese formada por tres o más categorías.

Se realizó un análisis estadístico con un modelo de regresión logística de todas las variables con la variable dependiente adherencia (resultado del test Morisky-Green). Las variables que alcanzaron un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariante se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante. Para estimar el efecto independiente de cada variable explicativa se usó la *odds ratio* (OR) y su respectivo intervalo de confianza (IC 95%). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS 19.0.

Resultados

Durante el periodo de estudio se produjeron 5.849 ingresos hospitalarios, de los cuales alrededor del 7% (427) fueron en pacientes mayores de 65 años. La tasa de reingresos precoces hospitalarios en pacientes mayores de 65 años fue del 29% (124) (Tabla 2). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 77 ± 7 años (rango: 65-93 años), y el 56% (69) eran varones. El 86% (107) de los pacientes presentaron HTA y/o DM: únicamente HTA 36% (45), DM 8% (10) y ambas 42% (52). La media de fármacos presentes en el tratamiento crónico fue de 9 ± 4 (rango 1-19). El 86% (107) eran pacientes polimedicados (≥ 5 fármacos) y un 79% (98) de los pacientes dependían de otra persona para la administración de la medicación. La media de los días transcurridos desde la última alta hasta el reingreso fue de 14 ± 8 días. Con respecto a las CDM, las tres categorías que agruparon el 53,9% de

Tabla 2. Tipo de reingreso en pacientes mayores de 65 años durante el período de estudio

Tipo Reingreso	N (%)
Reingreso precoz (entre 3 - 30 días)	124 (29%)
Reingresos > 30 días desde la última alta hospitalaria.	202 (47,3%)
Reingresos programados.	72 (16,9%)
Reingresos < 3 días desde la última alta hospitalaria.	23 (5,4%)
Reingresos en Unidad de Cuidados Intensivos.	6 (1,4%)

Adherencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años que sufren reingresos precoces

los pacientes fueron enfermedades del aparato circulatorio 21,8% (27)], enfermedades del aparato respiratorio [18,5% (23)] y enfermedades del aparato digestivo [13,7% (17)]. El servicio que acaparó mayor número de pacientes correspondió a Medicina Interna [31,5% (39)], seguido por Cirugía Cardiovascular [8,9% (11)], Digestivo [8,1% (10)], Cardiología [8,1% (10)], Oncología [6,5% (8)], y Neumología [5,6% (7)] principalmente.

Según el test de Haynes-Sackett un 23% (29) de los pacientes mostraron dificultad en la administración de la medicación. Los resultados del test de Morisky-Green mostraron que el 57% (71) de los pacientes no presentaron adherencia terapéutica a su tratamiento crónico.

Al analizar los factores que se relacionaron con la falta de adherencia (Tabla 3), no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad ($p=0,245$), sexo ($p=0,363$), hipertensión ($p=,840$) y presencia de cuidador ($p=0,19$). Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la falta de adherencia y la dificultad en la administración de los medicamentos (test de Haynes-Sackett, $p=0,021$) así como, en el número de fármacos ($p=,002$), presencia de polimedición ($p=0,002$), y la presencia de DM ($p=0,018$). En el análisis multivariante la dificultad en las administraciones de medicamentos, la presencia de polimedición y la presencia de DM fueron variables predictoras de no adherencia terapéutica (Tabla 4).

Discusión

La prevalencia de reingresos hospitalarios en mayores de 65 años en el presente trabajo se situó alrededor de un 7%. Este dato coincide con el descrito por otros estudios, en los cuales esta prevalencia oscila entre el 5% y el 14%.⁹ Quispe *et al.*¹⁰ consideran que dicha prevalencia

es muy variable, ya que existen determinados factores que pueden influir en su resultado como la edad y sexo del paciente, enfermedad causante del ingreso, comorbilidades, la educación sanitaria recibida, el manejo del régimen terapéutico y la consideración de reingreso precoz. En el presente estudio, un 29% de dichos pacientes cumplía los criterios de inclusión. La definición utilizada de reingreso precoz y la edad considerada han podido condicionar el tamaño de la muestra.

En el presente estudio, un 57% de los pacientes presentaron falta de adherencia terapéutica. Castellano Muñoz *et al.*¹¹ realizaron un estudio en pacientes mayores de 65 años que habían sufrido un ingreso hospitalario en el servicio de Medicina Interna, concluyendo que el 85% de los medicamentos son administrados de forma incorrecta y solo alrededor de un 9% de los pacientes realizaba correctamente el tratamiento. La diferencia en los resultados del presente estudio con los obtenidos por Castellano Muñoz puede deberse a que en su estudio se utilizaron métodos objetivos para medir la adherencia (contaje de blíster, visitas a domicilio, etc). Sin embargo, nuestro resultado sí coincide con los datos descritos por otros autores (Kripalani *et al.*¹², Nieuwlaat *et al.*¹³) los cuales estiman que entre el 20 y 50% de los pacientes con patologías crónicas no cumplen la prescripción médica adecuadamente.

La mayoría (79%) de los pacientes necesitaban la presencia de un cuidador para la administración de la medicación, esto es similar a lo obtenido por Quispe¹⁰ *et al.*, en el que un 66% de pacientes adultos mayores hospitalizados también disponían de un cuidador. Sin embargo, en el presente estudio se observa un mayor porcentaje de pacientes no adherentes en aquellos con cuidador, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Castellano Muñoz *et al.*¹¹ muestran mayor adherencia cuando

Tabla 3. Comparación de las distintas variables en función del resultado del test de Morisky-Green

		Morisky-Green (+) (n = 53)	Morisky-Green (-) (n = 71)	p
Sexo	Hombre	50,9% (27)	59,2% (42)	0,363
	Mujer	49,1% (26)	40,8% (28)	
Edad (años)	65-74	49,1% (26)	40,8% (29)	0,245
	75-84	37,7% (20)	33,8% (24)	
	> 85	13,2% (7)	25,4% (18)	
Resultado test Haynes-Sackett	SÍ	13,2% (7)	31% (22)	0,021
	NO	86,8% (46)	69% (49)	
N.º días		14,11 ± 7,62	14,61 ± 8,31	0,74
N.º de fármacos		7,98 ± 4,3	10,19 ± 3,4	0,002
Paciente polimedicado	SÍ	75,5% (40)	94,3% (67)	0,002
	NO	24,5% (13)	5,6% (4)	
Categorías diagnósticas mayores (CDM)	CVC	11,3% (6)	29,6% (21)	0,133
	DG	20,8% (11)	8,5% (6)	
	RESP	20,8% (11)	18,3% (13)	
Servicios médicos	MI	26,44% (14)	38% (27)	0,461
	CCV	5,7% (3)	11,3% (8)	
	DIG	15,1% (8)	2,8% (2)	
	CAR	5,7% (3)	9,9% (7)	
	ONC	73,6% (39)	76,1% (54)	
Cuidador	SÍ	73,6% (39)	83,1% (59)	0,198
	NO	26,4% (14)	16,9% (12)	
Hipertensión	SÍ	77,4% (41)	78,9% (56)	0,840
	NO	22,6% (12)	21,1% (15)	
Diabetes mellitus	SÍ	37,7% (20)	59,2% (42)	0,018
	NO	62,3% (33)	40,8% (29)	

Abreviaturas. *Categorías Diagnósticas Mayores*. CVC: enfermedades del aparato circulatorio; DG= enfermedades del aparato digestivo; RESP: enfermedades del aparato respiratorio; *Servicios Médicos*. CAR: cardiología; CCV: cirugía cardiovascular; DIG: digestivo; MI: medicina interna; ONC: oncología.

Tabla 4. Modelo de regresión logística multivariante para la falta de adherencia terapéutica en las variables con significación estadística

Variables	Multivariante	
	OR ajustada (IC 95%)	p
Haynes-Sackett	2,86 (1,08-7,57)	0,034
Paciente polimedocado	4,72 (1,36-16,4)	0,015
Diabetes mellitus	2,36 (1,09-5,1)	0,029

Abreviaturas. IC 95%: intervalo de confianza ;OR: odds ratio.

el paciente recibe ayuda con la administración del tratamiento (OR=6; IC del 95%:0,7-54,6). Asimismo, otros autores encontraron una mayor adherencia terapéutica en pacientes con cuidador. Galindo *et al.*¹⁴ relacionó la presencia de cuidador con un mejor cumplimiento terapéutico (83% vs. 65%; p=0,005), similar a lo obtenido en el estudio de Aggarwal *et al.*¹⁵ en el que los pacientes con cuidador tuvieron un 40% menos de probabilidades de ser no adherentes a sus medicamentos en comparación con los pacientes sin cuidador.

Al igual que en otros estudios¹⁶, los CDM predominantes en orden decreciente son los relacionados con el aparato circulatorio, respiratorio y digestivo. Con respecto al servicio médico mayoritario, más de un 30% de pacientes fueron ingresados en Medicina Interna. Verma *et al.*¹⁷ realizó un estudio descriptivo sobre el servicio de Medicina Interna, y muestra un predominio de pacientes de edad avanzada, pluripatológicos y con diagnósticos similares a los obtenidos en el presente estudio.

La media de fármacos consumidos diariamente por los pacientes en el presente estudio (9 ± 4) es superior a la observada en el trabajo de Garfinkel¹⁸ *et al.*, donde la media de fármacos consumidos diariamente por paciente fue de 7,7 ± 3,7 en pacientes crónicos, pluripatológicos y mayores de 70 años. Además, Martín-Pérez¹⁹ *et al.* realizan un estudio sobre la prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España en el que muestran, que alrededor de un 36% de pacientes consumen cuatro o más fármacos, mientras que en el presente estudio un 86% de pacientes están polimedocados (consume ≥ 5 fármacos/día). El mayor porcentaje de pacientes polimedocados en el estudio llevado a cabo así como el mayor número de fármacos consumidos por paciente al día, es debido, probablemente, a la población incluida en el estudio, ya que se trata de pacientes pluripatológicos que sufren un reingreso precoz. Los pacientes con mala adherencia al tratamiento presentaron en mayor medida hipertensión y/o DM, siendo en el caso de la diabetes una diferencia estadísticamente significativa y mostrándose la falta de adherencia como factor de riesgo en el paciente diabético (OR (IC 95%)=2,4 (1,1-5,1), p=0,029). Esto puede ser consecuencia de que estas patologías asintomáticas pero crónicas llevan asociadas la toma de medicamentos a largo plazo sin observar mejoras del estado de salud inmediatas, lo que puede conllevar a una mayor dificultad para cumplir el tratamiento prescrito. Diversos estudios muestran una baja adherencia terapéutica tanto en pacientes hipertensos^{20,21,22} como diabéticos²³. Mientras que en el estudio de Kamran *et al.* solo el 24% de pacientes hipertensos eran adherentes, en el caso de Tiesca Molina un 47% de los pacientes presentaban incumplimiento terapéutico.

En el presente estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de fármacos consumidos con respecto a la adherencia al tratamiento, con una menor adherencia para los pacientes que toma-

ban un mayor número de fármacos (10,2 ± 3,4 vs. 7,9 ± 4,3, p=0,002). Además, ser paciente polimedocado se muestra como factor de riesgo para la falta de adherencia (OR (IC 95%)=4,7 (1,4-16,4), p=0,015). Este resultado coincide con el observado por otros autores. Anderson *et al.*²⁴ comprobaron que el incumplimiento terapéutico en ancianos se relaciona con la ingesta de múltiples fármacos, observando que tomar más de tres medicamentos al día repercute en un peor cumplimiento terapéutico. El estudio realizado por Leal Hernández *et al.*²⁵ muestra que en pacientes mayores de 65 años solo el 30% de los pacientes que toman ocho fármacos conoce la posología de cada uno de ellos, además solamente el 10% de los pacientes que toman nueve fármacos y el 20% de los que toman ocho afirma tomarlos todos correctamente.

Con respecto al resultado del test de Haynes-Sackett, se obtuvo que un 23% de los pacientes encuentra dificultades a la hora de la administración de la medicación mostrándose esta dificultad como factor de riesgo de incumplimiento terapéutico (OR (IC 95%)=2,9 (1,1-7,6), p=0,034). Esta relación ha sido estadísticamente significativa y no ha sido contemplada en los trabajos revisados.

Como limitaciones del estudio, destacar la utilización de un método indirecto de medición del cumplimiento terapéutico, cuyos resultados no fueron contrastados con un método directo (por ejemplo monitorización farmacológica) u otro método indirecto (por ejemplo, conteo de comprimidos). Además, no haber realizado el cálculo estadístico del tamaño muestral y el tiempo reducido del estudio, puede haber impedido hallar diferencias estadísticamente significativas entre las variables. Por último, no se han evaluado todas las posibles variables que pueden afectar a la adherencia del paciente, como el nivel del conocimiento del paciente sobre su patología o medicación, los fármacos que en mayor medida son responsables de la falta de adherencia o la vía de administración de los mismos.

Un tercio de los pacientes mayores de 65 años sufren reingresos precoces, de los cuales el 57% de los pacientes presentan falta de adherencia a su tratamiento farmacológico y el 23% de ellos presentan dificultad en la administración de la medicación.

La polimedocación, la presencia de diabetes mellitus y la existencia de dificultad en la administración de la medicación se evidencian como factores pronóstico de la falta de adherencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años.

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

El incumplimiento de los tratamientos farmacológicos es un grave problema de salud pública y un reto para los sistemas sanitarios. Es por ello que evidenciar los factores predictores de la falta de adherencia sería de gran interés para los profesionales sanitarios, especialmente para los farmacéuticos hospitalarios, y así incrementar la atención en los pacientes que requieran más ayuda para la calidad y seguridad de su proceso farmacoterapéutico. En este sentido, este artículo aporta resultados reales en salud acerca de la relación entre estos pacientes y la adherencia al tratamiento farmacológico, lo que puede ser de gran utilidad a la hora de realizar intervenciones farmacéuticas destinadas a optimizar la farmacoterapia de dichos pacientes y, con ello, mejorar la calidad de vida de los mismos.

Bibliografía

- Ministerio de Fomento. Instituto Nacional de Estadística [página Web] Madrid; 31-08 2015 [25-01-2016]. Disponible en: http://www.ine.es/inebaseDYN/pro-pob30278/docs/meto_propob.pdf.
- Martín-Fernández J, Ariza-Cardiel G, Peña-Longobardo LM, *et al.* Gaining or losing: The importance of the perspective in primary care health services valuation. *Caylá JA*, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0188969. DOI:10.1371/journal.pone.0188969.
- Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004 [citado 25 sep 2017]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf>
- Rosen OZ, Fridman R, Rosen BT, Shane R, Pevnick JM. Medication adherence as a predictor of 30-day hospital readmissions. Patient preference and adherence. 2017;11:801-810. DOI:10.2147/PPA.S125672

5. Hochhalter AK, Basu R, Prasla K, Jo C. Retrospective cohort study of medication adherence and risk for 30-day hospital readmission in a Medicare Cost Plan. *Manag Care*. 2014 Jan;23(1):43-7.
6. Crespillo García E, Rivas-Ruiz, F, Contreras Fernández E, Castellano Muñoz P, Suárez Alemán G, Pérez-Trueba E. Conocimientos, percepciones y actitudes que intervienen en la adherencia al tratamiento en pacientes ancianos polimedificados desde una perspectiva cualitativa. *Rev Calid Asist*. 2013;28(1):56-62.
7. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus, MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-7.
8. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
9. Franchi C, Nobili A, Mari D, Tettamanti M, Djade C, Pasin L, *et al*. Risk factors for hospital readmission of elderly patients. *Eur J Intern Med*. 2013;24(1):45-51. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.10.005.
10. Quispe, T, Ticse R, Gálvez M, Varela L. Rehospitalización en adultos mayores de un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30(4):635-40.
11. Castellano-Muñoz P, Miranda-Ruiz A, Sojo-González G, Perea-Milla E, García-Alegria JJ, Santos-Rubio MD. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes ancianos tras el alta hospitalaria. *Enferm Clin*. 2008;18(3):120-6.
12. Kripalani S, Yao X, Haynes B. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Intern Med*. 2007;167:540-50. DOI:10.1001/archinte.167.6.540
13. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, *et al*. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;20(11):CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub.
14. Galindo Ocaña J, Ortiz-Camúñez MA, Gil-Navarro MV, Garrido Porras E, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. La discapacidad como barrera a la adherencia terapéutica en pacientes pluripatológicos: papel del cuidador principal. *Rev Clin Esp*. 2010;210(5): 221-6.
15. Aggarwal B, Liao M, Mosca L. Medication Adherence Is Associated with Having a Caregiver Among Cardiac Patients. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2013;46(2):237-242. DOI:10.1007/s12160-013-9492-8
16. Caminal Homar J, Morales Espinoza M, Sánchez Ruiz E, Cubells Larrosa MJ, Bustins Poblet M. Hospitalizaciones prevenibles mediante una atención primaria oportuna y efectiva. *Aten Primaria*. 2003;31(1):6-17.
17. Verma AA, Guo Y, Kwan JL, Lapointe-Shaw L, Rawal S, Tang T, *et al*. Patient characteristics, resource use and outcomes associated with general internal medicine hospital care: the General Medicine Inpatient Initiative (GEMINI) retrospective cohort study. *CMAJ Open*. 2017;11;5(4):E842-E849. DOI: 10.9778/cmajo.20170097. Epub 2017 Dec 13
18. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;(18):1648-54. DOI:10.1001/archinternmed.2010.355
19. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, *et al*. Prevalence of polypharmacy among the population older than 65 years in Spain: Analysis of the 2006 and 2011/12 National Health Surveys. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:2-8.
20. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:100. DOI:10.3389/fphar.2017.00100
21. Tuesca-Molina R, Gualalr-Castillón P, Banegas-Banegas JA, Graciani-Pérez Regadera A. Determinantes del cumplimiento terapéutico en personas mayores de 60 años en España. *Gac Sanit*. 2006;20(3):220-7.
22. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M, Malepour A, Heydari H. Determinants of Patient's Adherence to Hypertension Medications: Application of Health Belief Model Among Rural Patients. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2014;4(6):922-7. DOI:10.4103/2141-9248.144914
23. Kassahun T, Gesesew H, Mwanri L, Eshetie T. Diabetes related knowledge, self-care behaviours and adherence to medications among diabetic patients in Southwest Ethiopia: a cross-sectional survey. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):28. DOI: 10.1186/s12902-016-0114-x.
24. Anderson RT, Ory M, Cohen S, McBride JS. Issues of aging and adherence to health interventions. *Control Clin Trials*. 2000;21:171S-83S.
25. Leal Hernández M, Abellán Alemán J, Casa Pina MT, Martínez Crespo J. Paciente polimedificado: ¿conoce la posología de la medicación? ¿Afirma tomarla correctamente?. *Aten Primaria*. 2004;33(9):451-6.

How to cite this article:

· Vicente-Sánchez S, Olmos-Jiménez R, Ramírez-Roig C, García-Sánchez MJ, Valderrey-Pulido M, de la Rubia-Nieto A. Treatment adherence in patients more than 65 years who experience early readmissions.
· Farm Hosp. 2018;42(4):147-151.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Treatment adherence in patients more than 65 years who experience early readmissions

Adherencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años que sufren reingresos precoces

Sergio Vicente-Sánchez¹, Raquel Olmos-Jiménez², Cristina Ramírez-Roig², María José García-Sánchez³, Manuel Valderrey-Pulido¹, Amelia de la Rubia-Nieto¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. Spain. ²Servicios Centrales, Servicio Murciano de Salud, Murcia. Spain.

³Gestión Hospitalaria, Hospital de los Arcos, Murcia. Spain.

Author of correspondence

Sergio Vicente Sánchez
Avenida Don Juan de Borbón N.º 18 3ºF
30007 Murcia. España.

Correo electrónico:
sergiovicente87@hotmail.com

· Recibido el 27 de septiembre de 2017;
· aceptado el 16 de febrero de 2018.

· DOI: 10.7399/fh.10907

Abstract

Objective: To analyse the rate of therapeutic nonadherence in patients who experience early readmissions, and identify the factors associated with nonadherence.

Methods: An observational descriptive 3-month study (March-May 2014), which included all patients more than 65 years who were readmitted between 3 to 30 days following the last hospital discharge. Exclusion criteria: programmed re-admissions and readmissions to the Intensive Care Unit. Variables included in the study: age, sex, medical service, major diagnostic category, polypharmacy, number of days since the last hospital discharge, and hypertension and diabetes. Therapeutic adherence and difficulty in taking medication were assessed using the Morisky-Green test and the Haynes-Sackett test, respectively. A descriptive analysis of the variables was conducted, showing they were associated with therapeutic adherence. Statistically significant variables were included in a multivariate logistic regression model.

Results: In total, 57% of the patients were nonadherent to pharmacological treatment; 23% had difficulty taking their medication; 86% had comorbidities (hypertension and diabetes); 79% had a caregiver; and 86% were polymedicated (≥ 5 medications). There was an association between lack of adherence and difficulty in taking medications ($P=0.021$), polypharmacy ($P=0.002$), and diabetes mellitus ($P=0.018$).

Conclusions: Polymedication, diabetes mellitus, and difficulty in taking medication were shown to be prognostic factors of lack of adherence to treatment in patients more than 65 years.

Resumen

Objetivo: Analizar la frecuencia del incumplimiento terapéutico en pacientes que sufren reingresos hospitalarios precoces e identificar los factores asociados al mismo.

Método: Estudio observacional descriptivo de tres meses de duración (marzo-mayo de 2014). Se incluyeron todos los pacientes mayores de 65 años que reingresaron en los 3-30 días siguientes al alta hospitalaria. Fueron excluidos los reingresos programados y los reingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, servicio médico, categoría diagnóstica mayor, polimedicación, número de días desde el alta, presencia de hipertensión y/o diabetes. Se evaluó el cumplimiento terapéutico y la dificultad en la administración de medicación mediante el test de Morisky-Green y el test de Haynes-Sackett, respectivamente. Se realizó un análisis descriptivo de las variables y se relacionaron estas con la adherencia terapéutica. Las variables con significación estadística se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante.

Resultados: El 57% de los pacientes presentaron falta de adherencia al tratamiento farmacológico. El 23% presentaba dificultad en la administración de la medicación. Un 86% presentaba comorbilidades (hipertensión y/o diabetes) y el 79% tenía cuidador. El 86% de los pacientes estaban polimedicados (≥ 5 fármacos). Existe relación entre la falta de adherencia y la dificultad en la administración de los medicamentos ($p=0,021$), la polimedicación ($p=0,002$) y la presencia de diabetes *mellitus* ($p=0,018$).

Conclusiones: La polimedicación, la presencia de diabetes *mellitus* y la existencia de dificultad en la administración de la medicación se evidencian como factores pronósticos de la falta de adherencia al tratamiento en pacientes mayores de 65 años.

KEYWORDS

Aging; Readmission; Medication adherence;
Patient adherence; Polypharmacy.

PALABRAS CLAVE

Envejecimiento; Reingresos; Adherencia a la medicación;
Cumplimiento del paciente; Polimedicación.



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

Increased life expectancy in developed countries is accelerating growth in the percentage of people more than 65 years of age, resulting in an aging population. According to the Spanish National Institute of Statistics, the population more than 65 years rose from 7% in 1950 to 18% in 2014, and it is estimated that this figure will increase to 25% in 2029 and to 39% in 2064¹.

The progressive aging of the population is leading to a significant increase in chronic diseases associated with poor health status and, as a consequence, a significant increase in the number of people who spend their final years in a state of dependency and in need of continuous quality health care. Chronic diseases, therefore, represent the greatest current challenge for health services: in this setting, conventional healthcare models have clearly failed, which translates into an endless cascade of avoidable hospitalizations and failures in the continuity of care with a direct impact on patients².

Currently, therapeutic failure is considered to be one of the factors that has the greatest negative impact on the health of patients with chronic diseases. According to a World Health Organization (WHO) report, therapeutic adherence in patients with chronic diseases is only 50% in developed countries³. Nonadherence to therapy can lead to severe clinical consequences, including adverse effects or drug inefficiency, which can lead to an increase in the hospital admission rate and in early hospital admissions^{4,5,6}. Data on the association between therapeutic nonadherence and hospital readmission are scarce in the literature. Thus, we designed a study to analyse the rate of therapeutic nonadherence in patients readmitted to hospital and to identify the factors associated with nonadherence.

Methods

Design and study population. An observational cross-sectional 3-month study (March-May 2014), which included all patients more than 65 years who experienced early readmission to any hospital clinical service. Early readmission was defined as readmission between 3 and 30 days after the last hospital discharge.

Exclusion criteria were: patients readmitted for programmed diagnostic or therapeutic procedures; and patients fulfilling criteria for direct readmission to Intensive Care Units. Patients were selected on the basis of a daily review of readmissions during the previous 24 hours.

Study Variables. The following variables were included in the study:

- **Demographic, clinical, and healthcare variables:** Age, sex, number of days between the last hospital discharge and readmission, medical re-admission service, Major Diagnostic Category (MDC; diagnoses coded by the Ministry of Health through the ICD-9-CM standardized classification system), presence of common comorbidities such as hypertension (HBP) or diabetes mellitus (DM), number of prescribed medications, poly-medication (≥ 5 medications/d), and the person responsible for administering the medication (when the patient was unable to fulfil this role, the caregiver was considered to be this person).
- **Variables associated with adherence to treatment:** Morisky-Green test and Haynes-Sackett test.

Clinical interview. The pharmacist conducted a clinical interview with the patient or, failing this, with the person responsible for administering the medication. Two validated questionnaires were used in the interview to assess therapeutic adherence^{7,8}.

1. Haynes-Sackett test. This test comprises a single question: "Most patients have difficulty taking all their pills; Do you have difficulties in taking yours?"
2. Morisky-Green test. This test comprises 4 questions with a dichotomous answer (yes/no). To be considered adherent, the patient must answer "Yes" to question 2 and "No" to the other three. Table 1 shows the Morisky-Green test.

Statistical analysis of the data. We conducted a descriptive analysis of the study variables. Qualitative variables are expressed as absolute frequencies and as relative frequencies (percentages). All continuous variables followed a normal distribution and are expressed as mean (\bar{x}) \pm standard deviation (SD).

We analysed the association between the study variables and therapeutic adherence. Qualitative variables were analysed using Pearson's chi-

Table 1. Morisky-Green Test

Item	Answer
Do you ever forget to take your medications?	YES/NO
Do you take your medications at the indicated times?	YES/NO
When you feel well, do you stop taking your medications?	YES/NO
a If you ever feel unwell, do you stop taking them?	YES/NO

square (χ^2), applying Yates correction for continuity in the case of 2x2 tables and Fisher tables when more than 20% of the cells in these contingency tables had an expected frequency of less than 5. The Student *t*-test was used to analyse a quantitative variable with a normal distribution in relation to a dichotomous qualitative variable, and an ANOVA test was used when the qualitative variable comprised 3 or more categories.

A statistical analysis was performed using a logistic regression model of all the variables with adherence as the dependent variable (i.e., the result of the Morisky-Green test). The variables that reached a P value of $<.05$ in the univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model. The odds ratio (OR) and its respective confidence interval (95%CI) were used to estimate the independent effect of each explanatory variable. A P value of $<.05$ was used as a cutoff for statistical significance.

All data were processed using the SPSS 19.0 statistical package.

Results

During the study period, there were 5849 hospital admissions, of which around 7% (427) involved patients more than 65 years. The rate of early hospital readmissions in patients more than 65 years was 29% (124) (Table 2). The mean age of the study patients was 77 ± 7 years (range: 65-93 years), and 56% (69) were men. In total, 86% (107) of the patients had HBP or DM or both: only HBP, 36% (45); only DM, 8% (10); and HBP and DM, 42% (52). The mean number of medications used during chronic treatment was 9 ± 4 (range 1-19). In total, 86% (107) of patients were poly-medicated (≥ 5 medications), and 79% (98) of the patients were dependent on another person to administer medication. The mean number of the days from last discharge to readmission was 14 ± 8 days. A total of 53.9% of the patients were grouped into 3 MDCs: diseases of the circulatory system (21.8% [27]), diseases of the respiratory system (18.5% [23]), and diseases of the digestive system (13.7% [17]). The majority of patients were admitted to Internal Medicine (31.5% [39]), followed by Cardiovascular Surgery (8.9% [11]), Digestive Medicine (8.1% [10]), Cardiology (8.1% [10]), Oncology (6.5% [8]), and Respiratory Medicine (5.6% [7]).

The Haynes-Sackett test showed that 23% (29) of the patients had difficulty in taking their medication. The Morisky-Green test showed that 57% (71) of the patients were not adherent to their chronic treatment.

When analyzing the factors that were related to the lack of adherence (Table 3), no statistically significant differences were found between lack of adherence and age ($P=0.245$), sex ($P=0.363$), hypertension ($P=0.840$), and having a caregiver ($P=0.19$). However, statistically significant differences were found between lack of adherence and difficulty in the administration of medications (Haynes-Sackett test; $P=0.021$),

Table 2. Type of readmission in patients more than 65 years of age during the study period

Type of Readmission	N (%)
Early readmission (3-30 d)	124 (29%)
Readmission > 30 d from last hospital discharge	202 (47.3%)
Programmed readmission	72 (16.9%)
Re-admission < 3 d from last hospital discharge	23 (5.4%)
Readmission to the Intensive Care Unit	6 (1.4%)

number of medications ($P=0.002$), polypharmacy ($P=0.002$), and DM ($P=0.018$). The multivariate analysis showed that the variables predictive of non-adherence were difficulty in medication administration, polypharmacy, and DM (Table 4).

Discussion

In the present study, the rate of hospital readmissions in patients more than 65 years of age was around 7%. This figure is similar to that found in other studies (i.e., 5-14%)⁹. Quispe *et al.*¹⁰ suggested that this rate varies considerably because it can be influenced by a range of factors, such as the age and sex of the patient, the disease leading to admission, comorbidities, the patient's level of health education, the management of the therapeutic regimen, and the definition of early readmission. In the present study, 29% of these patients met the inclusion criteria. The size of the sample was determined by the definition of early readmission and the age threshold used for inclusion.

We found that 57% of the patients were not adherent to treatment. Castellano Muñoz *et al.*¹¹ conducted a study in patients more than 65 years who had been readmitted to Internal Medicine. These authors suggested that 85% of the medications were administered incorrectly and that only around 9% of patients were adherent to treatment. Differences between the results of the present study and those of Castellano Muñoz *et al.* may be due to their use of objective methods to measure adherence (blister count, home visits, etc). However, our results are similar to those described by other authors (Kripalani *et al.*¹²; Nieuwlaat *et al.*¹³), who estimated that between 20% and 50% of patients with chronic pathologies do not adhere to their medical prescription.

The majority (79%) of the patients needed a caregiver to administer medication. This figure is similar to that obtained by Quispe *et al.*¹⁰, who found that 66% of elderly hospitalized patients also had a caregiver. However, we found that the percentage of nonadherent patients was greater in those with caregivers, although this difference did not reach statistical significance. Castellano Muñoz *et al.*¹¹ found increased adherence in patients who received assistance in taking medication (OR=6; 95%CI: 0.7-54.6). Other authors have also found increased therapeutic adherence in patients with caregivers. Galindo *et al.*¹⁴ found an association between having a caregiver and better therapeutic adherence (83% vs 65%; $P=0.005$). These results were similar to those obtained by Aggarwal *et al.*¹⁵, who found a 40% lower probability of being non-adherent to medication in patients with a caregiver than in those without caregiver.

As in other studies¹⁶, the main MDCs found in the present study were associated (in decreasing order of importance) with the circulatory, respiratory, and digestive systems. The majority of the study patients were admitted to Internal Medicine (more than 30%). Verma *et al.*¹⁷ conducted a descriptive study of an Internal Medicine service, and found a predominance of elderly patients with multiple pathologies and diagnoses similar to those obtained in the present study.

In the present study, the mean number of medications consumed per patient per day was 9 ± 4 . This figure is higher than that observed by Garfinkel *et al.*¹⁸, who found that the mean number of medications consumed per patient per day was 7.7 ± 3.7 in chronic comorbid patients more than 70 years. Martín-Pérez¹⁹ *et al.* conducted a study in Spain on the prevalence of polypharmacy in patients more than 65 years, finding that around 36% of patients consumed 4 or more medications per day, whereas we found that 86% of patients consumed 5 or more medications per day. The elevated

Table 3. Comparison of the different variables according to the results of the Morisky-Green Test

		Morisky-Green (+) (n = 53)	Morisky-Green (-) (n = 71)	p
Sex	Men	50.9% (27)	59.2% (42)	0.363
	Women	49.1% (26)	40.8% (28)	
Age, y	65-74	49.1% (26)	40.8% (29)	0.245
	75-84	37.7% (20)	33.8% (24)	
	> 85	13.2% (7)	25.4% (18)	
Haynes-Sackett Test Results	YES	13.2% (7)	31% (22)	0.021
	NO	86.8% (46)	69% (49)	
No. days		14.11 ± 7.62	14.61 ± 8.31	0.74
No. medications		7.98 ± 4.30	10.19 ± 3.40	0.002
Polymedicated Patient	YES	75.5% (40)	94.3% (67)	0.002
	NO	24.5% (13)	5.6% (4)	
MDC	DCS	11.3% (6)	29.6% (21)	0.133
	DDS	20.8% (11)	8.5% (6)	
	DRS	20.8% (11)	18.3% (13)	
Medical Services	IM	26.44% (14)	38% (27)	0.461
	CVS	5.7% (3)	11.3% (8)	
	DIG	15.1% (8)	2.8% (2)	
	CAR	5.7% (3)	9.9% (7)	
	ONC	73.6% (39)	76.1% (54)	
Carer	YES	73.6% (39)	83.1% (59)	0.198
	NO	26.4% (14)	16.9% (12)	
Hypertension	YES	77.4% (41)	78.9% (56)	0.840
	NO	22.6% (12)	21.1% (15)	
Diabetes Mellitus	YES	37.7% (20)	59.2% (42)	0.018
	NO	62.3% (33)	40.8% (29)	

Abbreviations: MDC, Major Diagnostic Category; DCS, diseases of the circulatory system; DDS, diseases of the digestive system; DRS, diseases of the respiratory system; CAR, Cardiology; CVS, cardiovascular surgery; DIG, Digestive; IM, internal medicine; ONC, Oncology.

Table 4. Multivariate logistic regression model of the statistically significant variables associated with lack of therapeutic adherence

Variables	Multivariate	
	Adjusted OR (95%CI)	p
Haynes-Sackett	2.86 (1.08-7.57)	0.034
Polypharmacy	4.72 (1.36-16.40)	0.015
Diabetes mellitus	2.36 (1.09-5.10)	0.029

Abbreviations: 95%CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio.

percentage of polymedicated patients, as well as the high number of medications consumed per patient per day, was probably due to the characteristics of the study population, who were all patients with comorbidities who experienced early readmission. Most of the patients with poor adherence to treatment had HBP or DM. A statistically significant association was found between DM and poor adherence (OR [95%CI]= 2.4 [1.1-5.1], P=0.029), showing that DM was a risk factor for lack of adherence. These results could be due to the fact that asymptomatic but chronic pathologies are associated with taking long-term medications that do not immediately improve health, which may hinder adherence to the prescribed treatment. Several studies have found low therapeutic adherence in hypertensive patients^{20,21,22} and in diabetic patients²³. Although Kamran *et al.*²² found that 24% of hypertensive patients were adherent, Tucsca Molina²¹ found that 47% of the patients were nonadherent.

A statistically significant association was found between the number of medications consumed and adherence to treatment: patients who took more medications were less adherent (10.2±3.4 vs 7.9±4.3; P=0.002). In addition, polymedication was a risk factor for lack of adherence (OR [95%CI]=4.7 [1.4-16.4], P=0.015). This result is similar to that reported by other authors. Anderson *et al.*²⁴ found that therapeutic nonadherence in elderly patients is associated with polypharmacy and that taking more than three medications a day results in worse therapeutic adherence. The study conducted by Leal Hernández *et al.*²⁵ showed that 30% of patients more than 65 years who took 8 medications knew the dosages of all of them, and that only 10% of those who took 9 medications and 20% of those who took 8 medications said they took them all correctly.

Bibliography

- Ministerio de Fomento. Instituto Nacional de Estadística [página Web] Madrid; 31-08 2015 [25-01-2016]. Disponible en: http://www.ine.es/inebaseDYN/propob30278/docs/meto_propob.pdf
- Martín-Fernández J, Ariza-Cardiel G, Peña-Longobardo LM, *et al.* Gaining or losing: The importance of the perspective in primary care health services valuation. Caylá JA, ed. PLoS ONE. 2017;12(12):e0188969. DOI:10.1371/journal.pone.0188969.
- Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004 [citado 25 sep 2017]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf>
- Rosen OZ, Fridman R, Rosen BT, Shane R, Pevnick JM. Medication adherence as a predictor of 30-day hospital readmissions. Patient preference and adherence. 2017;11:801-810. DOI:10.2147/PPA.S125672
- Hochhalter AK, Basu R, Prasla K, Jo C. Retrospective cohort study of medication adherence and risk for 30-day hospital readmission in a Medicare Cost Plan. *Manag Care.* 2014 Jan;23(1):43-7.
- Crespillo García E, Rivas-Ruiz, F, Contreras Fernández E, Castellano Muñoz P, Suárez Alemán G, Pérez-Trueba E. Conocimientos, percepciones y actitudes que intervienen en la adherencia al tratamiento en pacientes ancianos polimedificados desde una perspectiva cualitativa. *Rev Calid Asist.* 2013;28(1):56-62.
- Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus, MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2008;40(8):413-7.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.
- Franchi C, Nobili A, Mari D, Tettamanti M, Djade C, Pasin L, *et al.* Risk factors for hospital readmission of elderly patients. *Eur J Intern Med.* 2013;24(1):45-51. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.10.005.
- Quispe T, Ticse R, Gálvez M, Varela L. Rehospitalización en adultos mayores de un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013;30(4):635-40.
- Castellano-Muñoz P, Miranda-Ruiz A, Sojo-González G, Perea-Milla E, García-Alegria JJ, Santos-Rubio MD. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes ancianos tras el alta hospitalaria. *Enferm Clin.* 2008;18(3):120-6.
- Kripalani S, Yao X, Haynes B. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Intern Med.* 2007;167:540-50. DOI:10.1001/archinte.167.6.540
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, *et al.* Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;20(11):CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub.
- Galindo Ocaña J, Ortiz-Camúñez MA, Gil-Navarro MV, Garrido Porras E, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. La discapacidad como barrera a la adherencia terapéutica en pacientes pluripatológicos: papel del cuidador principal. *Rev Clin Esp.* 2010;210(5):221-6.
- Aggarwal B, Liao M, Mosca L. Medication Adherence Is Associated with Having a Caregiver Among Cardiac Patients. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine.* 2013;46(2):237-242. DOI:10.1007/s12160-013-9492-8

The Haynes-Sackett test showed that 23% of the patients experienced difficulties when taking their medication, showing that such difficulties were a risk factor for nonadherence (OR [IC95%]= 2.9 [1.1-7.6]; P=0.034). This association was statistically significant; however, this aspect was not investigated in the reviewed studies.

The present was limited by the use of an indirect method of measuring adherence, and because these results were not compared with those of a direct method (e.g., pharmacological monitoring) or another indirect method (e.g., pill counts). In addition, sample size was not statistically calculated and the study had a short duration, which may have prevented finding statistically significant differences between the variables. Finally, we did not assess all the variables that may have affected patient adherence, such as the patients' level of knowledge about their pathology or medication, the medications that are most responsible for the lack of adherence, or their administration route.

Early readmission is experienced by one-third of patients more than 65 years, of whom 57% are nonadherent to their pharmacological treatment and 23% have difficulty in taking their medication.

Polymedication, DM, and difficulty in taking medication were shown to be risk factors for lack of adherence to treatment in patients more than 65 years.

Funding

No funding declared.

Acknowledgments and conflicts of interest

No acknowledgments and no conflicts of interest declared.

Contribution to the scientific literature

Nonadherence to pharmacological treatment is a serious public health problem and a challenge for health systems. Identifying the predictive factors of the lack of adherence would be of interest to health professionals, and hospital pharmacists in particular, and would help to improve healthcare in patients in need of increased quality and safety of their pharmacotherapeutic process. Thus, this article provides real results in healthcare on the association between these patients and adherence to pharmacological treatment. This information may be very useful in pharmaceutical interventions aimed at optimizing pharmacotherapy, thereby improving the patients' quality of life.

16. Caminal Homar J, Morales Espinoza M, Sánchez Ruiz E, Cubells Larrosa MJ, Bustins Poblet M. Hospitalizaciones prevenibles mediante una atención primaria oportuna y efectiva. *Aten Primaria*. 2003;31(1):6-17.
17. Verma AA, Guo Y, Kwan JL, Lapointe-Shaw L, Rawal S, Tang T, *et al*. Patient characteristics, resource use and outcomes associated with general internal medicine hospital care: the General Medicine Inpatient Initiative (GEMINI) retrospective cohort study. *CMAJ Open*. 2017;11;5(4):E842-E849. DOI: 10.9778/cmajo.20170097. Epub 2017 Dec 13
18. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;(18):1648-54. DOI:10.1001/archinternmed.2010.355
19. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, *et al*. Prevalence of polypharmacy among the population older than 65 years in Spain: Analysis of the 2006 and 2011/12 National Health Surveys. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:2-8.
20. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:100. DOI:10.3389/fphar.2017.00100
21. Tiesca-Molina R, Gualalr-Castillón P, Banegas-Banegas JA, Graciani-Pérez Regadera A. Determinantes del cumplimiento terapéutico en personas mayores de 60 años en España. *Gac Sanit*. 2006;20(3):220-7.
22. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M, Malepour A, Heydari H. Determinants of Patient's Adherence to Hypertension Medications: Application of Health Belief Model Among Rural Patients. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2014;4(6):922-7. DOI:10.4103/2141-9248.144914
23. Kassahun T, Gesesew H, Mwanri L, Eshetie T. Diabetes related knowledge, self-care behaviours and adherence to medications among diabetic patients in Southwest Ethiopia: a cross-sectional survey. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):28. DOI: 10.1186/s12902-016-0114-x.
24. Anderson RT, Ory M, Cohen S, McBride JS. Issues of aging and adherence to health interventions. *Control Clin Trials*. 2000;21:171S-83S.
25. Leal Hernández M, Abellán Alemán J, Casa Pina MT, Martínez Crespo J. Paciente polimedcado: ¿conoce la posología de la medicación? ¿Afirma tomarla correctamente?. *Aten Primaria*. 2004;33(9):451-6.

Cómo citar este artículo:

Valero-García S, Poveda-Andrés JL, Grupo multicéntrico de análisis de contaminación por medicamentos peligrosos en superficies de trabajo de Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles. Estudio multicéntrico de contaminación por fármacos peligrosos en superficies de áreas de elaboración de Servicios de Farmacia. Farm Hosp. 2018;42(4):152-158.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio multicéntrico de contaminación por fármacos peligrosos en superficies de áreas de elaboración de Servicios de Farmacia

Hazardous drugs levels in compounding area surfaces of Hospital Pharmacies Services: multicentric study

Silvia Valero-García¹, José Luis Poveda-Andrés², Grupo multicéntrico de análisis de contaminación por medicamentos peligrosos en superficies de trabajo de Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles³

¹Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. España. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. ³Ver anexo 1.

Autor para correspondencia

Silvia Valero García
Avinguda de Fernando Abril Martorell, n.º 106.
46026. Valencia. España.

Correo electrónico:
valero_sil@gva.es

Recibido el 13 de noviembre de 2017;
aceptado el 3 de febrero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10935

Resumen

Objetivo: La presencia de fármacos peligrosos en los Servicios de Farmacia se ha evaluado internacionalmente. Este estudio analiza la presencia de fármacos peligrosos en áreas de preparación de los Servicios de Farmacia y la influencia de determinados factores en la misma.

Método: Se realizó un muestreo transversal en superficies de elaboración de los Servicios de Farmacia de diez hospitales españoles. Se cuantificaron los niveles de ciclofosfamida, ifosfamida y 5-fluorouracilo. Un laboratorio independiente cuantificó los fármacos peligrosos seleccionados. Se registró el número de preparaciones anuales y del día de muestreo para cada fármaco, los procedimientos de limpieza y/o descontaminación y los sistemas de transferencia de fármacos utilizados en cada centro.

Resultados: Se analizaron 204 muestras. Se confirmó la presencia de los fármacos peligrosos analizados en todos los centros participantes, con un porcentaje de muestras positivas de ciclofosfamida, ifosfamida y 5-fluorouracilo del 49%, 23% y 10%, respectivamente, y con niveles mediana (primer-tercer cuartil) de 0,05 ng/cm² (0,03-0,23), 0,03 ng/cm² (0,03-0,06) y 0,31 ng/cm² (0,3-0,59), respectivamente.

Conclusiones: El presente estudio confirma la presencia de fármacos peligrosos en las áreas de preparación de los Servicios de Farmacia españoles. Se observó una variabilidad significativa de niveles de contaminación entre

Abstract

Objective: Hazardous drugs presence at Hospital Pharmacies has been demonstrated in numerous studies. This study aims to analyze the presence and levels of hazardous drugs at Spanish Hospital Pharmacies and the influence of different aspects on them.

Method: We developed a cross test at Hospital Pharmacies hazardous drugs compounding surfaces of ten Spanish hospitals. An independent laboratory determined cyclophosphamide, iphosphamide and 5-fluorouracile levels in samples recovered. Annual number of hazardous drugs compounded, as well as the number of preparations developed the testing day was registered. We also registered cleaning and decontamination processes and the drug transfer device used at each hospital.

Results: 204 samples were analyzed. Hazardous drugs presence was confirmed in all participant hospitals. We observed a 49%, 23% and 10% of positive samples for cyclophosphamide, iphosphamide and 5-fluorouracile. Median levels (first-third quartile) of cyclophosphamide, iphosphamide and 5-fluorouracile were 0.05 ng/cm² (0.03-0.23), 0.03 ng/cm² (0.03-0.06) and 0.31 ng/cm² (0.3-0.59) respectively.

Conclusions: Present study confirms hazardous drugs presence on compounding areas at Spanish Hospital Pharmacies departments. We observed a significant variability between participant hospitals, as well as

PALABRAS CLAVE

Medicamentos peligrosos; Contaminación ambiental;
Elaboración de fármacos; Exposición ocupacional;
Fármacos antineoplásicos; Contaminación de superficies.

KEYWORDS

Hazardous substances; Environmental contamination; Drug compounding; Occupational exposure; Antineoplastic drugs; Surface contamination.



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.

los hospitales participantes, así como entre los diferentes lugares muestreados. Las localizaciones con mayor número de positivos fueron los sumideros de aire de las cabinas y los suelos frente a las mismas. No se evidenció asociación entre el número de preparaciones y los niveles de contaminación presentes para ningún fármaco peligroso.

Introducción

La manipulación de los denominados fármacos peligrosos (FP), puede suponer riesgos para la salud de los trabajadores si no se realiza de manera adecuada.

El término FP fue utilizado por primera vez en los años noventa por la American Society of Hospital Pharmacists¹, y adoptado posteriormente por el National Institute of Occupational Safety and Health americano (NIOSH) en 2004², que considera como tales a todos aquellos fármacos que muestren en estudios en animales o humanos una o más de las siguientes características:

1. Carcinogenicidad.
2. Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo.
3. Toxicidad reproductiva.
4. Toxicidad en órganos a dosis bajas.
5. Genotoxicidad.
6. Fármacos con estructura o perfiles de toxicidad que sean similares a otros fármacos existentes considerados peligrosos.

La bibliografía refleja que la exposición laboral a FP puede inducir la aparición de efectos adversos agudos o crónicos (erupciones, trastornos reproductivos o posibles alteraciones cromosómicas)^{3,6}. Los efectos mencionados son considerados efectos estocásticos, para los que existe una probabilidad determinada de que aparezcan, pero no lo hacen necesariamente. Establecer la relación causal directa entre la exposición a estos fármacos y el desarrollo de neoplasias u otros efectos nocivos resulta muy difícil debido al carácter multifactorial de ese tipo de procesos patológicos. A esto se une la inexistencia de biomarcadores diagnósticos o pronósticos adecuados. Ante esta circunstancia, el criterio de prudencia aconseja seguir el principio denominado ALARA⁷ (*As Low As Reasonably Achievable*) en lo que a exposición a FP se refiere.

A nivel nacional, la manipulación de FP se trata de manera extensa en la legislación. Así, existen una serie de leyes y reales decretos que estandarizan y regulan su manipulación y que son de obligado cumplimiento: Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales⁸; Real Decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual⁹; y Real Decreto 665/1997 sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición laboral a cancerígenos¹⁰. Recientemente, el Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo publicó el Documento técnico 871:16. *Medicamentos Peligrosos: medidas de prevención para su preparación y administración*¹¹.

Está claro y es generalmente asumido que la manipulación de FP debe llevarse a cabo de manera centralizada en los Servicios de Farmacia (SF), aplicando las medidas de protección colectivas e individuales necesarias y recomendadas por las principales sociedades científicas y por la legislación^{12,17}.

La presencia de FP, concretamente citostáticos, en el entorno laboral sanitario ha sido demostrada en múltiples estudios de ámbito internacional^{18,23}, tanto europeo como americano. En nuestro país, actualmente apenas existen experiencias de este tipo²⁴, pero parece demostrado que la exposición laboral a FP es una realidad, y la probabilidad de contacto del personal sanitario con los mismos, si no se toman precauciones, alta.

El objetivo principal del presente estudio es evaluar la presencia de FP en las superficies de trabajo de las áreas de elaboración de los SF Hospitalaria en España. Los objetivos secundarios incluyen: cuantificar la cantidad (ng/m²) existente de los FP analizados en las superficies de trabajo muestreadas, comparar los niveles de contaminación (ng/m²) en función del tipo de superficie muestreada para determinar posibles zonas de trabajo tendientes al acúmulo de FP y comparar los niveles de contaminación entre hospitales participantes. Asimismo, se pretende evaluar la posible asociación entre los niveles de FP presentes y diversas variables: número de preparaciones elaboradas, uso de sistemas cerrados de transferencia de fármacos, procesos de descontaminación periódicos.

between tested locations. Samples with more positive results were cabin airfoils and floors in front of them. The number of preparations had no influence on results observed. Variability observed points out the need to standardized compounding hazardous drugs processes.

Métodos

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y transversal de medición de niveles de FP (citostáticos) en las áreas de elaboración de los SF de diez hospitales en España.

Se seleccionaron para la muestra diez hospitales que preferiblemente deberían tener más de 700 camas, con preparación centralizada de FP en el SF.

Se seleccionaron ciclofosfamida (CIC), ifosfamida (IFO) y 5-fluorouracilo (5FU) como fármacos a determinar, considerándose marcadores subrogados de contaminación química. Esta elección se llevó a cabo por las características específicas de los fármacos y especialidades (CIC e IFO requieren de reconstitución previa a su uso, con el consiguiente aumento en el número de manipulaciones necesarias y el riesgo que ello supone), por la frecuencia de uso y por las considerables cantidades que se manipulan habitualmente.

Se estableció que en los SF participantes en el estudio se manipularían los FP según los procedimientos normalizados de trabajo vigentes en los mismos. Se aplicarían los protocolos de limpieza del área y de derrames de manera habitual. Dichos procedimientos se recopilarían y analizarían para facilitar la interpretación de los resultados.

Las muestras fueron tomadas por una persona designada por cada centro utilizando un kit de muestreo (CYTO WIPE KIT[®]) de un laboratorio independiente responsable del análisis y cuantificación de los medicamentos estudiados en las muestras (Exposure Control, Sweden AB). Los límites de detección de las técnicas utilizadas para la cuantificación de CIC, IFO y 5FU fueron de 0,1 ng/mL, 0,1 ng/mL y 1 ng/mL respectivamente. Se asumió un nivel de recuperación del 100% en las muestras.

El procedimiento de toma de muestras se especificó en el protocolo del estudio. Se elaboró un vídeo demostrativo donde se explicaba de manera práctica la metodología de muestreo, que fue enviado a los centros participantes para estandarizar y unificar la toma de muestras. Para las superficies discontinuas, debido a la dificultad de calcular la superficie muestreada, se determinó una superficie ficticia como si fuera continua. A su vez, se diseñó un listado de verificación que permitiera el seguimiento y registro de la correcta toma de muestras por parte de un observador externo del proceso. Dicho listado fue enviado al coordinador del estudio al finalizar el procedimiento.

La toma de muestras se realizó en todos los centros el 26 de octubre de 2016, al finalizar la jornada laboral, antes de los procedimientos habituales de limpieza y/o descontaminación, y sin previo conocimiento de los trabajadores, para no modificar las pautas de trabajo.

Cada centro definió sus puntos de muestreo, con un máximo de 30, asegurándose de que las siguientes localizaciones fueran analizadas.

- Todas las cabinas de seguridad biológica en uso para la manipulación de FP. En cada cabina: superficie central de trabajo, pared frontal, vidrio protector por la cara interior, sumidero de aire más cercano al operario y suelo frente a la cabina.
- En la antesala: en la bancada donde se preparan los materiales de partida, en la bancada donde se revisan los productos finales, en la superficie externa de un vial de CIC, de un vial de 5FU y de un vial de IFO.
- En aquellos centros que utilizaran talla para cubrir la zona central de elaboración, se debería enviar dicho paño como si de una muestra más se tratara, especificando la superficie del mismo.

Se adecuó la toma de muestras de manera que las superficies muestreadas fueran lo más comparables posible entre sí.

Los centros registraron de forma sistemática los incidentes relacionados con la manipulación (derrames, rotura de contenedores o viales, etc.) que se produjeron la semana previa a la toma de muestras y recogieron una serie de datos referidos a la política de limpieza y/o descontaminación, el sistema de transferencia de fármacos utilizado y el número de mezclas elaboradas.

A efectos del análisis estadístico, se consideró que el centro desarrollaba un proceso de descontaminación si especificaba el uso de detergentes alcalinos y/o soluciones alcalinas (NaOH), independientemente de la frecuencia del

mismo. No se consideraron procesos de descontaminación específicos los procedimientos de limpieza o desinfección en los que se utilizaban detergentes (sin especificar alcalinidad) o alcohol 70°.

Para el análisis descriptivo de los resultados se calculó la media, desviación estándar, mediana y el primer y tercer cuartil en el caso de las variables cuantitativas continuas, así como la frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables categóricas. Por otro lado, se realizó un modelo de regresión de percentiles con la finalidad de estudiar la posible asociación entre el nivel de contaminación y el hecho de llevar a cabo un proceso de descontaminación, así como con el número de preparaciones diarias o anuales. Dado que es más probable que las muestras recogidas en lugares comparables sean parecidas entre sí, se añadió la variable "lugar de muestreo" como variable de efectos aleatorios en el modelo de regresión de percentiles con el objetivo de corregir la no independencia de las observaciones, así como la variable "Hospital".

Para comparar los niveles de contaminación en superficie (mediana) entre los diferentes centros participantes y los diferentes lugares de muestreo, se representó la variabilidad de las variables consideradas como efecto aleatorio del modelo (hospital y lugar de muestreo) para cada fármaco.

Los análisis se realizaron con el software estadístico R (versión 3.3.3) y el paquete brms (versión 1.5.1). Para simular la circunstancia más desfavorable, se asignó a los resultados negativos (por debajo del límite de detección) el valor máximo no detectable que existiría en la superficie muestreada.

Resultados

El número total de localizaciones muestreadas fue de 204, variando entre 14 y 30 por centro. Se muestrearon 136.367,48 cm², con un total de superficie muestreada por centro de 6.642 a 22.758 cm². Las características de muestreo, actividad y procedimientos analizados de los hospitales participantes se recogen en la tabla 1.

Se evidenció la presencia de FP en todos los centros, con un porcentaje de muestras positivas del 49% para CIC (99/204), del 23% para IFO (47/204) y del 10% para 5FU (20/204). CIC e IFO estaban presentes en todos los hospitales participantes, con al menos un resultado positivo. Ocho centros presentaron al menos un resultado positivo para 5FU (Tabla 1).

La mediana (primer-tercer cuartil) de niveles de contaminación por superficie para CIC, IFO y 5FU fue de 0,05 ng/cm² (0,03-0,23), 0,03 ng/cm² (0,03-0,06) y 0,31 ng/cm² (0,3-0,59) respectivamente. Los resultados medios (SD) y medianos (primer-tercer cuartil) por centro se recogen en la tabla 2.

El modelo estadístico corroboró la existencia de variabilidad significativa en los niveles de contaminación entre los diferentes centros (para CIC 13,251. IC 95% 7,630-22,324; para IFO 0,077. IC 95% 0,002-0,303; para 5FU 15,027. IC 95% 8,768-25,562) y entre los diferentes lugares de muestreo (para CIC 0,505. IC 95% 0,011-2,192; para IFO: 0,666. IC 95% 0,418-1,036; para 5FU 0,547. IC 95% 0,017-1,564) (Figuras 1 y 2).

Se observó que las localizaciones con niveles de contaminación más altos fueron los sumideros de aire de las cabinas. Las superficies muestreadas con un mayor número de positivos fueron los suelos frente a las cabinas y los sumideros de aire de las mismas, para las que todos los centros presentaron algún positivo para, al menos, uno de los FP.

El modelo de regresión de percentiles no reveló ninguna asociación entre el número de preparaciones anuales para cada uno de los fármacos y los niveles de contaminación presentes en las superficies muestreadas para ninguno de los FP (CIC 1,731. IC 95% -13,617-17,723; IFO -0,015. IC 95% -0,180-0,110; 5FU 4,213. IC 95% -11,288-20,217). Tampoco existía relación entre el número de mezclas elaboradas el día de muestreo y los niveles de contaminación en las superficies (CIC 1,309. IC 95% -11,920-15,015; IFO 0,067. IC 95% -0,105-0,309; 5FU 5,502. IC 95% -5,488-16,170).

Tabla 1. Características de muestreo y actividad de los hospitales participantes

HOSPITAL		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
N° puntos muestreados		30	21	20	14	14	28	13	21	20	23
Superficie total muestreada (cm ²)		19.069	22.758	9.349	6.642	6.897	18.840	7.133	16.294	12.115	17.540
Proceso de descontaminación específico		NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO
CICLOFOSFAMIDA	Número de preparaciones elaboradas el día de la toma de muestras	6	5	4	6	4	7	0	5	8	2
	Número de preparaciones anual	942	735	880	1.023	1.272	2.329	413	1.408	1.501	961
	Número de positivos	5	2	9	12	9	15	8	8	15	16
	Porcentaje de ubicaciones con resultado positivo	17%	10%	45%	86%	64%	54%	62%	38%	75%	70%
IFOSFAMIDA	Número de preparaciones elaboradas el día de la toma de muestras	3	0	0	1	1	2	0	0	5	0
	Número de preparaciones anual	136	28	86	39	427	449	31	168	378	138
	Número de positivos	3	2	4	4	3	6	1	7	13	4
	Porcentaje de ubicaciones con resultado positivo	10%	10%	20%	29%	21%	21%	8%	33%	65%	17%
5-FLUOURACILO	Número de preparaciones elaboradas el día de la toma de muestras	13	2	8	0	4	12	2	8	27	1
	Número de preparaciones anual	2.110	1.521	1.632	1.225	2.557	3.765	978	3.545	5.513	882
	Número de positivos	4	2	0	0	2	1	1	2	7	1
	Porcentaje de ubicaciones con resultado positivo	13%	10%	0%	0%	14%	4%	8%	10%	35%	4%

Tabla 2. Niveles de contaminación en los hospitales participantes

Hospital	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
Ciclofosfamida (ng)	Media (SD)	26,57 (30,50)	21,33 (17,94)	2.347,30 (6.082,13)	2.519,56 (4.638,66)	3862,07 (8422,76)	40,67 (44,35)	821,38 (2.689,17)	18,18 (10,18)	6.373,15 (18.905,13)	2.347,30 (6.082,13)
	Mediana (primer, tercer cuartil)	14,40 (14,40, 14,40)	14,40 (14,40, 14,40)	130,00 (14,40, 932,50)	299,00 (35,00, 2399,50)	21,50 (14,40, 725,75)	14,40 (14,40, 46,25)	34,00 (14,40, 54,00)	14,40 (14,40, 18,00)	367,00 (17,10, 816,75)	130,00 (14,40, 932,50)
Ciclofosfamida (ng/cm ²)	Media (SD)	0,05 (0,07)	0,07 (0,12)	0,09 (0,08)	6,85 (14,65)	9,10 (18,55)	0,53 (1,42)	2,93 (9,98)	0,03 (0,02)	6,56 (17,30)	3,89 (10,90)
	Mediana (primer, tercer cuartil)	0,03 (0,03, 0,03)	0,03 (0,03, 0,06)	0,06 (0,03, 0,11)	0,58 (0,09, 4,68)	0,08 (0,04, 1,41)	0,05 (0,03, 0,21)	0,09 (0,05, 0,16)	0,03 (0,03, 0,03)	0,69 (0,10, 1,54)	0,25 (0,04, 1,84)
Ifosfamida (ng)	Media (SD)	53,45 (178,69)	18,38 (8,03)	16,32 (4,26)	139,00 (296,75)	506,17 (1834,52)	134,34 (539,28)	15,42 (2,76)	25,62 (28,27)	303,34 (823,15)	55,28 (110,74)
	Mediana (primer, tercer cuartil)	14,40 (14,40, 14,40)	14,40 (14,40, 14,40)	14,40 (14,40, 14,40)	14,40 (14,40, 29,10)	14,40 (14,40, 14,40)	14,40 (14,40, 36,75)	14,40 (14,40, 14,40)	14,40 (14,40, 18,50)	22,00 (14,4, 132,25)	14,40 (14,40, 24,00)
Ifosfamida (ng/cm ²)	Media (SD)	0,10 (0,34)	0,06 (0,07)	0,04 (0,03)	0,38 (0,87)	2,07 (7,55)	0,14 (0,45)	0,05 (0,04)	0,05 (0,06)	0,29 (0,60)	0,08 (0,10)
	Mediana (primer, tercer cuartil)	0,03 (0,03, 0,03)	0,03 (0,03, 0,06)	0,03 (0,03, 0,05)	0,03 (0,03, 0,06)	0,03 (0,03, 0,07)	0,03 (0,03, 0,06)	0,03 (0,03, 0,06)	0,03 (0,03, 0,04)	0,08 (0,03, 0,26)	0,03 (0,03, 0,06)
5-Fluorouracilo (ng)	Media (SD)	373,61 (487,92)	5.234,18 (16.773,07)	158,40 (0,00)	158,40 (0,00)	1335,77 (3846,40)	321,84 (457,84)	896,98 (2.663,00)	162,57 (12,49)	22.517,36 (73.925,17)	342,81 (510,75)
	Mediana (primer, tercer cuartil)	158,40 (158,40, 158,40)	158,40 (158,40, 158,40)	158,40 (158,40, 158,40)	158,40 (158,40, 158,40)	158,40 (158,40, 158,40)	158,40 (158,40, 158,40)	158,40 (158,40, 158,40)	158,40 (158,40, 158,40)	158,40 (158,40, 2080,00)	158,40 (158,40, 158,40)
5-Fluorouracilo (ng/cm ²)	Media (SD)	0,73 (0,95)	1,21 (2,12)	0,43 (0,36)	0,36 (0,12)	5,03 (15,84)	0,47 (0,40)	0,83 (1,01)	0,28 (0,08)	18,74 (55,14)	0,62 (0,75)
	Mediana (primer, tercer cuartil)	0,30 (0,30, 0,30)	0,30 (0,30, 0,98)	0,30 (0,30, 0,30)	0,31 (0,31, 0,31)	0,31 (0,31, 0,94)	0,31 (0,31, 0,38)	0,30 (0,30, 0,82)	0,30 (0,30, 0,82)	0,31 (0,31, 0,31)	0,57 (0,30, 3,63)

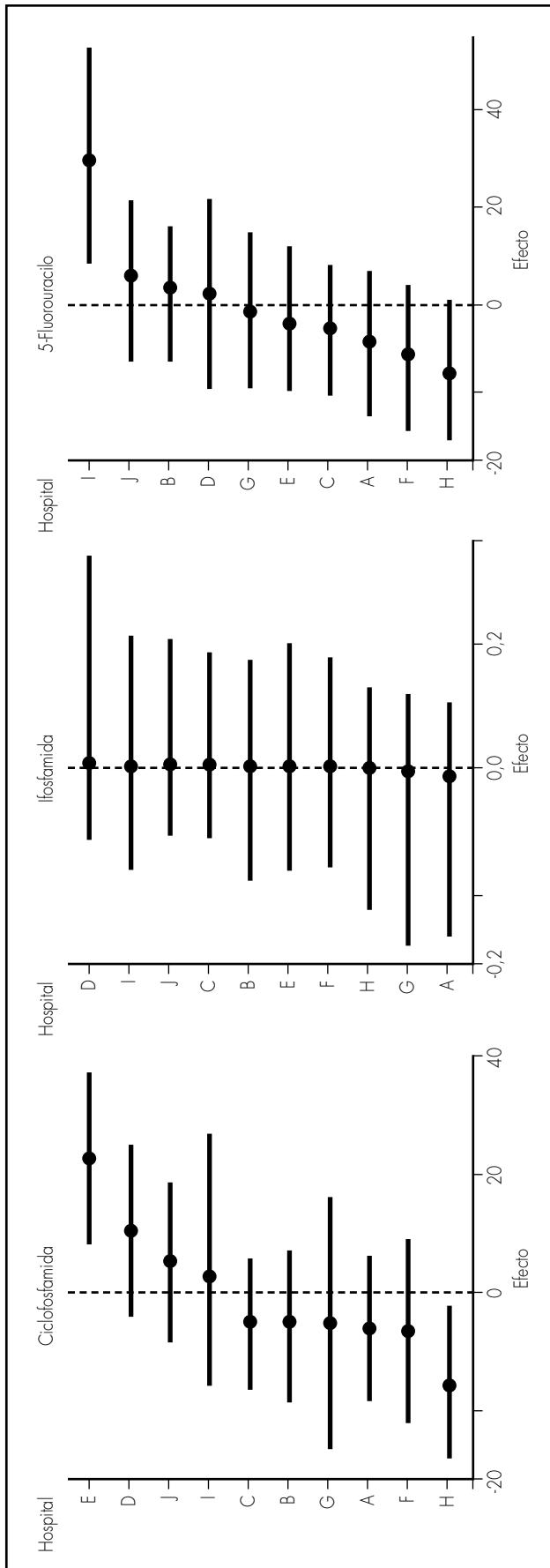


Figura 1. Variabilidad existente entre hospitales participantes.

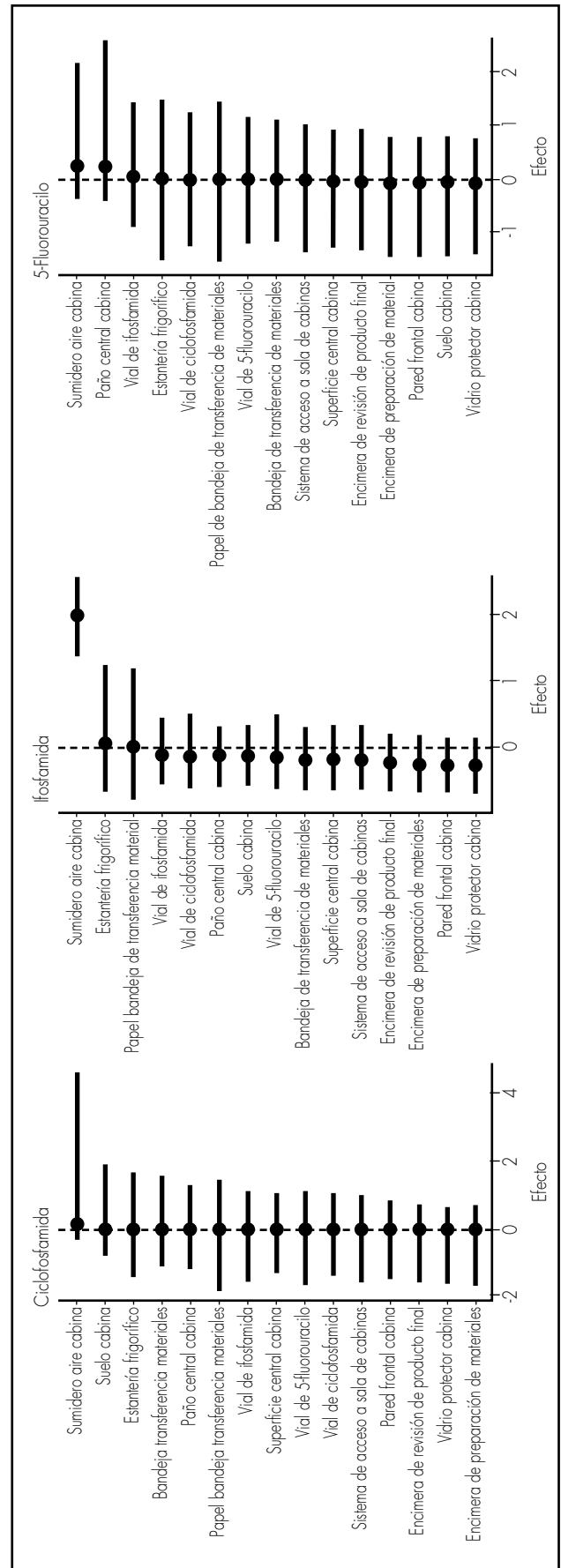


Figura 2. Variabilidad existente entre lugares muestreados.

Asimismo no reveló ninguna relación significativa entre descontaminar el área o no y los niveles de contaminación en superficie para ninguno de los fármacos muestreados (CIC 9,610. IC 95% -5,142-23,349; IFO 0,127. IC 95% -0,051-0,372; 5FU 5,944. IC 95% -8,030-19,293).

Respecto a los sistemas de transferencia de fármacos, en tres de los centros participantes se utilizaba aguja de manera aislada en la preparación. Todos los centros utilizaban sistemas de punzón con o sin filtro de venteo, no clasificados con código ONB. En ningún caso se utilizaban sistemas cerrados de transferencia de fármaco con clasificación ONB, por lo que no se pudo estudiar la posible asociación entre niveles de contaminación en superficie y el dispositivo de transferencia utilizado.

Discusión

Nuestro estudio evidenció la presencia de CIC, IFO y 5FU en las áreas de elaboración de los SF de los hospitales españoles analizados, ya que todos los centros presentaron al menos un positivo para alguno de los FP evaluados.

El número de positivos respecto al total de puntos muestreados fue similar para CIC¹⁹ que en otros estudios publicados, pero mucho menor para 5FU²⁴, que los reflejados en estudios previos. Este hecho cabe atribuirlo a que el límite de detección de la técnica de cuantificación de 5FU fue diez veces superior al de IFO y CIC. Además, el hecho de que el vial no requiera reconstitución previa reduce la probabilidad de exposición. A esto debemos añadir la menor volatilidad que presenta respecto a ciclofosfamida e ifosfamida, lo que reduce su capacidad de propagación en caso de que se produzca algún derrame.

Los niveles de contaminación en lo que se refiere a cantidad de fármaco por cm² de superficie son bajos, comparables con algunos estudios publicados¹⁸, pero superiores a otros^{20,21,23}, donde en algunos de ellos, el rango de detección está en pg/cm², mil veces menor que el usado en este estudio. Esto demuestra el margen de mejora existente en nuestro entorno asistencial.

Debe tenerse en cuenta que las muestras fueron tomadas antes de llevar a cabo los protocolos de limpieza, de la misma forma que estudios previos¹⁹, lo que asegura que los resultados reflejan los niveles máximos de exposición a los que pueden verse expuestos los profesionales sanitarios. La comparación con otros estudios en los que las muestras se tomaron tras llevar a cabo la limpieza²³, puede no resultar adecuada.

La elección de CIC, IFO y 5FU atendió a razones explicadas anteriormente. Asimismo, la bibliografía existente referenciaba con frecuencia el análisis de estos FP, lo que facilitaba la comparación de resultados con estudios ya publicados. En otros estudios se valora la presencia de metotrexato, gemcitabina, doxorubicina y derivados del platino^{19, 21,23,28}, aspecto que debería valorarse en futuros muestreos.

La variabilidad significativa en niveles de contaminación entre los hospitales participantes evidencia la necesidad de un análisis profundo de los procedimientos que puedan contribuir a la misma en futuros estudios.

Respecto al estudio de los niveles de contaminación en función del área muestreada, al igual que en otras publicaciones^{18,27}, los lugares que con más frecuencia presentaron contaminación fueron los sumideros de aire de las cabinas y los suelos frente a las mismas. En nuestra opinión, la presencia de FP en los sumideros es debida al propio mecanismo de funcionamiento de las cabinas y a la dificultad de limpiar adecuadamente las superficies no continuas. Por su parte, la presencia de contaminación en los suelos pone de manifiesto los problemas de coordinación en las tareas de limpieza y descontaminación de las superficies de trabajo cuando en estas actividades participan diferentes colectivos (personal de enfermería, personal de limpieza), que no siempre aplican los mismos protocolos. Este aspecto debería analizarse en futuros estudios.

La ausencia de influencia en los niveles de contaminación del número de preparaciones elaboradas el día de muestreo o anualmente, sugiere la influencia de otros factores que podrían afectar a la presencia de FP en las superficies de trabajo. Otros estudios publicados¹⁹ evidencian la relación positiva entre el número de preparaciones anuales elaboradas y el grado de contaminación, lo que demuestra la necesidad de llevar a cabo monitorizaciones continuas que confirmen o desmientan esta asociación en nuestro entorno asistencial.

El hecho de que no existiera relación entre los niveles de contaminación y que se lleve a cabo un protocolo de descontaminación específico o no, pone de manifiesto la necesidad de estudios específicos que evalúen este aspecto. La heterogeneidad en las metodologías de limpieza y/o descontaminación utilizadas entre los centros, así como la dificultad de establecer qué procedimientos se consideran descontaminación o mera limpieza del área, hace

necesario el desarrollo de estudios futuros que cuantifiquen el efecto que un procedimiento u otro aporta a los niveles de contaminación.

Nuestro estudio tiene como principales fortalezas el elevado número de centros participantes y de muestras evaluadas, así como la independencia de los análisis realizados. Además, ofrece la visión de la situación actual de los SF españoles respecto a niveles de contaminación en superficie.

Como principales debilidades, destacar la heterogeneidad de procedimientos entre los centros participantes, así como el carácter transversal del mismo, ya que los resultados pueden haberse visto afectados por las circunstancias puntuales del día de muestreo.

Añadir que puede existir un sesgo de procedimiento en la toma de muestras, efectuada por personas diferentes en cada hospital. Asimismo, el bajo límite de detección de 5FU puede a su vez condicionar los resultados observados. En otros estudios se ha evidenciado la influencia de la cantidad de fármaco manipulada con los niveles de contaminación en superficie¹⁹, aspecto que no se cuantificó en nuestro estudio y que debería ser tenido en cuenta en futuros análisis.

Otros aspectos que pueden influir en los niveles de contaminación observados y que deberían ser analizados en posteriores estudios son: las instalaciones disponibles, el mantenimiento de las mismas, los protocolos de manipulación de FP y el uso de sistemas cerrados, ya que, en nuestro estudio, ningún hospital los utilizaba de manera rutinaria.

Además, que se trate de un estudio transversal hace necesaria la corroboración de los resultados obtenidos con posteriores muestreos, ya que las condiciones del área de elaboración del SF pueden cambiar sustancialmente en función del día. A su vez, la posible incorporación de otros centros participantes a futuros análisis debería aumentar la solidez de los resultados.

Como conclusión, el presente estudio pone de manifiesto la presencia de FP en las áreas de elaboración de antineoplásicos en SF en España, la variabilidad de los niveles de contaminación entre centros y en función del lugar muestreado. Este estudio abre nuevas líneas de investigación que permitan evaluar y mejorar los resultados observados. La variabilidad existente entre los centros participantes pone de manifiesto la necesidad de aumentar el grado de estandarización de los procesos de manipulación de FP.

Financiación

Este estudio fue financiado por BECTON DICKINSON, S.A.U. a través de un Convenio Marco de Colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Se sufragaron los costes de las determinaciones en un laboratorio independiente, los envíos de muestras y los observadores externos de la toma de muestras en los hospitales que dispusieron de los mismos.

Agradecimientos

A todos los participantes en el estudio, por su buena disposición y hacer. A Jose Luis Gómez y Ana Lázaro por facilitar todas las gestiones. A Victoria Fornés del departamento de estadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, por el análisis estadístico de los datos.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

La escasez de estudios nacionales que demuestren la contaminación de superficies por fármacos peligrosos en el entorno sanitario dificulta el establecimiento de medidas de protección para los trabajadores en los hospitales españoles. Además, el desconocimiento de la situación real a la que nos enfrentamos dota de una falsa sensación de seguridad a los profesionales implicados y a las autoridades responsables del establecimiento de normativas aplicables.

Por este motivo, resulta evidente la necesidad de conocer la situación real de contaminación de superficies por fármacos peligrosos en las áreas de elaboración de los Servicios de Farmacia españoles. Conociendo la realidad a la que nos enfrentamos, podremos actuar en consecuencia y establecer las medidas de seguridad necesarias para la protección de los profesionales sanitarios expuestos a este tipo de medicamentos.

Bibliografía

- American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
- Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165 [consultado marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
- Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50:455-62.
- McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988;30(12):984-7.
- Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999;41(8):632-8.
- McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med.* 2010;52(10):1028-34. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f73ae6
- USP General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings. United States Pharmacopeia. USP 2016. Disponible en: <http://www.usp.org/usp-nf/notices/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare-settings>
- Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. BOE nº 269, 10/11/1995.
- Real Decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual. BOE nº 140, 12/6/1997.
- Real Decreto 665/1997 sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición laboral a cancerígenos, modificado por el RD 1124/2000, de 16 de junio, es el resultado de la transposición de las Directivas 90/394/CEE de 28 de junio, 97/42/CE, de 27 de junio y 1999/38/CE, de 29 de abril.
- Documento técnico 871:16. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto de Seguridad e Higiene en el trabajo [consultado septiembre 2017]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>
- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Junio 2014.
- Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Febrero 2014 [consultado enero 2016]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
- NTP 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) [consultado septiembre 2017]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>
- ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(Suppl):1-81.
- Estándares de calidad de los Servicios de Farmacia Oncológica. [QuapoS 4 [consultado septiembre 2017]. Disponible en: http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf
- NIOSH [2016]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2016-161 (Supersedes 2014-138).
- Sessink PJ, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013;48(3):204-12. DOI: 10.1310/hpj4803-204
- Roland C, Caron N, Bussièrès JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg.* 2017;14(8):661-9. DOI: 10.1080/15459624.2017.1316389
- Crul M, Simons-Sanders K. Carry-over of antineoplastic drug contamination in Dutch hospital pharmacies. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;1:1078155217704990. DOI: 10.1177/1078155217704990
- Redic KA, Fang K, Christen C, Chaffee BW. Surface contamination of hazardous drug pharmacy storage bins and pharmacy distributor shipping containers. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(2):91-97. DOI: 10.1177/1078155216679027
- Viegas S, Pádua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014;186(11):7807-18. DOI: 10.1007/s10661-014-3969-1
- Sottani C, Grignani E, Oddone E, Dezza B, Negri S, Villani S, et al. Monitoring Surface Contamination by Antineoplastic Drugs in Italian Hospitals: Performance-Based Hygienic Guidance Values (HGVs) Project. *Ann Work Expo Health.* 2017;61(8):994-1002. DOI: 10.1093/annweh/wxx065
- González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012;36(5):368-73. DOI: 10.1016/j.farma.2011.10.007
- Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(2):251-60. DOI: 10.1093/annhyg/mes061
- Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Blaha L. Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(2):240-50. DOI: 10.1093/annhyg/mes057
- Janes A, Tanguay C, Caron NJ, Bussièrès JF. Environmental Contamination with Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Methotrexate: A Study of 51 Canadian Centres. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68(4):279-89.
- Viegas S, Pádua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014;186(11):7807-18. DOI: 10.1007/s10661-014-3969-1

Anexo 1

Grupo multicéntrico de análisis de contaminación por medicamentos peligrosos en superficies de trabajo de Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles.

Reyes Abad Sazatornil. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España. Manuel Cameán. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. María Josep Carreras. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España. Beatriz Castaño. Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca. España. Olga Delgado Sánchez. Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. España. Anna Farríols Danes. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España. Ana María García de la Paz. Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España. Eva González Haba Peña. Servicio de Farmacia, Hospital Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria

Gregorio Marañón, Madrid. España. Miriam Heredia Benito. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General "La Mancha-Centro", Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España. Silvia Jiménez Cabrera. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. España. José Antonio Marcos Rodríguez. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. Javier Merino Alonso. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. España. Vicente Merino Bohórquez. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. María José Otero. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. España. Guadalupe Piñeiro Corrales. Servicio de farmacia EOXI, Vigo. España. Elia Romero Carreño. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. Moisés Uriarte Pinto. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España. Juan Carlos Valenzuela Gámez. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General "La Mancha-Centro", Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España.

How to cite this article:

Valero-García S, Poveda-Andrés JL, Grupo multicéntrico de análisis de contaminación por medicamentos peligrosos en superficies de trabajo de Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles. Hazardous drugs levels in compounding area surfaces of Hospital Pharmacies Services: multicentric study. Farm Hosp. 2018;42(4):152-158.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Hazardous drugs levels in compounding area surfaces of Hospital Pharmacies Services: multicentric study

Estudio multicéntrico de contaminación por fármacos peligrosos en superficies de áreas de elaboración de Servicios de Farmacia

Silvia Valero-García¹, José Luis Poveda-Andrés², Multicenter group for the analysis of hazardous drug contamination in work surfaces at Spanish Hospital Pharmacy Units³

¹Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. ³See appendix 1.

Author of correspondence

Silvia Valero García
Avinguda de Fernando Abril Martorell, n.º 106.
46026. Valencia. España.

Correo electrónico:
valero_sil@gva.es

Recibido el 13 de noviembre de 2017;
aceptado el 3 de febrero de 2018.
DOI: 10.7399/fh.10935

Abstract

Objective: Hazardous drugs presence at Hospital Pharmacies has been demonstrated in numerous studies. This study aims to analyze the presence and levels of hazardous drugs at Spanish Hospital Pharmacies and the influence of different aspects on them.

Method: We developed a cross test at Hospital Pharmacies hazardous drugs compounding surfaces of ten Spanish hospitals. An independent laboratory determined cyclophosphamide, iphosphamide and 5-fluorouracile levels in samples recovered. Annual number of hazardous drugs compounded, as well as the number of preparations developed the testing day was registered. We also registered cleaning and decontamination processes and the drug transfer device used at each hospital.

Results: 204 samples were analyzed. Hazardous drugs presence was confirmed in all participant hospitals. We observed a 49%, 23% and 10% of positive samples for cyclophosphamide, iphosphamide and 5-fluorouracile. Median levels (first-third quartile) of cyclophosphamide, iphosphamide and 5-fluorouracile were 0.05 ng/cm² (0.03-0.23), 0.03 ng/cm² (0.03-0.06) y 0.31 ng/cm² (0.3-0.59) respectively.

Conclusions: Present study confirms hazardous drugs presence on compounding areas at Spanish Hospital Pharmacies departments. We observed a significant variability between participant hospitals, as well as

Resumen

Objetivo: La presencia de fármacos peligrosos en los Servicios de Farmacia se ha evaluado internacionalmente. Este estudio analiza la presencia de fármacos peligrosos en áreas de preparación de los Servicios de Farmacia y la influencia de determinados factores en la misma.

Método: Se realizó un muestreo transversal en superficies de elaboración de los Servicios de Farmacia de diez hospitales españoles. Se cuantificaron los niveles de ciclofosfamida, ifosfamida y 5-fluorouracilo. Un laboratorio independiente cuantificó los fármacos peligrosos seleccionados. Se registró el número de preparaciones anuales y del día de muestreo para cada fármaco, los procedimientos de limpieza y/o descontaminación y los sistemas de transferencia de fármacos utilizados en cada centro.

Resultados: Se analizaron 204 muestras. Se confirmó la presencia de los fármacos peligrosos analizados en todos los centros participantes, con un porcentaje de muestras positivas de ciclofosfamida, ifosfamida y 5-fluorouracilo del 49%, 23% y 10%, respectivamente, y con niveles mediana (primer-tercer cuartil) de 0,05 ng/cm² (0,03-0,23), 0,03 ng/cm² (0,03-0,06) y 0,31 ng/cm² (0,3-0,59), respectivamente.

Conclusiones: El presente estudio confirma la presencia de fármacos peligrosos en las áreas de preparación de los Servicios de Farmacia españoles. Se observó una variabilidad significativa de niveles de contamina-

KEYWORDS

Hazardous substances; Environmental contamination; Drug compounding; Occupational exposure; Antineoplastic drugs; Surface contamination.

PALABRAS CLAVE

Medicamentos peligrosos; Contaminación ambiental; Elaboración de fármacos; Exposición ocupacional; Fármacos antineoplásicos; Contaminación de superficies.



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.

between tested locations. Samples with more positive results were cabin airfoils and floors in front of them. The number of preparations had no influence on results observed. Variability observed points out the need to standardized compounding hazardous drugs processes.

Introduction

Handling the so-called Hazardous Drugs (HDs) can entail risks for the health of workers, if not conducted adequately.

The term HD was used for the first time in the 90s by the American Society of Hospital Pharmacists¹, and subsequently adopted by the American National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) in 2004² which considers as such all those drugs that show in clinical trials with animals or humans one or more of the following characteristics:

1. Theratogenicity or other toxicity for development
2. Reproductive toxicity
3. Organ toxicity at low doses
4. Genotoxicity
5. Drugs with toxicity structure or profiles that are similar to other existing drugs considered hazardous.

Bibliography shows that occupational exposure to HDs can lead to acute or chronic adverse effects (rash, reproductive disorders, or potential chromosomal alterations)³⁻⁶. The effects mentioned are considered stochastic: there is a certain likelihood that they will appear, but this won't necessarily happen. It is very difficult to determine a direct cause-effect relationship between exposure to these drugs and the development of neoplasia or other harmful effects, due to the multifactorial nature of this type of pathological processes. In addition, there is lack of adequate diagnostic or prognostic biomarkers. Faced with this circumstance, the prudence criterion advises to follow the ALARA principle⁷ (As Low As Reasonably Achievable) regarding exposure to HDs.

At national level, HD handling has been extensively covered in our legislation. Thus, there are a series of mandatory Acts and Royal Decrees that standardize and regulate their handling: Act 31/1995, of November, 8th, on Prevention of Occupational Risks⁸; RD 773/1997, of May, 30th, on minimum safety and health concerning the use by workers of personal protective equipment⁹; and RD 665/1997 on workers' protection against risk of exposure to carcinogenic agents¹⁰. The Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo (National Institute for Safety and Health at Work) has recently published the Technical Information Paper 87.1:16. Hazardous Drugs: Prevention measures for their preparation and administration¹¹.

It is clear and generally accepted that HD handling must be conducted in a centralized manner at the Hospital Pharmacy Departments (PhDs), applying those collective and individual protection measures that are required and recommended by the main scientific societies and current legislation^{12,17}.

The presence of HDs, specifically cytostatic agents, in the healthcare work setting has been demonstrated in multiple international studies^{18,23}, both European and American. In our country, there are currently very few experiences of this type²⁴, but it seems demonstrated that occupational exposure to HDs is a reality, and there is a high likelihood of contact by the healthcare staff, if no precautions are taken.

The main objective of the present study is to assess the presence of HDs in the workplace surfaces of the Compounding Areas at Hospital PhDs in Spain. Secondary objectives include: to quantify the existing quantity (ng/m²) of the HDs analyzed in the workplace surfaces tested, to compare contamination levels (ng/m²) based on the type of surface tested in order to determine potential working areas with a tendency towards HD build-up, and to compare contamination levels between participating hospitals. Likewise, it is intended to evaluate any potential association between the HD levels present and different variables: number of preparations compounded, use of closed drug transfer systems, periodical decontamination processes.

Methods

An observational, prospective, multicenter and transversal study was designed for measuring HD (cytostatic) levels at the compounding areas from the PhDs of ten Spanish hospitals.

ción entre los hospitales participantes, así como entre los diferentes lugares muestreados. Las localizaciones con mayor número de positivos fueron los sumideros de aire de las cabinas y los suelos frente a las mismas. No se evidenció asociación entre el número de preparaciones y los niveles de contaminación presentes para ningún fármaco peligroso.

Ten hospitals were selected for the sample, preferably with >700 beds, and with centralized HD preparation at their PhD.

The drugs selected to be tested were cyclophosphamide (CYC), ifosfamide (IFO) and 5-fluorouracil (5FU); these were considered surrogate markers for chemical contamination. This selection was conducted due to the specific characteristics of these drugs and specialties (CYC and IFO require previous reconstitution before use, with the subsequent increase in the handling required, and the risk entailed), due to their frequency of use, and the significant amounts that are typically handled.

It was determined that HDs would be handled in the participating PhDs according to their current normalized work procedures. Area and leak cleaning protocols would be applied in the usual manner. Such procedures would be collected and analyzed in order to facilitate the interpretation of results.

Samples were collected by a person designed by each centre, using a sampling kit (CYTO WIPE KIT[®]) from an independent lab in charge of the analysis and quantifying of the medications tested in the samples (Exposure Control, Sweden AB). The detection limits by the techniques used for quantifying CYC, IFO and 5FU were 0.1 ng/mL, 0.1 ng/mL and 1 ng/mL, respectively. A 100% recovery level was assumed in the samples.

The sample collection procedure was specified in the study protocol. A training video was prepared, explaining the sampling methodology in practice; this video was sent to the centres involved in order to standardize and unify sample collection. For discontinuous surfaces, and due to the difficulty to calculate the surface sampled, a fictional surface was determined as if it was continuous. At the same time, a check list was designed in order to allow the follow-up and record of adequate sample collection by an external observer. This list was sent to the study coordinator at the end of the procedure.

Sample collection was conducted in all centres on October, 26th, 2016, at the end of the working day, before the usual cleaning and/or decontamination procedures, and without previous awareness by workers, in order to avoid any modification in work patterns.

Each centre defined their sample points, with 30 as maximum, and ensured that the following locations were tested:

- All biological safety cabinets used for HD handling. In each cabinet: the central workplace surface, front wall, protecting glass by its inner face, air vent closer to the worker, and floor in front of the cabinet.
- In the anteroom: The bench where the starting materials are prepared, the bench where final products are reviewed, the external surface of a CYC vial, a 5FU vial and an IFO vial.
- In those centres using sterile drapes to cover the central preparation area, said drapes must be sent as one more sample, specifying their surface.

Sample collection was adapted so that the surfaces tested were as comparable as possible with one another.

The centres recorded systematically any incidents associated with handling (leaks, broken containers or vials, etc.) that had occurred during the week before sample collection, and gathered a series of data regarding cleaning and/or decontamination policies, the drug transfer system used, and the number of compounds prepared.

For the purpose of statistical analysis, it was considered that the centre was conducting a decontamination process if there was specific mention of the use of alkaline detergents and/or solutions (NaOH), regardless of its frequency. Those cleaning or disinfection procedures using detergents (without stating their specific alkalinity) or 70% alcohol were not considered specific decontamination processes.

For the descriptive analysis of results, there was a calculation of the mean, standard deviation, median, and first and third quartile in the case of continuous quantitative variables, as well as absolute and relative frequency in the case of categorical variables. On the other hand, a per-

centile regression model was conducted, with the purpose of studying the potential association between the level of contamination and the fact of conducting a decontamination process, as well as with the number of daily or annual preparations. Given the likelihood that samples collected in comparable places might be similar, the "Sampling location" variable was added as a variable for random effects in the percentile regression model, with the aim to correct any lack of independence in terms of observations; the "Hospital" variable was also added on.

In order to compare the surface contamination levels (median) between the different participating centres and the different sampling locations, the variability in variables considered was represented as a random effect of the model (Hospital and Sampling Location) for each drug.

Analysis was conducted with the R statistical software (version 3.3.3) and the brms package (version 1.5.1). To simulate the most unfavourable circumstance, negative outcomes (below the detection limit) were assigned the maximum non-detectable value that would exist in the surface sampled.

Results

The total number of locations samples was 204, varying between 14 and 30 per centre. In total, 136.367,48 cm² were sampled, with a total surface sampled of 6.642 to 22.758 cm² per centre. Table 1 shows the characteristics of sampling, activity, and procedures analyzed in the participating hospitals.

There was evidence of HD present in all centres, with 49% positive samples for CYC (99/204), 23% for IFO (47/204) and 10% for 5FU (20/204). CYC and IFO were present in all participating hospitals, with at least one positive result. Eight centres presented at least one positive result for 5FU (Table 1).

The median (first-third quartile) contamination levels by surface for CYC, IFO and 5FU was 0.05 ng/cm² (0.03-0.23), 0.03 ng/cm² (0.03- 0.06) and 0.31 ng/cm² (0.3-0.59) respectively. The mean (SD) and median (first-third quartile) results per center are shown in Table 2.

The statistical model confirmed the existence of significant variability in contamination levels between different centres (for CYC 13.251. CI 95% 7.630 -22.324; for IFO 0.077, CI 95% 0.002 - 0.303; for 5FU 15.027, CI 95% 8.768-25.562); and between different sampling locations (for CYC 0.505. CI 95% 0.011- 2.192; for IFO: 0.666. CI 95% 0.418- 1.036; for 5FU 0.547. CI 95% 0.017 - 1.564). (Figures 1 and 2).

It was observed that the locations with the highest contamination levels were the cabinet air vents. The surfaces sampled with a higher number of positive results were the floor in front of cabinets and their air vents; all centres presented some positive result for at least one of the HDs.

The percentile regression model did not reveal any association between the number of annual preparations for each drug and the contamination levels present in the surfaces sampled for any of the HDs (CYC 1.731. CI 95% -13.617 - 17.723; IFO -0.015. CI 95% -0.180 - 0.110; 5FU 4.213. CI 95% -11.288 - 20.217). Likewise, there was no relationship between the number of compounds prepared on the sampling day and the contamination levels on surfaces (CYC 1.309. CI 95% -11.920 - 15.015; IFO 0.067. CI 95% -0.105 - 0.309; 5FU 5.502. CI 95% -5.488 - 16.170).

Similarly, there was no significant relationship revealed between decontaminating or not the area and the surface contamination levels for any of the drugs sampled (CYC 9.610. CI 95% -5.142 - 23.349; IFO 0.127. CI 95% -0.051- 0.372; 5FU 5.944. CI 95% -8.030- 19.293).

In terms of drug transfer systems, three of the participating centres used a needle isolately for preparation. All centres used a punch with or without vent filter, not classified with an ONB code (FDA). Closed drug transfer

Table 1. Sampling and activity characteristics in the participating hospitals

HOSPITAL		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
N° of locations sampled		30	21	20	14	14	28	13	21	20	23
Total surface sampled (cm ²)		19,069	22,758	9,349	6,642	6,897	18,840	7,133	16,294	12,115	17,540
Specific decontamination process		NO	NO	NO	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO
CYCLOPHOSPHAMIDE	Number of compounds prepared on the sample collection day	6	5	4	6	4	7	0	5	8	2
	Number of preparations per year	942	735	880	1,023	1,272	2,329	413	1,408	1,501	961
	Number of positive results	5	2	9	12	9	15	8	8	15	16
	Percentage of locations with positive result	17%	10%	45%	86%	64%	54%	62%	38%	75%	70%
IFOSFAMIDE	Number of compounds prepared on the sample collection day	3	0	0	1	1	2	0	0	5	0
	Number of preparations per year	136	28	86	39	427	449	31	168	378	138
	Number of positive results	3	2	4	4	3	6	1	7	13	4
	Percentage of locations with positive result	10%	10%	20%	29%	21%	21%	8%	33%	65%	17%
5-FLUOURACIL	Number of compounds prepared on the sample collection day	13	2	8	0	4	12	2	8	27	1
	Number of preparations per year	2,110	1,521	1,632	1,225	2,557	3,765	978	3,545	5,513	882
	Number of positive results	4	2	0	0	2	1	1	2	7	1
	Percentage of locations with positive result	13%	10%	0%	0%	14%	4%	8%	10%	35%	4%

Table 2. Contamination levels in participating hospitals

Hospital	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
Ciclophosphamide (ng)	Mean (SD)	26.57 (30.50)	21.33 (17.94)	2.347.30 (6.082.13)	2.519.56 (4.638.66)	3862.07 (8422.76)	40.67 (44.35)	821.38 (2.689.17)	18.18 (10.18)	6.373.15 (18.905.13)	2.347.30 (6.082.13)
	Median (first, third quartile)	14.40 (14.40, 14.40)	14.40 (14.40, 14.40)	130.00 (14.40, 932.50)	299.00 (35.00, 2399.50)	21.50 (14.40, 725.75)	14.40 (14.40, 46.25)	34.00 (14.40, 54.00)	14.40 (14.40, 18.00)	367.00 (17.10, 816.75)	130.00 (14.40, 932.50)
Ciclophosphamide (ng/cm ²)	Mean (SD)	0.05 (0.07)	0.07 (0.12)	0.09 (0.08)	6.85 (14.65)	9.10 (18.55)	0.53 (1.42)	2.93 (9.98)	0.03 (0.02)	6.56 (17.30)	3.89 (10.90)
	Median (first, third quartile)	0.03 (0.03, 0.03)	0.03 (0.03, 0.06)	0.06 (0.03, 0.11)	0.58 (0.09, 4.68)	0.08 (0.04, 1.41)	0.05 (0.03, 0.21)	0.09 (0.05, 0.16)	0.03 (0.03, 0.03)	0.69 (0.10, 1.54)	0.25 (0.04, 1.84)
Ifosfamide (ng)	Mean (SD)	53.45 (178.69)	18.38 (8.03)	16.32 (4.26)	139.00 (296.75)	506.17 (1834.52)	134.34 (539.28)	15.42 (2.76)	25.62 (28.27)	303.34 (823.15)	55.28 (110.74)
	Median (first, third quartile)	14.40 (14.40, 14.40)	14.40 (14.40, 14.40)	14.40 (14.40, 14.40)	14.40 (14.40, 29.10)	14.40 (14.40, 14.40)	14.40 (14.40, 36.75)	14.40 (14.40, 14.40)	14.40 (14.40, 18.50)	22.00 (14.4, 132.25)	14.40 (14.40, 24.00)
Ifosfamide (ng/cm ²)	Mean (SD)	0.10 (0.34)	0.06 (0.07)	0.04 (0.03)	0.38 (0.87)	2.07 (7.55)	0.14 (0.45)	0.05 (0.04)	0.05 (0.06)	0.29 (0.60)	0.08 (0.10)
	Median (first, third quartile)	0.03 (0.03, 0.03)	0.03 (0.03, 0.06)	0.03 (0.03, 0.05)	0.03 (0.03, 0.06)	0.03 (0.03, 0.07)	0.03 (0.03, 0.06)	0.03 (0.03, 0.06)	0.03 (0.03, 0.04)	0.08 (0.03, 0.26)	0.03 (0.03, 0.06)
5-Fluorouracil (ng)	Mean (SD)	373.61 (487.92)	5.234.18 (16.773.07)	158.40 (0.00)	158.40 (0.00)	1335.77 (3846.40)	321.84 (457.84)	896.98 (2.663.00)	162.57 (12.49)	22.517.36 (73.925.17)	342.81 (510.75)
	Median (first, third quartile)	158.40 (158.40, 158.40)	158.40 (158.40, 158.40)	158.40 (158.40, 158.40)	158.40 (158.40, 158.40)	158.40 (158.40, 158.40)	158.40 (158.40, 158.40)	158.40 (158.40, 158.40)	158.40 (158.40, 158.40)	158.40 (158.40, 2080.00)	158.40 (158.40, 158.40)
5-Fluorouracil (ng/cm ²)	Mean (SD)	0.73 (0.95)	1.21 (2.12)	0.43 (0.36)	0.36 (0.12)	5.03 (15.84)	0.47 (0.40)	0.83 (1.01)	0.28 (0.08)	18.74 (55.14)	0.62 (0.75)
	Mediana (primer, tercer cuartil)	0.30 (0.30, 0.30)	0.30 (0.30, 0.98)	0.30 (0.30, 0.30)	0.31 (0.31, 0.31)	0.31 (0.31, 0.94)	0.31 (0.31, 0.38)	0.30 (0.30, 0.82)	0.31 (0.31, 0.31)	0.57 (0.30, 3.63)	0.31 (0.31, 0.39)

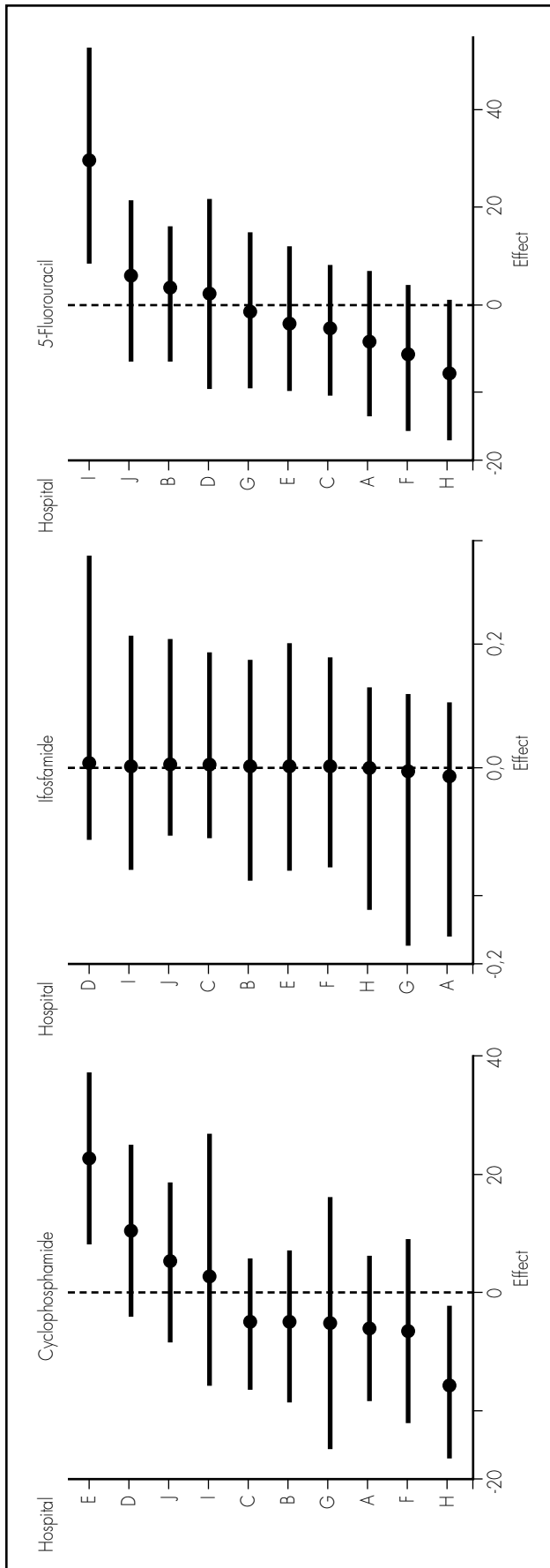


Figure 1. Variability between participating hospitals.

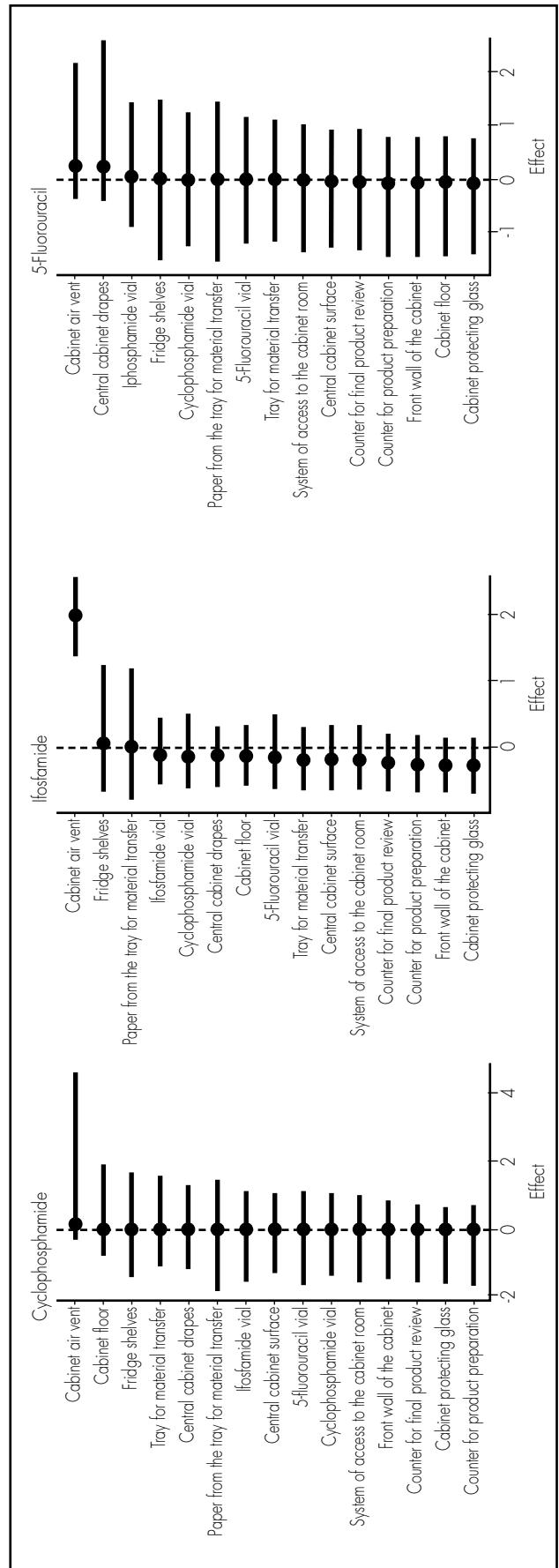


Figure 2. Variability between sampled locations.

systems with ONB classification were not used in any case; therefore, it was not possible to study the potential association between surface contamination levels and the transfer device used.

Discussion

Our study showed the presence of CYC, IFO and 5FU in the PhD compounding areas of all Spanish hospitals analyzed, given that all centres presented at least one positive result for some of the HDs evaluated.

The number of positive results for the total sampled locations was similar for CYC¹⁹ to other studies published, but much lower for 5FU²⁴ than those stated in previous studies. This fact can be attributed to the fact that the detection limit in the 5FU quantification technique was 10 times superior to the one for IFO and CYC. Besides, the fact that the vial does not require previous reconstitution reduces the likelihood of exposure. We must add to this the lower volatility presented vs. cyclophosphamide and ifosfamide, which reduces its propagation ability in case of spilling.

In terms of drug amount per surface cm² contamination levels are low, in comparison with some published studies¹⁸ but superior to others^{20,21,23}, where the detection range in some of them is in pg/cm² a thousand times lower than the one used in this study. This demonstrates the improvement margin existing in our patient care setting.

It must be taken into account that samples were collected before cleaning protocols had taken place, in the same way as for previous studies¹⁹: this ensures that results will show the maximum levels of exposure that healthcare professionals can be subject to. The comparison with other studies where samples were collected after cleaning²³ could be inadequate.

CYC, IFO and 5FU were selected due to previously explained reasons. Moreover, the existing bibliography frequently referred to testing these HDs, which facilitated comparing our results with those for previously published studies. Other studies have evaluated the presence of methotrexate, gemcitabine, doxorubicin and platinum-derivates^{19,21,23,28} and this is an aspect that should be assessed in future samplings.

The significant variability in contamination levels between participating hospitals shows the need for a deep analysis in future studies of those procedures that might contribute to said variability.

Regarding the study of contamination levels according to the area sampled, similarly to other publications^{18,27}, the places which more frequently presented contamination were the cabinet air vents and the floor in front of them. In our opinion, the presence of HDs in vents is due to the inherent functioning mechanism of the cabinets, and the difficulty to clean adequately non-continuous surfaces. On the other hand, the presence of contamination in the floors brings to light the coordination problems in cleaning and decontamination tasks in workplace surfaces, when different staff groups are involved in said activities (nursing staff, cleaning staff), not always applying the same protocols. This aspect should be analyzed in future studies.

The lack of impact on contamination levels by the number of compounds prepared on the sampling day or annually, suggests that other factors might have an impact on the presence of HDs on workplace surfaces. Other published studies¹⁹ showed evidence of the positive relationship between the number of annual compounds prepared and the contamination level: this demonstrates the need to conduct continuous monitoring to confirm or rule out said association in our patient care setting.

The lack of association between contamination levels and the fact of conducting or not a specific decontamination protocol points to the need for specific studies that evaluate this aspect. The heterogeneity between centres in terms of the cleaning and/or decontamination methodologies used, as well as the difficulty to determine which procedures are considered decontamination or mere area cleaning, show the need for developing future studies in order to quantify the effect that one procedure or the other will have on contamination levels.

The main strengths in our study are the high number of participating centres and samples evaluated, as well as the independence of the tests

conducted. Besides, it offers an overview of the current situation in Spanish PhDs regarding surface contamination levels.

As main weaknesses, we must highlight the heterogeneity of procedures between the participating centres, as well as its transversal nature, because specific circumstances on the sampling day might have had some impact on results.

We should add that there could be some procedure bias in sample extraction, which was conducted by different persons in each hospital. Likewise, the low detection limit for 5FU could determine the results observed. In other studies, there has been evidence of the influence of the amount of drug handled on the contamination levels on surfaces¹⁹, an aspect which was not quantified in our study, and that should be taken into account in the future.

Other aspects that can have an impact on the contamination levels observed and that should be analyzed on subsequent studies are: the facilities available, their maintenance, HD handling protocols, and the use of closed systems, because in our study no hospital was using the latter routinely.

Besides, the fact that this is a transversal study requires confirmation of the results obtained through subsequent samplings, because the conditions in the PhD compounding area can change significantly on specific days. At the same time, the potential incorporation of other centres participating in future studies should increase the strength of results.

As a conclusion, this study brings to light the presence of HDs in the neoplastic compounding areas in Spanish PhDs, the variability between contamination levels in different centres and based on the location sampled. This study opens new lines of research, that will allow to evaluate and improve the results observed. The variability existing between participating centres shows the need to increase the level of standardization of HD handling procedures.

Funding

This study was financed by BECTON DICKINSON, S.A.U. through a Framework Collaboration Agreement with Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. The costs of testing by an independent laboratory were defrayed, as well as sample deliveries and external observers in sample-taking by recruiting hospitals.

Acknowledgments

Thanks to all the study participants, for their collaboration and good work.

Thanks to José Luis Gómez and Ana Lázaro for helping us with the necessary paperwork. Thanks to Victoria Fornés (Statistics Department of La Fe Healthcare Research Institute) for her statistical data analysis.

Conflict of interests

No conflicts of interest declared.

Contribution to scientific literature

There is a limited number of national studies demonstrating surface contamination by Hazardous Drugs in the healthcare setting, and this makes it difficult to establish protection measures for Spanish hospital workers. Besides, the lack of knowledge about the real situation faced will offer a false feeling of safety to those professionals involved and the authorities responsible for establishing applicable rules.

For this reason, it is obviously necessary to understand the real situation regarding surface contamination by Hazardous Drugs in compounding areas at the Spanish Hospital Pharmacy Units. If we are aware of the situation we are facing, we will be able to act accordingly and determine the safety measures required for protecting those healthcare professionals exposed to this type of medications.

Bibliography

1. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
2. Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. *DHHS*

- (NIOSH) Publ No. 2004-165 [consultado marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
3. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50:455-62.
 4. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988;30(12):984-7.
 5. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999;41(8):632-8.
 6. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med.* 2010;52(10):1028-34. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f73ae6
 7. USP General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings. United States Pharmacopeia. USP 2016. Disponible en: <http://www.usp.org/usp-nf/notices/general-Chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare-settings>
 8. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. BOE nº 269, 10/11/1995.
 9. Real Decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual. BOE nº 140, 12/6/1997.
 10. Real Decreto 665/1997 sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición laboral a cancerígenos, modificado por el RD 1124/2000, de 16 de junio, es el resultado de la transposición de las Directivas 90/394/CEE de 28 de junio, 97/42/CE, de 27 de junio y 1999/38/CE, de 29 de abril.
 11. Documento técnico 871:16. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto de Seguridad e Higiene en el trabajo [consultado septiembre 2017]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATEGORIAS/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>
 12. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Junio 2014.
 13. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Febrero 2014 [consultado enero 2016]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
 14. NTP 1051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) [consultado septiembre 2017]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>
 15. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(Suppl):1-81.
 16. Estándares de calidad de los Servicios de Farmacia Oncológica. (QuapoS 4 [consultado septiembre 2017]. Disponible en: http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf
 17. NIOSH [2016]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2016-161 (Supersedes 2014-138).
 18. Sessink PJ, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013;48(3):204-12. DOI: 10.1310/hpj4803-204
 19. Roland C, Caron N, Bussièrès JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg.* 2017;14(8):661-9. DOI: 10.1080/15459624.2017.1316389
 20. Crul M, Simons-Sanders K. Carry-over of antineoplastic drug contamination in Dutch hospital pharmacies. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;1:1078155217704990. DOI: 10.1177/1078155217704990
 21. Redic KA, Fang K, Christen C, Chaffee BW. Surface contamination of hazardous drug pharmacy storage bins and pharmacy distributor shipping containers. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(2):91-97. DOI: 10.1177/1078155216679027
 22. Viegas S, Pádua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014;186(11):7807-18. DOI: 10.1007/s10661-014-3969-1
 23. Sottani C, Grignani E, Oddone E, Dezza B, Negri S, Villani S, et al. Monitoring Surface Contamination by Antineoplastic Drugs in Italian Hospitals: Performance-Based Hygienic Guidance Values (HGVs) Project. *Ann Work Expo Health.* 2017;61(8):994-1002. DOI: 10.1093/annweh/wxx065
 24. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farm Hosp.* 2012;36(5):368-73. DOI: 10.1016/j.farma.2011.10.007
 25. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(2):251-60. DOI: 10.1093/annhyg/mes061
 26. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Blaha L. Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(2):240-50. DOI: 10.1093/annhyg/mes057
 27. Janes A, Tanguay C, Caron NJ, Bussièrès JF. Environmental Contamination with Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Methotrexate: A Study of 51 Canadian Centres. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68(4):279-89.
 28. Viegas S, Pádua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014;186(11):7807-18. DOI: 10.1007/s10661-014-3969-1

Appendix 1

Multicenter group for the analysis of hazardous drug contamination in work surfaces at Spanish Hospital Pharmacy Units .

Reyes Abad Sazatornil. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España. Manuel Cameán. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. María Josep Carreras. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España. Beatriz Castaño. Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca. España. Olga Delgado Sánchez. Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. España. Anna Farriols Danes. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España. Ana María García de la Paz. Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España. Eva González Haba Peña. Servicio de Farmacia, Hospital Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.

España. Miriam Heredia Benito. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General "La Mancha-Centro", Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España. Silvia Jiménez Cabrera. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. España. José Antonio Marcos Rodríguez. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. Javier Merino Alonso. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. España. Vicente Merino Bohórquez. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. María José Otero. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. España. Guadalupe Piñeiro Corrales. Servicio de farmacia EOXI, Vigo. España. Elia Romero Carreño. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. Moisés Uriarte Pinto. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España. Juan Carlos Valenzuela Gámez. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General "La Mancha-Centro", Alcázar de San Juan (Ciudad Real). España.

Cómo citar este artículo:

- Peris Martí JF, Parro Martín MA, Fernández-Villalba E, Bravo José P.
- Aproximación al desarrollo de un índice de fragilidad basado en la valoración integral geriátrica en centros sociosanitarios.
- Farm Hosp. 2018;42(4):159-162.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Aproximación al desarrollo de un índice de fragilidad basado en la valoración integral geriátrica en centros sociosanitarios

Approach to the development of a frailty index based on comprehensive geriatric assessment in nursing home

Juan Francisco Peris Martí¹, M.^a Ángeles Parro Martín², Elia Fernández-Villalba¹, Patricia Bravo José³

¹Servicio de Farmacia, RPMD La Cañada, Valencia. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. España. ³Servicio de Farmacia, RPMD Burriana, Castellón. España.

Autor para correspondencia

Juan Francisco Peris Martí
D. Postal: c/561, s/n
46182 Paterna, Valencia. España.

Correo electrónico:
peris_jua@gva.es

Recibido el 6 de diciembre de 2017;
aceptado el 1 de febrero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10953

Resumen

Objetivo: Realizar una aproximación al desarrollo de un índice de fragilidad en centros sociosanitarios y analizar su posible repercusión en el desarrollo de una farmacoterapia adecuada a la situación del paciente.

Método: El índice de fragilidad se elaboró a partir de la información incluida en la valoración integral geriátrica y se aplicó de forma retrospectiva a los pacientes de dos centros a partir de la última valoración de cada uno de ellos.

Resultados: Se seleccionaron 17 variables, que incluyeron 27 déficits. El análisis se realizó a 269 pacientes (edad media, 82,9±8,8 años). El índice de fragilidad consideró frágiles al 86% de los pacientes, estando el 60% de estos en un nivel de fragilidad moderado-avanzado.

Conclusiones: El índice de fragilidad resulta sencillo, rápido de aplicar y parece tener capacidad discriminativa en la cuantificación del grado de fragilidad, pudiendo ser de ayuda para establecer la intensidad terapéutica más adecuada para cada paciente.

Abstract

Objective: To carry out an approach for the development of a frailty index in nursing homes and to analyze its potential use in order to individualize the pharmacological treatment.

Method: The frailty index was constructed from the information included in the comprehensive geriatric assessment established in nursing homes. The index has been retrospectively applied to the patients of two centers using the last comprehensive geriatric assessment of each one.

Results: 17 variables that included 27 deficits were selected and classified in 4 domains. 269 patients (mean age 82.9±8.8 years) were included in the analysis. The frailty index indicated that 86% of patients should be considered frail and 60% of these to moderate-advanced level.

Conclusions: The frailty index is simple and quick to apply. It seems to have discriminative capacity in terms of quantifying the degree of frailty and it could be useful in prescribing the most appropriate therapeutic aggressiveness to each patient.

PALABRAS CLAVE

Índice de fragilidad; Valoración integral geriátrica;
Centro sociosanitario; Atención farmacéutica; Farmacoterapia.

KEYWORDS

Frailty index; Geriatric comprehensive assessment;
Nursing home; Pharmaceutical care; Drug therapy.



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

La atención al paciente mayor con multimorbilidad es compleja y supone uno de los retos más importantes para el sistema de salud. Nos encontramos en un contexto de gran incertidumbre clínica: los protocolos asistenciales, normalmente focalizados en un problema de salud, no son útiles y se precisan herramientas que faciliten la toma de decisiones¹. Esta realidad es la que encontramos en las residencias de asistencia social para personas dependientes o centros sociosanitarios (CSS).

La fragilidad es una entidad clínica multidimensional definida como un estado de vulnerabilidad ante factores estresantes por limitación de los mecanismos compensadores que supone una situación de alto riesgo de malos resultados en salud^{2,3}. Los índices de fragilidad (IF) basados en el modelo de acumulación de déficits de diferentes dominios permiten medir, con una variable continua, el grado de vulnerabilidad y, por tanto, la edad biológica de las personas². En este sentido, se podrían definir como una valoración integral geriátrica (VIG) cuantificada².

Este estudio tiene como objetivos describir una primera aproximación al desarrollo de un IF basado en la VIG en el ámbito sociosanitario y realizar un primer análisis sobre cómo esta herramienta puede ayudar al profesional sanitario a tomar decisiones en el desarrollo de una farmacoterapia individualizada adaptada a la situación real del paciente.

Métodos

El desarrollo del IF-CSS toma como punto de partida el FRÁGIL-VIG² publicado recientemente, así como otras propuestas similares dirigidas a definir un índice pronóstico⁴. Se plantea en dos etapas: a) elaboración del IF-CSS, con la selección de variables y su ponderación; y b) análisis preliminar con los pacientes de dos CSS.

Elaboración del IF-CSS

Las variables seleccionadas debían cumplir los siguientes criterios: estar incluidas en la VIG; estar asociadas a la edad y a problemas de salud; ser representativas de los diferentes dominios; no saturarse precozmente; y no ser ni muy prevalentes ni muy infrecuentes⁵.

Las variables y déficits se agruparon en cuatro dominios (funcional, cognitivo/emocional, síndromes geriátricos y enfermedades) y se les asignó una puntuación de forma que el peso de cada dominio fuera del orden de los IF validados hasta el momento^{2,3,5}.

El valor del IF-CSS se obtuvo dividiendo los déficits acumulados entre el total de déficits potencialmente acumulables, para un resultado comprendido entre 0 (ausencia de déficits) y 1 (presencia de todos los déficits)⁶. Se considera frágil a toda persona con un IF > 0,2, siendo 0,7 el límite submáximo alcanzable (característica constante de los IF que indica que la persona no puede hacer frente a más déficits²).

Análisis del IF-CSS

La evaluación del comportamiento del IF-CSS se realizó en dos CSS con un total de 296 plazas. Se incluyeron todos los pacientes residentes que disponían de una VIG en los últimos seis meses. El valor del IF-CSS se obtuvo de forma retrospectiva utilizando los valores de las variables recogidas en la última VIG.

Resultados

Elaboración del IF-CSS

La propuesta de IF-CSS se recoge en la tabla 1. Las 17 variables seleccionadas incluyeron 27 déficits. El peso con el que cada dominio

Tabla 1. Descripción del índice IF-CSS organizado en dominios y variables, con la puntuación que recibe cada déficit

Dominios	Variables	0	1	2	3	4
FUNCIONAL	Índice de BARTHEL (IB)	100-95	90-65	60-45	40-20	< 20
	INCONTINENCIA	Ninguna	Al menos 1			
	MOVILIDAD	Autónomo sin ayudas	Autónomo con ayudas	Dependiente total		
COGNITIVO/ EMOCIONAL	MEC (sobre 35)	35-30	29-20	19-15	< 14 NV	
	YESAVAGE	0-5	6-9	> 9 NV con tratamiento activo		
SÍNDROMES GERIÁTRICOS	DELIRIUM	No	Ha presentado un trastorno que ha requerido de visita al psicólogo y neurolépticos			
	RIESGO DE CAÍDAS (Test Tinetti)	19-24	< 19	≥ 2 caídas, caída con hospitalización		
	ÚLCERAS	> 12	≤ 12	UPP		
	POLIFARMACIA	0-5	6-9	≥ 10		
	% PÉRDIDA DE PESO	No	Suplemento oral PP específica: 6 meses: 10% 3 meses: 7,55% 1 mes: 5%			
ENFERMEDADES	DISFAGIA	textura normal/blanda	Disfagia/dieta triturada Portador SNG/PEG			
	CÁNCER	No	Sí			
	RESPIRATORIAS	No	Sí			
	CARDIACAS	No	Sí			
	NEUROLÓGICAS	No	Sí			
	HEPÁTICAS	No	Sí			
	RENALES (FG < 60)	No	Sí			

MEC: mini examen cognoscitivo de Lobo; NV: no valorable; UPP: úlcera por presión; PP: pérdida de peso; SNG: sonda nasogástrica; PEG: gastrostomía percutánea; FG: filtración glomerular.

contribuyó al total es el siguiente: funcional, 26%; cognitivo/emocional, 19%; síndromes geriátricos, 33%; enfermedades, 22%.

Análisis del IF-CSS

Se incluyeron 269 pacientes con una media de edad de 82,9 años (DE 8,8), siendo mujeres el 76%.

A nivel funcional, el 49% presentaba una dependencia severa ($IB \leq 45$) y el 32% una dependencia total ($IB \leq 20$). El 76% presentaba al menos un tipo de incontinencia, y el 45% precisaba silla de ruedas o estaba encamado.

Dentro del dominio cognitivo/emocional, el 79% de los pacientes presentaba algún grado de deterioro cognitivo ($MEC < 30$), siendo grave ($MEC \leq 14$) en el 45% ($n=95$) de ellos. La escala de depresión geriátrica Yesavage no pudo valorarse en el 32% de los pacientes debido al deterioro cognitivo que presentaban; de ellos, el 29% recibía tratamiento antidepressivo.

Con respecto a los síndromes geriátricos, el 23% había presentado algún episodio de delirium y el 22% había sufrido alguna caída. El 39% ($n=106$) presentaba riesgo de úlcera por presión ($Norton \leq 12$) y 14 pacientes presentaban al menos una úlcera por presión. El número medio de medicamentos por paciente fue de 9 (DE 3), tomando el 36% diez o más medicamentos. El 5% de los pacientes tuvo una pérdida de peso superior al 10% en los seis meses anteriores, y el 14% recibía suplementación nutricional oral. El 29% de los pacientes presentaban disfagia y/o recibían una dieta triturada.

Las enfermedades más frecuentes fueron de tipo neurológico (64%) y cardiaco (43%).

La figura 1 presenta la distribución de valores observados para el índice IF-CSS en nuestra muestra junto con los valores que habitualmente se utilizan como puntos de corte para determinar el nivel de fragilidad.

La aplicación del IF-CSS en la población de estudio preserva el límite submáximo de IF de 0,7. Este valor lo alcanzaron ocho pacientes, y solo lo superó uno (0,37%) con un valor de 0,74. El 14% ($n=39$) presentó un IF-CSS $< 0,2$, por lo que el 86% de los pacientes se consideraron frágiles. El 60% presentó una fragilidad moderada ($n=95$; IF-CSS entre 0,35 y 0,55) o avanzada ($n=67$; IF-CSS $> 0,55$) (Figura 1). Además, como

todas las variables están incluidas en la VIG, el índice se calcula en dos-tres minutos.

Discusión

El IF, como variable continua, es una herramienta útil para definir el diagnóstico de situación del paciente y, con ello, facilitar la personalización del tratamiento farmacológico, permitiendo determinar el grado de intensidad terapéutica a implantar.

Aunque se recomienda incluir entre 30 y 40 déficits para mantener la capacidad predictiva de este tipo de índices, en esta primera aproximación para el ámbito de los CSS se han seleccionado un total de 27 déficits agrupados en 17 variables que se recogen de forma habitual en la VIG realizada en estos centros, con el objetivo de facilitar su incorporación a la práctica asistencial. Así, la aplicación del índice se puede considerar rápida y sencilla.

El IF-CSS cumple con los criterios establecidos para la selección de las variables y mantiene aproximadamente el peso de cada uno de los dominios en el resultado final. El dominio síndromes geriátricos es el de mayor peso y supera ligeramente el de otras propuestas, quizá condicionado por el mayor grado de seguimiento que se hace de estos problemas en el ámbito sociosanitario por su repercusión en la calidad de vida del paciente y en el nivel de cuidados que requiere. La mayoría de las variables incluidas son medidas mediante índices, asignando un valor de acuerdo con la puntuación obtenida. Las respuestas dicotómicas (0-1) se aplican a las variables en las que existe un menor grado de diversidad. Por ejemplo, es sencillo determinar si el paciente presenta o no disfagia (variable dicotómica), pero parece conveniente aumentar el número de déficits en variables como el deterioro cognitivo o el funcional. Esta forma de puntuación ha permitido, además, equilibrar el peso de cada dominio para mantener los porcentajes propuestos por otros autores^{2,3,5}. En el caso del dominio emocional (escala Yesavage), la presencia de tratamiento antidepressivo (Tabla 1) puntúa para evitar la posible ausencia de este déficit como resultado del propio tratamiento o por ser no valorable en personas con un deterioro cognitivo avanzado.

En la selección final se han tomado algunas decisiones que difieren de otras propuestas. No se ha incluido la capacidad funcional para las

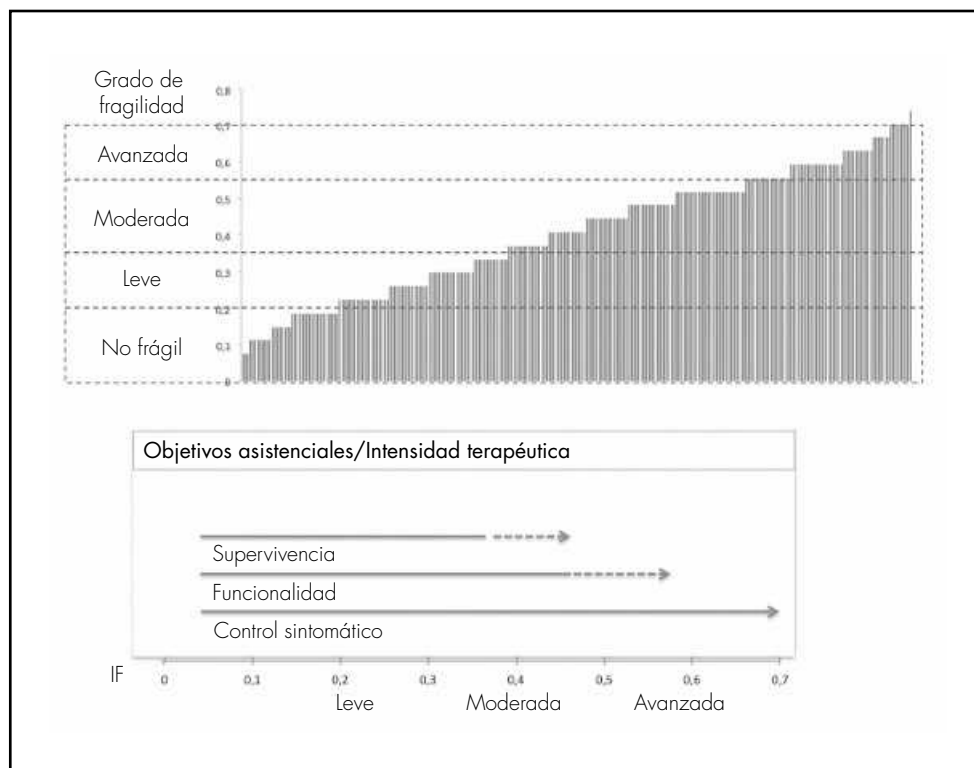


Figura 1. Distribución del IF-CSS en la población de estudio. Modelo gráfico de relación entre IF-diagnóstico situacional-intensidad terapéutica (Adaptada de ref.6).

actividades instrumentales básicas de la vida diaria ya que a la gran mayoría de personas atendidas en los CSS presentan una dependencia total a este nivel. Tampoco se ha incluido un dominio social por entender que las necesidades sociales de los pacientes institucionalizados están, en su mayor parte, cubiertas por el propio centro y las diferencias serían bajas.

Si bien solo se trata de una primera aproximación, los resultados obtenidos con el IF-CSS parecen mostrar capacidad discriminadora en el grado de fragilidad. Haciendo una aproximación de la utilidad potencial del IF-CSS, en el 35% de los pacientes que presentan una fragilidad moderada sería plausible plantear una perspectiva terapéutica dirigida principalmente al mantenimiento funcional, mientras que en el 25% de los pacientes con fragilidad avanzada podría ser aconsejable un enfoque más conservador, predominantemente de control sintomático y/o paliativo.

La línea de trabajo que hemos iniciado continúa en dos direcciones. Por un lado, se pretende valorar la inclusión de déficits excluidos en esta primera propuesta: incluir el dominio social con una variable que indique el apoyo familiar que recibe la persona institucionalizada, la existencia de dolor de un nivel moderado-alto como síntoma de gravedad, y el hecho de haber tenido un ingreso hospitalario en los seis meses anteriores, todos ellos aspectos recogidos en la VIG y que entendemos pueden influir en la vulnerabilidad de las personas. Por otro lado, se pretende validar

su capacidad predictiva de mortalidad, para lo que se incorporará este IF-CSS en la rutina de la VIG que con periodicidad semestral se realiza a los pacientes en los CSS en los que la atención farmacéutica está integrada en el equipo interdisciplinar.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

El estudio realiza una primera aproximación a la utilización de un índice de fragilidad en el ámbito de los centros sociosanitarios como herramienta básica para realizar un diagnóstico de situación del paciente.

El índice de fragilidad puede ser una herramienta muy útil para facilitar la toma de decisiones en la individualización del tratamiento farmacológico en el paciente crónico complejo.

Bibliografía

1. Amblàs-Novellas J, Espauella-Panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. En busca de respuestas al reto de la complejidad clínica en el siglo XXI: a propósito de los índices de fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:159-66. DOI: 10.1016/j.regg.2016.09.003
2. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Malist-Brunet N, Oller R, Gómez-Batiste X, Espauella-Panicot J. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la valoración integral geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:119-27. DOI: 10.1016/j.regg.2016.07.005
3. Evan SJ, Sayers M, Mitnitski A, Rockwood K. The risk of adverse outcomes in hospitalized older patients in relation to a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment. *Age Ageing.* 2014;43:127-32. DOI: 10.1093/ageing/af1156
4. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res.* 2008;11:151-61. DOI: 10.1089/rej.2007.0569
5. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1537-51. DOI: 10.1111/jgs.12420
6. Rockwood K, Rockwood MRH, Mitnitski A. Physiological redundancy in older adults in relation to the change with age in the slope of a frailty index. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:318-23. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02667.x
7. Searle S, Mitnitski A, Gahbauer E. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008 [citado 20/03/2017];8:24. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-24>

Cómo citar este artículo:

Peris Martí JF, Parro Martín MA, Fernández-Villalba E, Bravo José P.
Approach to the development of a frailty index based on comprehensive
geriatric assessment in nursing home. Farm Hosp. 2018;42(4):159-162.



BRIEF ORIGINAL

Bilingual edition english/spanish

A first approach to the development of a frailty index based on comprehensive geriatric assessment in nursing homes

Aproximación al desarrollo de un índice de fragilidad basado en la valoración integral geriátrica en centros sociosanitarios

Juan Francisco Peris-Martí¹, M.ª Ángeles Parro-Martín², Elia Fernández-Villalba¹, Patricia Bravo-José³

¹Pharmacy Service, RPMD La Cañada, Valencia. Spain. ²Pharmacy Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Spain. ³Pharmacy Service, RPMD Burriana, Castellón. Spain.

Author of correspondence

Juan Francisco Peris Martí
D. Postal: c/561, s/n
46182 Paterna, Valencia. España.

Correo electrónico:
peris_jua@gva.es

Recibido el 6 de diciembre de 2017;
aceptado el 1 de febrero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10953

Abstract

Objective: To carry out an approach for the development of a frailty index in nursing homes and to analyze its potential use in order to individualize the pharmacological treatment.

Method: The frailty index was constructed from the information included in the comprehensive geriatric assessment established in nursing homes. The index has been retrospectively applied to the patients of two centers using the last comprehensive geriatric assessment of each one.

Results: 17 variables that included 27 deficits were selected and classified in 4 domains. 269 patients (mean age 82.9±8.8 years) were included in the analysis. The frailty index indicated that 86% of patients should be considered frail and 60% of these to moderate-advanced level.

Conclusions: The frailty index is simple and quick to apply. It seems to have discriminative capacity in terms of quantifying the degree of frailty and it could be useful in prescribing the most appropriate therapeutic aggressiveness to each patient.

Resumen

Objetivo: Realizar una aproximación al desarrollo de un índice de fragilidad en centros sociosanitarios y analizar su posible repercusión en el desarrollo de una farmacoterapia adecuada a la situación del paciente.

Método: El índice de fragilidad se elaboró a partir de la información incluida en la valoración integral geriátrica y se aplicó de forma retrospectiva a los pacientes de dos centros a partir de la última valoración de cada uno de ellos.

Resultados: Se seleccionaron 17 variables, que incluyeron 27 déficits. El análisis se realizó a 269 pacientes (edad media, 82,9±8,8 años). El índice de fragilidad consideró frágiles al 86% de los pacientes, estando el 60% de estos en un nivel de fragilidad moderado-avanzado.

Conclusiones: El índice de fragilidad resulta sencillo, rápido de aplicar y parece tener capacidad discriminatoria en la cuantificación del grado de fragilidad, pudiendo ser de ayuda para establecer la intensidad terapéutica más adecuada para cada paciente.

KEYWORDS

Frailty index; Geriatric comprehensive assessment;
Nursing home; Pharmaceutical care; Drug therapy.

PALABRAS CLAVE

Índice de fragilidad; Valoración integral geriátrica;
Centro sociosanitario; Atención farmacéutica; Farmacoterapia



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

The management of elderly patients with multiple morbidity is complex and represents one of the most important challenges for the healthcare system. The care of these patients involves great clinical uncertainty. Given that care protocols usually address a single health issue, they are less useful in this setting, and thus tools are needed to facilitate decision-making¹. This situation is common in nursing homes for the elderly or in socio-health centres.

Frailty is a multidimensional clinical entity defined as a state of vulnerability to everyday stressors due to limiting compensatory mechanisms that puts the individual at high risk of poor health outcomes^{2,3}. As a continuous variable, a Frailty Index (FI) based on the accumulation of deficits model with different domains can measure the individuals' degree of vulnerability and therefore their biological age². In this sense, FIs could be defined as quantified comprehensive geriatric assessment (CGA)².

The objective of this study was to describe a first approach to the development of an FI based on CGA within the social and health care setting (i.e., nursing homes), and to conduct a first analysis of the potential of this tool to help healthcare professionals make decisions for individualized drug prescription based on the actual status of the patient.

Methods

The development of the Frailty Index for Nursing Homes (Spanish acronym: IF-CSS) was based on data provided by the recently published FRAGIL-VIG study² and on other similar proposals aimed at defining a prognostic index⁴. The development process comprised 2 stages: a) The construction of the IF-CSS, which included selecting the variables and determining their weights; and b) A preliminary analysis, which comprised the administration of the IF-CSS to patients at 2 nursing homes.

Constructing the IF-CSS

Each variable selected had to fulfil the following criteria: it was included in the CGA; it was associated with age and health problems; it should cover a range of domains; it should not saturate too early; and it should not be too prevalent or too rare⁵.

The variables and deficits were grouped into 4 domains (functional, cognitive/emotional, geriatric syndromes, and disease). The score assigned to each domain aimed at establishing weights similar to those assigned in current validated FIs^{2,3,5}.

The IF-CSS value was obtained by dividing the number of accumulated deficits by the total potential accumulated deficits using a score that ranged from 0 (absence of deficits) to 1 (presence of all deficits)⁶. Individuals were considered to be frail if they had an IF score greater than 0.2. The submaximal limit was set at 0.7. This limit is a usual characteristic of most FIs and indicates that a person cannot cope with further deficits.

Analysis of the IF-CSS

The performance of the IF-CSS was assessed in 2 nursing homes serving a total of 296 patients. All patients who had been administered a CGA in the previous 6 months were included. The IF-CSS scores were retrospectively obtained by using the variable scores from the previous CGA.

Results

Constructing the IF-CSS

Table 1 shows the IF-CSS items. The 17 selected variables included 27 deficits. The weights assigned to each domain were as follows: functional,

Table 1. Description of the IF-CSS index organized by domains and variables, with the score for each deficit

Domains	Variables	0	1	2	3	4
FUNCTIONAL	BARTHEL index (IB)	100-95	90-65	60-45	40-20	< 20
	INCONTINENCE	None	At least 1			
	MOBILITY	Autonomous without help	Autonomous with help	Totally Dependent		
COGNITIVE/EMOTIONAL	MEC (out of 35)	35-30	29-20	19-15	< 14	NA
	GDS	0-5	6-9	> 9	NA with active treatment	
GERIATRIC SYNDROMES	DELIRIUM	No	Had a disorder that required a visit to psychologist and neuroleptics			
	RISK OF FALLS (Tinetti Test)	19-24	< 19	≥ 2 falls, fall requiring hospitalization		
	PRESSURE SORES	> 12	≤ 12	PS		
	POLYPHARMACY	0-5	6-9	≥ 10		
	%WEIGHT LOSS	No	WL-specific oral supplement: 6 mo: 10% 3 mo: 7-55% 1 mo: 5%			
DISEASES	DYSPHAGIA	Food texture normal/soft	Dysphagia/Mashed Diet Uses NGT/PEG			
	CANCER	No	Yes			
	RESPIRATORY	No	Yes			
	CARDIAC	No	Yes			
	NEUROLOGIC	No	Yes			
	HEPATIC	No	Yes			
	RENAL (GFR <60)	No	Yes			

GFR: glomerular filtration rate; MMSE: mini-mental state examination; NA: non-assessable; NGT: nasogastric tube; PEG: percutaneous endoscopic gastrostomy; PS: pressure sores; WL: weight loss.

26%; cognitive/emotional, 19%; geriatric syndromes, 33%; and disease, 22%.

Analysis of the IF-CSS

A total of 269 patients were included (average age: 82.9 years; SD: 8.8); 76% were women.

In the functional domain, the BARTHEL index (BI) showed that 49% had severe dependence (BI ≤ 45) and 32% had total dependence (BI ≤ 20). In total, 76% had at least 1 type of incontinence, and 45% needed a wheelchair or were bedridden.

In the cognitive/emotional domain, the Mini-Mental State Examination (MMSE) showed that 79% had some degree of cognitive impairment (MMSE < 30), and of these patients 45% had severe cognitive impairment (MMSE ≤ 14; n=95). The Yesavage Geriatric Depression Scale (GDS) could not be administered to 32% of the patients due to their cognitive deterioration; 29% of these patients were receiving antidepressant treatment.

In the geriatric syndrome domain, 23% of patients had experienced an episode of delirium and 22% had experienced a fall. In total, 39% of the patients (n=106) were at risk of pressure sores (Norton score ≤ 12) and 14 patients had at least 1 pressure sore. The average number of medications taken per patient was 9 (SD 3), with 36% taking 10 or more medications. In total, 5% of patients had experienced a weight loss of more than 10% in the previous 6 months, 14% were receiving oral nutritional supplements, and 29% had dysphagia or received a mashed diet.

The most common diseases were neurological (64%) and cardiac (43%).

Figure 1 shows the distribution of observed values for the IF-CSS index in the study population and the typical values used as cut-off points to determine the level of frailty.

The IF-CSS used in the study population retained the FI submaximal limit of 0.7. This value was reached by 8 patients, and only 1 patient exceeded it (0.37%) with a score of 0.74. In total, 14% (n=39) of the patients had a score of less than 0.2, and therefore 86% of the patients were considered to be frail. In total, 60% had either moderate frailty (n=95; IF-CSS: 0.35–0.55) or advanced frailty (n=67; IF-CSS > 0.55) (Figure 1). Given that all the variables are included in the CGA, the index can be calculated in 2 to 3 minutes.

Discussion

As a continuous variable, the FI is a useful tool to assess overall patient status. It could therefore be useful in individualizing pharmacological treatment by determining the level of therapeutic intensity to be implemented.

The literature recommends the inclusion of 30 to 40 deficits in these kinds of indices to maintain their predictive capacity. However, in this first approach, we only included 27 deficits grouped into 17 variables commonly included in the CGA administered in nursing homes to facilitate the implementation of the index in caregiving practice. One of the objectives was that the index should be quick and simple to administer.

The IF-CSS fulfilled the criteria established for the selection of the variables and preserved the weight of each domain in the final result. The geriatric syndrome domain had the greatest weight and was slightly greater than that described in other FI proposals. This aspect may be because such deficits are followed-up with increased frequency in nursing homes due to their impact on the patient's quality of life and the level of care required. Most of the variables included were measured using indices by assigning a value according to the score obtained. Dichotomous scoring (0-1) was applied to variables with less diversity. For example, it is simple to determine if a patient has dysphagia or not (i.e., a dichotomous variable), but variables such as cognitive or functional impairment require a greater number of deficits to obtain a more accurate score. This approach to scoring also allowed us to balance the weight of each domain and to maintain the percentages proposed by other authors^{2,3,5}. In the emotional domain (i.e., the GDS scale), the use of antidepressant treatment (Table 1) was assigned a positive score to avoid assigning a negative score for the absence of depression due to the treatment itself or due to its not being assessable in patients with advanced cognitive impairment.

The final selection of variables differed from that of other proposals. For example, we did not include functional capacity as measured by the instrumental activities of daily living (IADL), because the vast majority of people in nursing homes are fully dependent at this level. Neither was the social domain included, because it is understood that the social needs of institutionalized patients are almost completely covered by the center, and thus there would be few differences between patients.

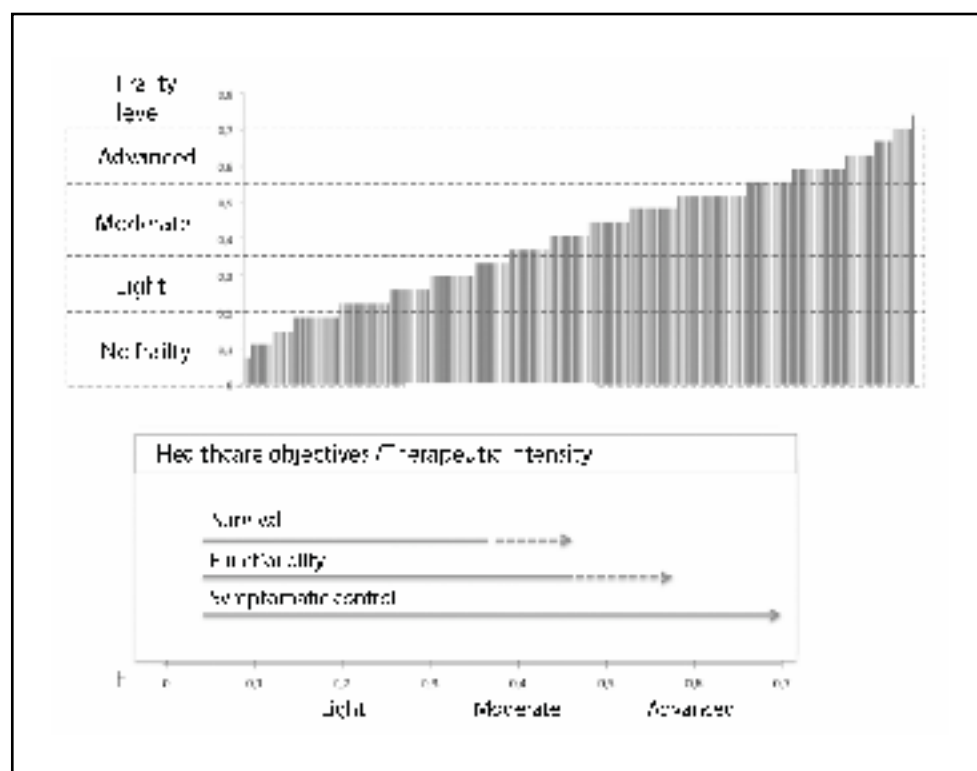


Figure 1. Distribution of observed values for the IF-CSS index in the study population. Relationship between patient status as diagnosed using the FI and level of therapeutic intensity (adapted from ref. 6).

Despite this study being a first approach, the results show that the IF-CSS has discriminative capacity regarding the level of frailty. As an example of its potential usefulness, the results of the IF-CSS suggest a therapeutic approach addressing functional maintenance in the 35% of patients with moderate frailty, or a more conservative approach mainly addressing symptomatic or palliative control in the 25% of patients with advanced frailty.

This first approach is being developed in two directions. On the one hand, we are going to assess the inclusion of some of the deficits which were excluded in this first proposal. These deficits are included in the CGA and we consider that they can have an impact on patient vulnerability. Thus, we will include: a) the variable family support for the institutionalized person (i.e. within the social domain); b) the variable moderate-severe pain as a symptom of severity; and c) the variable hospital admission in the previous 6 months. On the other hand, we will attempt to validate the predictive capacity of the FI for mortality. This will be achieved by incorporating the IF-CSS into the CGA routine administered every 6 months to

patients in nursing homes in which pharmaceutical care forms part of the work of the interdisciplinary team.

Funding

No funding declared.

Conflicts of interest

No conflicts of interest declared.

Contribution to the scientific literature

This study describes a first approach to the use of a frailty index as a basic tool to diagnose patient frailty in the setting of nursing homes.

The frailty index could be a very useful tool to facilitate decision making when individualizing pharmacological treatment in complex chronic patients.

Bibliography

1. Amblàs-Novellas J, Espauella-Panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. En busca de respuestas al reto de la complejidad clínica en el siglo XXI: a propósito de los índices de fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:159-66. DOI: 10.1016/j.regg.2016.09.003
2. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Molist-Brunet N, Oller R, Gómez-Batiste X, Espauella-Panicot J. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la valoración integral geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:119-27. DOI: 10.1016/j.regg.2016.07.005
3. Evan SJ, Sayers M, Mitnitski A, Rockwood K. The risk of adverse outcomes in hospitalized older patients in relation to a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment. *Age Ageing.* 2014;43:127-32. DOI: 10.1093/ageing/af1156
4. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res.* 2008;11:151-61. DOI: 10.1089/rej.2007.0569
5. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1537-51. DOI: 10.1111/jgs.12420
6. Rockwood K, Rockwood MRH, Mitnitski A. Physiological redundancy in older adults in relation to the change with age in the slope of a frailty index. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:318-23. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02667.x
7. Searle S, Mitnitski A, Gahbauer E. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008 [citado 20/03/2017];8:24. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-24>

Cómo citar este artículo:

- Jiménez-Guerrero L, Núñez-Núñez M, Castañeda-Macías I,
- Sandoval-Fernández del Castillo S. Interacciones potenciales en una
- cohorte de pacientes VIH positivos de edad avanzada.
- Farm Hosp. 2018;42(4):163-167.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Interacciones potenciales en una cohorte de pacientes VIH positivos de edad avanzada

Potential interactions in a cohort of elderly hiv-positive patients

Lorena Jiménez-Guerrero, María Núñez-Núñez, Isabel Castañeda-Macías, Santiago Sandoval-Fernández del Castillo

Unidad de Gestión Clínica, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Virgen Macarena, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Lorena Jiménez Guerrero
 C/ La Luisiana, nº 27. Arahál (Sevilla)
 C.P. 41600 España.

Correo electrónico:
 lorena_jimguer@hotmail.com

Recibido el 16 de octubre de 2017;
 aceptado el 2 de marzo de 2018.
 DOI: 10.7399/fh.10921

Resumen

Objetivo: El aumento de la esperanza de vida conduce a un nuevo modelo de paciente VIH positivo, con enfermedades crónicas y, en ocasiones, polimedcado. Pretendemos con este estudio conocer la complejidad de los tratamientos e identificar potenciales interacciones entre antirretrovirales y medicación domiciliaria de nuestros pacientes, con objeto de tenerlas identificadas y poder prevenirlas.

Método: Estudio descriptivo, retrospectivo, en una cohorte de pacientes con tratamiento antirretroviral mayores de 50 años en un hospital de tercer grado.

Resultados: Se incluyeron 242 pacientes, de los que 148 (61%) recibían algún otro tratamiento. Detectamos 243 potenciales interacciones: 197 consideradas moderadas y 46 graves; afectando a 110 pacientes. De las graves, 35 (76%) se relacionaron con inhibidores de proteasa potenciados. La principal consecuencia fue un aumento de las concentraciones plasmáticas del tratamiento domiciliaria (48%). Las estatinas (24%) fueron el grupo especialmente implicado en las interacciones graves, seguidas de los corticoides inhalados (15%).

Conclusiones: Prácticamente la mitad de los pacientes estaban polimedcados, observándose un elevado número de potenciales interacciones moderadas o graves. El farmacéutico de hospital debe jugar un papel crucial en su detección, manejo y comunicación precoz.

Abstract

Objective: An increased life expectancy leads to a new model of HIV patient with chronic diseases and occasionally polymedicated. With this study, we intend to understand treatment complexity and to identify any potential interactions between antiretroviral drugs and home medication in our patients, in order to identify and prevent them.

Methods: A retrospective, descriptive study carried out in a cohort of >50-year-old patients on antiretroviral treatment in a tertiary hospital.

Results: We included 242 patients; 148 (61%) of them were receiving some concomitant treatment. We detected 243 potential interactions: 197 considered moderate and 46 severe, in 110 patients. Of the severe interactions, 35 (76%) were related to boosted protease inhibitors.

The main consequence of these interactions was an increase in the plasma concentrations of the home medication (48%). Statins (24%) were the group most involved in severe interactions, followed by inhaled corticosteroids (15%).

Conclusions: Practically half of patients were polymedicated, and a high number of potential moderate or severe interactions were observed. The Hospital Pharmacist must play an essential role in their detection, management and early communication.

PALABRAS CLAVE

VIH; Tratamiento antirretroviral; Envejecimiento; Interacciones medicamentosas.

KEYWORDS

HIV; Antiretroviral therapy; Aging; Drug interactions.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
 Articles published in this journal are licensed with a
 Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
 La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

El arsenal terapéutico para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es cada vez más amplio y eficaz, presentando dicha población tasas de supervivencia globales muy superiores a las registradas en periodos anteriores^{1,2}.

Este aumento de la esperanza de vida conlleva, lógicamente, un aumento de las comorbilidades, las propias de la edad y las que puedan estar relacionadas con la propia infección^{3,4}. El manejo de esta medicación concomitante constituye actualmente un reto para los clínicos a la hora de instaurar un tratamiento antirretroviral (TAR) libre de interacciones farmacológicas^{5,6}. Este nuevo paciente, pluripatológico y polimedocado, exige un abordaje multidisciplinar, siendo el farmacéutico hospitalario un agente clave en la empresa de evitar en lo posible cualquier problema relacionado con la medicación (PRM)⁷.

Las estrategias de intervención en nuestras consultas de pacientes VIH se han centrado históricamente en información al paciente y mejora de la adherencia. Ahora, además, debemos enfrentarnos al desafío del envejecimiento de esta población y el manejo de los tratamientos concomitantes y sus eventuales interacciones, que pueden comprometer la seguridad y/o eficacia tanto del TAR como del resto de tratamientos^{8,9}.

El objetivo de este trabajo es conocer, en práctica clínica real, la frecuencia de interacciones farmacológicas potenciales en nuestra cohorte de pacientes, e identificar tanto los fármacos más frecuentemente implicados como los mecanismos y las posibles consecuencias. Esto, obviamente, nos ayudará a prevenirlas.

Métodos

Diseño. Estudio descriptivo, retrospectivo en una cohorte de pacientes mayores de 50 años con TAR. El artículo se ha realizado siguiendo las recomendaciones de las guías STROBE disponible en: <http://www.strobe-statement.org>

Ámbito, población y periodo de estudio. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (HUVVM), de tercer nivel, con 800 camas y una población asignada como hospital de referencia provincial de 657.759 habitantes.

Las consultas externas de Farmacia atienden, entre otros, unos 1.000 pacientes anuales con infección por el VIH en horario de mañana de lunes a viernes y lunes y jueves por la tarde. Están dotadas de un técnico en farmacia y de 1,5 farmacéuticos.

Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con TAR mayores de 50 años que acudieron a dichas consultas entre enero y diciembre de 2014.

Fuentes de información. Para identificar el tratamiento domiciliario se utilizó Diraya®, sistema informático del Sistema Sanitario Público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica y la aplicación de dispensación a pacientes externos de Farmatools®. Para identificar las interacciones usamos DRUGS.COM (www.drugs.com)¹⁰, base de datos online de información sobre medicamentos que se nutre de cuatro proveedores independientes (Wolters Kluwer Health, American Society of Health-SystemPharmacist, Cerner Multum y Micromedex), y las fichas técnicas, disponibles en <https://www.aemps.gob.es>

Variables del estudio y recogida de datos. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, tratamiento domiciliario, TAR e interacciones farmacológicas potenciales. Se utilizó la clasificación de drugs.com, seleccionando las moderadas y graves. Finalmente, analizamos el número, tipo y mecanismo de acción de las interacciones, así como los potenciales efectos descritos en las fuentes de información.

En este trabajo, se consideraron pacientes "polimedocados" aquellos con cinco o más principios activos como prescripciones ambulatorias.

Análisis estadístico. Análisis descriptivo. Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, Inc. Chicago, Illinois, versión 18.0, utilizando la frecuencia absoluta y relativa para describir las variables cualitativas y mediana y el rango intercuartílico para las cuantitativas.

Se realizó un análisis univariante para determinar la asociación entre la presencia de interacciones farmacológicas potenciales y la polimedocación. Para ello se utilizó el test de chi-cuadrado para la comparación de variables cualitativas (prueba exacta de Fisher en caso de variables no paramétricas) con diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de la p era inferior a 0,05.

Consideraciones éticas. La recogida de datos retrospectivos de la historia clínica para fines de investigación fue realizada por los investigadores, quienes también fueron los encargados de la anonimización de datos. Se solicitó al Comité de Ética de Investigación, junto a la aprobación del protocolo, la exención de obtención del consentimiento informado tal como se indica en la normativa existente (Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre y BOE 310 de 25 de diciembre de 2009).

Resultados

Se incluyeron 242 pacientes, de los cuales 189 (78%) fueron hombres. La mediana de edad (rango intercuartílico) fue de 57,5 (54-62) años. El número de pacientes con tratamiento domiciliario fue de 148 (61,2%) y el número de polimedocados 117 (48,3% del total). Hubo una frecuencia considerablemente superior de interacciones farmacológicas en los pacientes polimedocados en comparación con los no polimedocados: 81,2% vs. 18,8% (p<0,005). En la tabla 1 se describen los ARV utilizados en nuestra cohorte.

De las 243 potenciales interacciones detectadas, 197 se consideran moderadas y 46 graves, afectando a 110 pacientes con la siguiente distribución: dos pacientes que presentaban siete potenciales interacciones; dos con seis; tres con cinco; trece con cuatro; dieciocho con tres; veinticuatro con dos y cuarenta y ocho pacientes con una interacción. Treinta y cuatro pacientes (14% del total) presentaban interacciones potencialmente graves, con un total de cuarenta y seis interacciones.

En la tabla 2 se describen las interacciones detectadas según gravedad, fármaco antirretroviral, medicación domiciliaria, grupo terapéutico, mecanismos de interacción y potenciales efectos de las mismas.

Los ARV más frecuentemente implicados fueron los IP potenciados (49,3%), seguidos de ITINAN (38,3%). Considerando solo las interaccio-

Tabla 1. Antirretrovirales activos (593) en nuestra cohorte (n = 242 pacientes)

ARV activos	n (%)
Inhibidores de transcriptasa inversa análogos (ITIAN)	321 (54,1)
Abacavir	ABV 29 (4,9)
Zidovudina	AZT 1 (0,2)
Emtricitabina	FTC 129 (21,7)
Lamivudina	3TC 34 (5,7)
Tenofovir	TFV 128 (21,6)
Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos (ITINAN)	140 (23,6)
Efavirenz	EFV 76 (12,8)
Nevirapina	NVP 15 (2,5)
Etravirina	ETR 5 (0,9)
Rilpivirina	RPV 44 (7,4)
Inhibidores de la proteasa (IP)	112 (18,9)
Darunavir/ritonavir	DRV/r 81 (13,6)
Atazanavir/ritonavir	ATV/r 10 (1,7)
Fosamprenavir/ritonavir	FPV/r 5 (0,9)
Lopinavir/ritonavir	LPV/r 16 (2,7)
Inhibidores de la fusión/entrada (IF)	8 (1,3)
Maraviroc	MVC 8 (1,3)
Inhibidores de la integrasa (II)	11 (1,9)
Raltegravir	RAL 10 (1,7)
Elvitegravir	EVG 1 (0,2)
OTROS	1 (0,2)
Cobicistat	COBI 1 (0,2)

*Ritonavir: 112 (18,9%).

Tabla 2. Descripción de las potenciales interacciones detectadas según gravedad, fármaco antirretroviral, comedición y grupo terapéutico, mecanismos de interacción y potenciales efectos de las mismas (Se indican solamente las que afectaron a más de un paciente)

ARV	TRATAMIENTO DOMICILIARIO	GRUPO TERAPÉUTICO	N	MECANISMO DE ACCIÓN	POTENCIAL EFECTO
INTERACCIONES POTENCIALES GRAVES					
ATV/r	Famotidina/ranitidina	Anti H2	2	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
ATV/r	Atorvastatina/simvastatina	Estatina	1	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
ATV/r	Dihidroergotamina	Antimigrañoso	1	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
ATV/r	Omeprazol	IBP	1	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
DRV/r	Atorvastatina/simvastatina	Estatina	10	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Fluticasona/budesonida	Corticoide inhalado	7	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Tamsulosina	Alfaantagonista	3	Inh. 3A4 y 2D6	Aum. CP-F
DRV/r	Salmeterol	Betaagonista	2	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Apixaban	ACOD	1	Inh. 3A4 y Pgp	Aum. CP-F
DRV/r	Fenobarbital	Antiepiléptico: barbitúrico	1	Inducción 3A4	Dism. CP-ARV
DRV/r	Ranolazina	Antanginoso	1	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Solifenacina	Antiespasmódico urinario	1	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Tamoxifeno	Antiestrógeno	1	Inhibición 2D6	Dism. EF-F por inhibir su bioactivación
LPV/r	Midazolam	Benzodiacepina	1	Inh. 3A4 y Potenciación EA	Aum. CP-F + QT
LPV/r	Quetiapina	Antipsicótico	1	Inh. 3A4 y Potenciación EA	Aum. CP-F + QT
LPV/r	Tamsulosina	Alfaantagonista	1	Inh. 3A4 y 2D6	Aum. CP-F
RAL	Almagato	Antiácido	1	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
RPV	Citalopram/escitalopram	ISRS	3	Potenciación EA	Aumento QT
RPV	Fenitoína	Antiepiléptico: hidantoína	1	Inducción 3A4	Dism. CP-ARV
RPV	Omeprazol	IBP	1	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
RPV	Ziprasidona	Antipsicótico	1	Potenciación EA	Aumento QT
TFV	Ibuprofeno	AINE	3	Potenciación EA	Nefrotox.
TFV	Metotrexato	Antimetabolito	1	Potenciación EA	Nefrotox.
INTERACCIONES POTENCIALES MODERADAS					
ATV/r	Cloracepato/alprazolam	Benzodiacepina	3	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Cloracepato/diazepam/ alprazolam	Benzodiacepina	20	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Escitalopram/sertralina/ trazodona	Antidepresivos:ISRS	4	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Insulina glargina/glulisina	Hipoglucemiente: insulinas	4	Mec. desconocido	Dism. EF-F
DRV/r	Amlodipino	Calcioantagonista	3	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Levotiroxina	Hormona tiroidea	3	Inducción UGT	Dism. CP-F
DRV/r	Mefomina	Hipoglucemiente: biguanida	3	Mec. desconocido	Dism. EF-F
DRV/r	Losartan/valsartan	ARA-II	2	Inh. Captac. hepática	Aum. CP-F
DRV/r	Mometasona nasal	Corticoides tópicos	2	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Pravastatina	Estatina	2	Mec. desconocido	Aum. CP-F
DRV/r	Risperidona/clorpromacina	Antipsicótico	2	Inhibición 2D6	Aum. CP-F
DRV/r	Sitagliptina	Hipoglucemiente: gliptina	2	Mec. desconocido	Dism. EF-F
DRV/r	Tramadol	Opiáceo	2	Inhibición 2D6	Aum. CP-F
DRV/r	Venlafaxina/mirtazapina	Antidepresivos: otros	2	Inh. 3A4 y 2D6	Aum CP-F
DRV/r	Zolpidem	Hipnótico	2	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
EFV	Simvastatina/atorvastatina/pravastatina	Estatina	13	Inducción 3A4	Dism. CP-F
EFV	Enalapril/ramipilo	IECA	9	Potenciación EA	Hepatotox.
EFV	Cloracepato/diacepam	Benzodiacepina	6	Inducción 3A4	Dism. CP-F
EFV	Cotrimoxazol	Sulfamidas	4	Potenciación EA	Hepatotox.
EFV	Losartan	ARA-II	3	Inducción 3A4	Dism. CP-F
EFV	Amlodipino	Calcioantagonista	2	Inducción 3A4	Dism. CP-F
EFV	Fenofibrato	Fibratos	2	Potenciación EA	Hepatotox.

Tabla 2 (cont.). Descripción de las potenciales interacciones detectadas según gravedad, fármaco antirretroviral, comedición y grupo terapéutico, mecanismos de interacción y potenciales efectos de las mismas (Se indican solamente las que afectaron a más de un paciente)

ARV	TRATAMIENTO DOMICILIARIO	GRUPO TERAPÉUTICO	N	MECANISMO DE ACCIÓN	POTENCIAL EFECTO
INTERACCIONES POTENCIALES MODERADAS					
EFV	Ibuprofeno	AINE	2	Potenciación EA	Hepatotox.
EFV	Tizanidina	Relajante muscular central	1	Potenciación EA	Aumento QT
EFV	Sildenafil	Inh. fosfodiesterasa	1	Inducción 3A4	Dism. CP-F
ETR	Omeprazol/pantoprazol/ rabeprazol	IBP	7	Inh. 2C9, 2C19	Aum. CP-F
ETR	Cloracepato/alprazolam	Benzodiacepina	5	Inducción 3A4	Dism. CP-F
ETR	Atorvastatina	Estatina	2	Inducción 3A4	Dism. CP-F
ETR	Fluoxetina	Antidepresivos:ISRS	2	Inh. 2C9, 2C19	Aum. CP-ARV
ETR	Ibuprofeno	AINE	2	Inh. 2C9, 2C19	Aum. CP-F
ETR	Zolpidem	Hipnótico	2	Inducción 3A4	Dism. CP-F
FPV/r	Cloracepato/alprazolam	Benzodiacepina	2	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
LPV/r	Cloracepato/alprazolam	Benzodiacepina	3	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
NVP	Atorvastatina/simvastatina	Estatina	3	Inducción 3A4	Dism. CP-F
RPV	Ranitidina	Anti H2	4	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
RPV	Salbutamol/formoterol	Agonistas beta	2	Potenciación EA	Aumento QT
RPV	Hidroxicina	Antihistamínico	1	Potenciación EA	Aumento QT
TFV	AAS bajas dosis	Ácido salicílico y derivados	8	Potenciación EA	Nefrotóx.
TFV	Meformina	Hipoglucemiante: biguanida	7	Inh. excreción renal	Aum. CP-ambos
TFV	Ranitidina	Anti H2	4	Inh excreción renal	Aum. CP-ambos

IBP: inhibidores de la bomba de protones; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; EA: efectos adversos; Inh: inhibición y el cit P450 correspondiente detrás (o la enzima que corresponda); Ind.: inducción y el cit P450 correspondiente detrás (o la enzima que corresponda); Aum. CP-F: aumento de la concentración plasmática del otro fármaco; Dism. CP-F: disminución de la concentración plasmática del otro fármaco; Aum. CP-ARV: aumento de la concentración plasmática del antirretroviral; Dism. CP-ARV: disminución de la concentración plasmática del antirretroviral; Aum. EF-F: aumento de la eficacia clínica del otro fármaco; Dism. EF-F: disminución de la eficacia clínica del otro fármaco; Aum. EF-ARV: aumento de la eficacia clínica del antirretroviral. Dism. EF-ARV: disminución de la eficacia clínica del antirretroviral.

nes graves, los IP potenciados fueron responsables del 76% de los casos. En cuanto al tratamiento domiciliario, las interacciones afectaron de forma mayoritaria a la medicación psiquiátrica (28,4%), seguida de la cardiovascular (25,5%).

Con respecto a las graves, las estatinas fueron el grupo más implicado (24%) seguido de corticoides inhalados (15%).

En cuanto a las consecuencias de estas interacciones, el 48% resultaron en un aumento de la concentración plasmática/efecto de la medicación ambulatoria, un 24,3% en un descenso de estas, mientras que únicamente en un 7,2% afectó a los niveles del ARV. En un 23,4% la consecuencia se tradujo en una potenciación de efectos adversos. A destacar el riesgo de aumento del intervalo QT y el aumento del efecto hipotensor con el riesgo de caídas.

Discusión

En nuestra cohorte de pacientes, la mediana de edad (RIQ) fue de 57,5 (54-62) años, siendo en su mayoría hombres (81,8%). Estas características son similares a las descritas por Álvarez Martín *et al.*¹¹. Estos autores incluyen pacientes mayores de 55 años, con una media de edad de 60 años y un 78% de varones. Más de la mitad de los pacientes tenían prescrito algún tratamiento domiciliario (61,2%) identificándose casi en la mitad de pacientes más de cinco principios activos diferentes. En el estudio de Álvarez Martín *et al.*¹¹ casi el 70% de los pacientes tienen medicación asociada.

Conviene destacar el elevado porcentaje de pacientes que presentaron algún tipo de interacción potencialmente moderada/grave (44,6%), dato similar al hallado por Álvarez Martín *et al.*¹¹. En más de la mitad se identificó más de una interacción, llegando incluso a encontrarse pacientes con siete interacciones potenciales simultáneas.

En la revisión de Manzardo, C. *et al.*⁶, los IP potenciados son los ARV que más frecuentemente se relacionan con interacciones graves. Igualmente, Molas, E. *et al.*¹³ revelan que el grupo de los IP son los que producen

mayores interacciones, 47 %, porcentaje similar a nuestra cohorte. Y así mismo en el estudio de Yiu, P *et al.*¹² vuelven a ser los IP los agentes con más interacciones en su haber, tanto en pacientes jóvenes (44%) como en mayores (42%). En este estudio le siguen los inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleó (t)idos (ITIAN) y los no análogos (ITINN). En nuestro caso, sin embargo, los ITINN superaban ampliamente a los ITIAN, 38,3 vs. 10,3% respectivamente.

En cuanto a los tratamientos ambulatorios tanto en los trabajos de Álvarez Martín¹¹ como en el de Marzolini, C.¹⁴ los resultados son similares a los nuestros, ya que la medicación psiquiátrica y la cardiovascular son las que presentan mayor porcentaje de interacciones. Y también comparable con el estudio de Tseng, A.¹⁵ donde la medicación cardiovascular ocupa el primer puesto (37%).

Si hemos detectado una elevada frecuencia de interacciones catalogadas en *Drugs* como graves (18%), tasa superior a la descrita en otros estudios, y destacar la implicación de las estatinas.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio podría ser su carácter retrospectivo, pero al tratarse de un trabajo meramente descriptivo no creemos que tenga mayor relevancia.

Por último, resaltar que este conocimiento de los fármacos implicados, así como de los mecanismos de las interacciones y sus potenciales efectos nos va a permitir diseñar estrategias dirigidas a la detección precoz de grupos de pacientes-medicación de mayor riesgo y a la postre mejorar los resultados en salud.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés

Aportación a la literatura científica

Este trabajo es un reflejo de la realidad clínica de nuestros pacientes, y analiza en detalle un área de creciente interés que adolece de no excesiva producción científica. Dado el envejecimiento de la población VIH, afortunadamente, se trata de una cuestión que cobra especial relevancia: el mejor conocimiento de las interacciones farmacológicas y sus potenciales efectos nos permitirá

seleccionar y clasificar nuestros pacientes/medicación de mayor riesgo y anticipar estrategias dirigidas a mejorar los resultados en salud. Se destaca también la importancia del papel del farmacéutico que, a través del seguimiento farmacoterapéutico y por su cercanía y accesibilidad para el paciente, juega un papel clave desde las consultas externas de los Servicios de Farmacia, más allá de la mera dispensación.

Bibliografía

1. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-Bernaldo de Quirós JC, Miralles P, Cosín J, *et al.* The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med.* 2008;121(9):820-4. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.05.027
2. Organización Mundial de la Salud [Internet] VIH/Sida. Nota descriptiva. [actualizado julio 2017; citado 25 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
3. Aldegue JI, González-García J, Suárez-Lozano I, Estrada Pérez V, Pedreira Andrade JD, Segura Porta F. Tratamiento de la infección por VIH en el paciente con comorbilidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(Supl. 2):S10-8
4. Brothers TD, Rockwood K. Biologic aging, frailty, and age-related disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(4):412-8. DOI: 10.1097/COH.0000000000000070
5. Pardi GR, Nunes AA, Preto R, Canassa PGF, Correia D. Profile of adherence to highly active antiretroviral therapy of patients older than 50 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(2):301-3. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181b065ee.
6. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(7):e15-30. DOI:10.1016/j.eimc.2014.02.020
7. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E. Role of Pharmacist Counseling in Preventing Adverse Drug Events After Hospitalization. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):565-71. DOI:10.1001/archinte.166.5.565
8. American Society of Hospital Pharmacy. ASHP statement on the pharmacist's role in the care of patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(19):1998-2003.
9. Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldán Morales JC, Ruano Camps R, *et al.* Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* 2010;34 (5):237-25. DOI:10.1016/j.farma.2010.01.012
10. Drugs.com [Internet]. Información del fármaco en: Drugs.com; [Updated: julio 2017; cited: 25 octubre 2017]. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.php
11. Álvarez T, Ferrando R, Mendoza M, Borrego Y, Pascual O, Bellés MD. Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes adultos con infección VIH. *Rev. OFIL.* 2017;27(1):11-7.
12. Yiu P, Nguyen NN, Holodniy M. Clinically significant drug interactions in younger and older human immunodeficiency virus-positive patients receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):480-9. DOI: 10.1592/phco.31.5.480
13. Molas E, Luque S, Retamero A, Echeverría-Esnal D, Guelar A, Montero M, *et al.* Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients identified through a multidisciplinary team. *HIV Clin Trials.* 2018;19(1):1-7. DOI: 10.1080/15284336.2017.
14. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, *et al.* Swiss HIV Cohort Study Members. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2107-11.
15. 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(11):1429-39.

How to cite this article:

• Jiménez-Guerrero L, Núñez-Núñez M, Castañeda-Macías I,
 • Sandoval-Fernández del Castillo S. Potential interactions in a cohort
 • of elderly hiv-positive patients. Farm Hosp. 2018;42(4):163-167.



BRIEF ORIGINAL

Bilingual edition english/spanish

Potential interactions in a cohort of elderly HIV-positive patients

Interacciones potenciales en una cohorte de pacientes VIH positivos de edad avanzada

Lorena Jiménez-Guerrero, María Núñez-Núñez, Isabel Castañeda-Macías, Santiago Sandoval-Fernández del Castillo

Clinical Management Unit, Pharmacy Department, Hospital Virgen Macarena, Seville. Spain.

Author of correspondence

Lorena Jiménez Guerrero
 C/ La Luisiana, nº 27. Arahál (Sevilla)
 C.P. 41600 España.

Correo electrónico:
 lorena_jimguer@hotmail.com

• Recibido el 16 de octubre de 2017;
 • aceptado el 2 de marzo de 2018.
 • DOI: 10.7399/fh.10921

Abstract

Objective: An increased life expectancy leads to a new model of HIV patient with chronic diseases and occasionally polymedicated. With this study, we intend to understand treatment complexity and to identify any potential interactions between antiretroviral drugs and home medication in our patients, in order to identify and prevent them.

Method: A retrospective, descriptive study carried out in a cohort of >50-year-old patients on antiretroviral treatment in a tertiary hospital.

Results: We included 242 patients; 148 (61%) of them were receiving some concomitant treatment. We detected 243 potential interactions: 197 considered moderate and 46 severe, in 110 patients. Of the severe interactions, 35 (76%) were related to boosted protease inhibitors.

The main consequence of these interactions was an increase in the plasma concentrations of the home medication (48%).

Statins (24%) were the group most involved in severe interactions, followed by inhaled corticosteroids (15%).

Conclusions: Practically half of patients were polymedicated, and a high number of potential moderate or severe interactions were observed. The Hospital Pharmacist must play an essential role in their detection, management and early communication.

Resumen

Objetivo: El aumento de la esperanza de vida conduce a un nuevo modelo de paciente VIH positivo, con enfermedades crónicas y, en ocasiones, polimedicado. Pretendemos con este estudio conocer la complejidad de los tratamientos e identificar potenciales interacciones entre antirretrovirales y medicación domiciliar de nuestros pacientes, con objeto de tenerlas identificadas y poder prevenirlas.

Método: Estudio descriptivo, retrospectivo, en una cohorte de pacientes con tratamiento antirretroviral mayores de 50 años en un hospital de tercer grado.

Resultados: Se incluyeron 242 pacientes, de los que 148 (61%) recibían algún otro tratamiento. Detectamos 243 potenciales interacciones: 197 consideradas moderadas y 46 graves; afectando a 110 pacientes. De las graves, 35 (76%) se relacionaron con inhibidores de proteasa potenciados. La principal consecuencia fue un aumento de las concentraciones plasmáticas del tratamiento domiciliario (48%). Las estatinas (24%) fueron el grupo especialmente implicado en las interacciones graves, seguidas de los corticoides inhalados (15%).

Conclusiones: Prácticamente la mitad de los pacientes estaban polimedcados, observándose un elevado número de potenciales interacciones moderadas o graves. El farmacéutico de hospital debe jugar un papel crucial en su detección, manejo y comunicación precoz.

KEYWORDS

HIV; Antiretroviral therapy; Aging; Drug interactions.

PALABRAS CLAVE

VIH; Tratamiento antirretroviral; Envejecimiento; Interacciones medicamentosas.



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

The armamentarium available for treating the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is increasingly larger and more effective; said population presents overall survival rates very superior to those recorded in previous years^{1,2}.

This increase in life expectancy entails, logically, an increase in comorbidities: those inherent to age and those that might be associated with the infection^{3,4}. Currently, the management of this concomitant medication represents a challenge for clinicians at the time of initiating an antiretroviral treatment (ART) free of pharmacological interactions^{5,6}. This new patient, multi-pathological and polymedicated, demands a multidisciplinary approach, and the Hospital Pharmacy becomes a key agent in the task to prevent as much as possible any drug-related problem (DRP)⁷.

In our HIV patient consultations, intervention strategies have been historically focused on patient information and the improvement in treatment adherence. Now, we must also face the challenge of an aging population and the management of concomitant treatments and their potential interactions, that might compromise the safety and/or efficacy of ARTs as well as of the rest of treatments^{8,9}.

The objective of this study is to understand, in real clinical practice, the frequency of potential pharmacological interactions in our patient cohort, and to identify those drugs most frequently involved, as well as their mechanisms and potential consequences. Obviously, this will help us to prevent them.

Methods

Design. A descriptive, retrospective study in a cohort of >50-year-old patients on ART. The article has been prepared following the recommendations in the STROBE guidelines, available in: <http://www.strobe-statement.org>.

Study setting, population and period of time. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (HUVVM), a tertiary hospital with 800 beds and an assigned population as regional hospital of referral of 657,759 inhabitants.

Among other patients, 1,000 patients with HIV infection are seen per year at the external outpatient units, from Monday to Friday in the morning, and Mondays and Thursdays in the afternoon. There is one Pharmacy Technician and 1.5 Pharmacists in these units.

All >50-year-old patients on ART were included, who had visited said units between January and December, 2014.

Sources of information. The Computer System by the Andalusian Public Health System, Diraya[®], was used in order to identify home treatment, as support for the electronic clinical record and the application for outpatient dispensing by Farmatools[®]. In order to identify interactions, we used DRUGS.COM (www.drugs.com)¹⁰, an on-line database of information on medications, feeding off four independent providers (WoltersKluwerHealth, American Society of Health-System Pharmacist, Cerner Multum and Micromedex), and the product specifications available at <https://www.aemps.gob.es>.

Study variables and data collection. The variables collected were: age, gender, home treatment, ART and potential pharmacological interactions. The classification by Drugs.com was used, selecting those Moderate and Severe. Finally we analyzed the number, type and mechanism of action of interactions, as well as their potential effects described in the sources of information.

For this study, those patients with five or more molecules as outpatient prescriptions were considered "polymedicated" patients.

Statistical analysis. A descriptive analysis using the statistical package SPSS Inc, Chicago, Illinois, version 18.0, with absolute and relative frequency used in order to describe the qualitative variables and the median, and the interquartile range for quantitative variables.

A univariate analysis was conducted in order to determine the association between the presence of potential pharmacological interactions and polymedication. For this objective, Square-chi test was used for the comparison of qualitative variables (Fisher's Exact test in case of non-parametric variables), with statistically significant differences when p-value was <0.05.

Ethical considerations. The collection of retrospective data from the Clinical Record for research purposes was conducted by the investigators, who were also in charge of data anonymization. The Research Ethics Committee was requested to approve the study protocol, as well as the exemption for obtaining informed consent, as stated in current legislation (SAS Order 3470/2009 of December, 16th, and BOE 310, of December, 25th, 2009).

Results

The study included 242 patients; 189 (78%) were male. Their median age (interquartile range) was of 57.5 (54-62) years. The number of patients with home treatment was 148 (61.2%), and 117 were polymedicated (48.3% of the total number). There was a considerably higher frequency of pharmacological interactions in polymedicated patients vs. non-polymedicated patients: 81.2% vs. 18.8% (p<0.005). Table 1 describes the ARTs used in our patient cohort.

Of the 243 potential interactions detected, 197 were considered moderate and 46 were severe, affecting 110 patients with the following distribution: 2 patients presented 7 potential interactions; 2 with 6; 3 with 5; 13 with 4; 18 with 3; 24 with 2, and 48 patients with one interaction. Thirty-four (34) patients (14% of the total number of patients) presented potentially severe interactions, with 46 interactions in total.

Table 2 describes the interactions detected according to severity, antiretroviral drug, home medication, therapeutic group, interaction mechanisms, and their potential effects.

The ARTs most frequently involved were boosted PIs (49.3%), followed by NNRTIs (38.3%). Considering severe interactions only, boosted PIs were responsible for 76% of cases. Regarding home treatment, most interactions involved psychiatric medication (28.4%), followed by cardiovascular drugs (25.5%).

Regarding severe interactions, statins were the group of drugs with higher involvement (24%), followed by inhaled corticosteroids (15%).

Regarding the consequences of these interactions, the outcome in 48% of them was an increase in the plasma concentration / effect of outpatient medication, in 24.3% there was a reduction, while in only 7.2% there was an impact on ART levels. In 23.4% of them, this consequence translated into

Table 1. Active antiretroviral agents (593) in our cohort (N = 242 patients)

Active ARTs	N (%)
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)	321 (54.1)
Abacavir	ABV 29 (4.9)
Zidovudine	AZT 1 (0.2)
Emtricitabine	FTC 129 (21.7)
Lamivudine	3TC 34 (5.7)
Tenofovir	TFV 128 (21.6)
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)	140 (23.6)
Efavirenz	EFV 76 (12.8)
Nevirapine	NVP 15 (2.5)
Etravirine	ETR 5 (0.9)
Rilpivirine	RPV 44 (7.4)
Protease Inhibitors (PIs)	112 (18.9)
Darunavir/ritonavir	DRV/r 81 (13.6)
Atazanavir/ritonavir	ATV/r 10 (1.7)
Fosamprenavir/ritonavir	FPV/r 5 (0.9)
Lopinavir/ritonavir	LPV/r 16 (2.7)
Fusion / entry Inhibitors (FIs)	8 (1.3)
Maraviroc	MVC 8 (1.3)
Integrase Inhibitors (INIs)	11 (1.9)
Raltegravir	RAL 10 (1.7)
Elvitegravir	EVG 1 (0.2)
Other	1 (0.2)
Cobicistat	COBI 1 (0.2)

*Ritonavir: 112 (18.9%).

Table 2. Description of the potential interactions detected according to severity, antiretroviral drug, concomitant medication and therapeutic class, interaction mechanisms and potential effects

ART	HOME TREATMENT	THERAPEUTIC CLASS	N	MECHANISM OF ACTION	POTENTIAL EFFECT
POTENTIALLY SEVERE INTERACTIONS					
ATV/r	Famotidine/ranitidine	Anti H2	2	Reduced absorption	Reduction of ART-PC
ATV/r	Atorvastatin/simvastatin	Statin	1	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
ATV/r	Dihydroergotamine	Antimigraine	1	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
ATV/r	Omeprazole	PPI	1	Reduced absorption	Reduction of ART-PC
DRV/r	Atorvastatin/simvastatin	Statin	10	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Fluticasone/budesonide	Inhaled corticosteroid	7	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Tamsulosin	Alpha-blocker	3	Inh. 3A4 and 2D6	Increase of D-PC
DRV/r	Salmeterol	Beta-blocker	2	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Apixaban	DOAC	1	Inh. 3A4 and Pgp	Increase of D-PC
DRV/r	Phenobarbital	Antiepileptic: barbiturate	1	Induction of 3A4	Reduction of ART-PC
DRV/r	Ranolazine	Antanginal	1	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Solifenacin	Urinary antispasmodic	1	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Tamoxifen	Anti-estrogen	1	Inhibition of 2D6	Reduction of D-EF by inhibiting its bioactivation
LPV/r	Midazolam	Benzodiazepine	1	Inh. 3A4 and AE boosting	Increase of D-PC+ QT
LPV/r	Quetiapine	Antipsychotic	1	Inh. 3A4 and AE boosting	Increase of D-PC+ QT
LPV/r	Tamsulosin	Alpha-antagonist	1	Inh. 3A4 and 2D6	Increase of D-PC
RAL	Almagate	Antacid	1	Reduced absorption	Reduction of ART-PC
RPV	Citalopram/escitalopram	SSRIs	3	Boosted AEs	Increase of QT
RPV	Fenitoin	Antiepileptic: hydantoin	1	Induction of 3A4	Reduction of ART-PC
RPV	Omeprazole	PPI	1	Reduced absorption	Reduction of ART-PC
RPV	Ziprasidone	Antipsychotic	1	Boosted AEs	Increase of QT
TFV	Ibuprofen	NSAIDs	3	Boosted AEs	Nephrotoxicity
TFV	Methotrexate	Antimetabolite	1	Boosted AEs	Nephrotoxicity
POTENTIAL MODERATE INTERACTIONS					
ATV/r	Clorazepate/alprazolam	Benzodiazepine	3	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Clorazepate/diazepam/ alprazolam	Benzodiazepine	20	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Escitalopram/sertraline/ trazodone	Antidepressants: SSRIs	4	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Glargine insulin / glulisine	Hipoglycemic: insulins	4	Unknown mechanism	Reduction of D-EF
DRV/r	Amlodipine	Calcium channel blocker	3	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Levothyroxine	Thyroid hormone	3	Induction of UGT	Reduction of D-PC
DRV/r	Metformin	Hipoglycemic: biguanide	3	Unknown mechanism	Reduction of D-EF
DRV/r	Losartan/valsartan	ARBs	2	Inhibition of liver uptake	Increase of D-PC
DRV/r	Nasal Mometasone	Topical corticosteroids	2	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
DRV/r	Pravastatin	Statin	2	Unknown mechanism	Increase of D-PC
DRV/r	Risperidone / chlorpromazine	Antipsychotic	2	Inhibition of 2D6	Increase of D-PC
DRV/r	Sitagliptin	Hipoglycemic: gliptin	2	Unknown mechanism	Reduction of D-EF
DRV/r	Tramadol	Opioid	2	Inhibition of 2D6	Increase of D-PC
DRV/r	Venlafaxine /mirtazapine	Antidepressant: Other	2	Inh. 3A4 and 2D6	Increase of D-PC
DRV/r	Zolpidem	Hypnotic	2	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
EFV	Simvastatin/atorvastatin/ pravastatin	Statin	13	Induction of 3A4	Reduction of D-PC
EFV	Enalapril/ramipril	ACE Inhibitors	9	Boosted AEs	Hepatotoxicity
EFV	Clorazepate /diazepam	Benzodiazepine	6	Induction of 3A4	Reduction of D-PC
EFV	Cotrimoxazole	Sulphamides	4	Boosted AEs	Hepatotoxicity
EFV	Losartan	ARBs	3	Induction of 3A4	Reduction of D-PC
EFV	Amlodipine	Calcium channel blocker	2	Induction of 3A4	Reduction of D-PC
EFV	Fenofibrate	Fibrates	2	Boosted AEs	Hepatotoxicity

Table 2 (cont.). Description of the potential interactions detected according to severity, antiretroviral drug, concomitant medication and therapeutic class, interaction mechanisms and potential effects

ART	HOME TREATMENT	THERAPEUTIC CLASS	N	MECHANISM OF ACTION	POTENTIAL EFFECT
POTENTIAL MODERATE INTERACTIONS					
EFV	Ibuprofen	NSAIDs	2	Boosted AEs	Hepatotoxicity
EFV	Tizanidine	Central Muscle Relaxant	1	Boosted AEs	Increase of QT
EFV	Sildenafil	Phosphodiesterase inhibitor	1	Induction of 3A4	Reduction of D-PC
ETR	Omeprazol/pantoprazol/ rabeprazol	PPIs	7	Inh. 2C9, 2C19	Increase of D-PC
ETR	Clorazepate /alprazolam	Benzodiazepine	5	Induction of 3A4	Reduction of D-PC
ETR	Atorvastatin	Statin	2	Induction of 3A4	Reduction of D-PC
ETR	Fluoxetine	Antidepressants: SSRIs	2	Inh. 2C9, 2C19	Increase of ART-PC
ETR	Ibuprofen	NSAIDs	2	Inh. 2C9, 2C19	Increase of D-PC
ETR	Zolpidem	Hypnotic	2	Induction of 3A4	Reduction of D-PC
FPV/r	Clorazepate/ alprazolam	Benzodiazepine	2	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
LPV/r	Clorazepate /alprazolam	Benzodiazepine	3	Inhibition of 3A4	Increase of D-PC
NVP	Atorvastatin/simvastatin	Statin	3	Induction of 3A4	Reduction of D-PC
RPV	Ranitidine	Anti H2	4	Reduction of. absorption	Reduction of ART-PC
RPV	Salbutamol/formoterol	Beta-blockers	2	Boosted AEs	Increase of QT
RPV	Hydroxyzine	Antihistaminics	1	Boosted AEs	Increase of QT
TFV	ASA at low doses	Salicylic Acid and derivates	8	Boosted AEs	Nephrotoxicity
TFV	Metformin	Hipoglycemic: biguanide	7	Inhibition of renal excretion	Increase of CP-both
TFV	Ranitidine	Anti H2	4	Inhibition of renal excretion	Increase of CP-both

PPIs: Proton Pump Inhibitors. SSRIs: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. NSAIDs: Non-steroid antiinflammatories. ARBs: Angiotensin II Receptor Blockers. ACE inhibitors: Angiotensin converting enzyme inhibitors. AEs: Adverse Effects. Inh: Inhibition of and the relevant subsequent P450 cytochrome (or the relevant enzyme). Ind: Induction of and the relevant subsequent P450 cytochrome (or the relevant enzyme). Increase of D-PC: Increase of the plasma concentration of the other drug. Reduction of D-PC: Reduction of the plasma concentration of the other drug. Increase of ART-PC: Increase of the plasma concentration of the antiretroviral. Reduction of ART-PC: Reduction of the plasma concentration of the antiretroviral. Increase of D-EF: Increase of the clinical efficacy of the other drug. Reduction of D-EF: Reduction of the clinical efficacy of the other drug. Increase of ARTEF: Increase of the clinical efficacy of the antiretroviral. Reduction of ARTEF: Reduction of the clinical efficacy of the antiretroviral. DOAC: Direct oral anticoagulant.

boosted adverse effects: we must highlight the risk of QT interval elevation and an increase in hypotensive effect with risk of falls.

Discussion

The median age (IQR) in our cohort of patients was 57.5 (54-62) years, and the majority were male (81.8%). These characteristics are similar to those described by Álvarez Martín *et al.*¹¹. These authors included >55-year-old patients, with a mean age of 60 years, and 78% of them were male. Over half of the patients were on some prescribed home treatment (61.2%), and in almost half of patients more than five different molecules were identified. In the study by Álvarez Martín *et al.*¹¹ almost 70% of patients had some associated medication.

We must highlight the high percentage of patients who presented some type of potentially moderate/severe interaction (44.6%), similar to the findings by Álvarez Martín *et al.*¹¹. In over half of patients, more than one interaction was identified, and there were even patients with seven simultaneous potential interactions.

In the review by Manzardo C *et al.*⁶, boosted PIs were the ARTs more frequently associated with severe interactions. Equally, Molas E *et al.*¹³ revealed that PIs were the group of drugs with higher interactions, with a 47% rate which is similar to the one in our cohort. And at the same time, in the study by Yiu P *et al.*¹², PIs were again the agents with more interactions present, both in young (44%) and in elderly patients (42%). In this study, these were followed by Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) and Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs). In our case, however, there was a wide superiority of NNRTIs vs. NRTIs, 38.3 vs. 10.3% respectively.

Regarding outpatient treatments, outcomes were similar to ours both in the studies by Martín¹¹ and in the study by Marzolini C¹⁴, given that psychiatric and cardiovascular medication presented the higher percentage of interactions. And this is also comparable with the study by Tseng A¹⁵ where cardiovascular medication occupied the first place (37%).

We have detected a high frequency of interactions classified as severe in Drugs (18%); this rate is superior to the one described in other studies, and we must highlight the involvement of statins.

One of the main limitations in our study could be its retrospective nature; but given the fact that it is merely descriptive, it is not considered very relevant.

Finally, we must highlight that this knowledge of the drugs involved, as well as of the mechanisms of interactions and their potential effects, will allow us to design strategies targeted to an early detection of patient-medication groups at higher risk, and ultimately to an improvement in health outcomes.

Funding

No funding declared.

Conflicts of interest

No conflicts of interest declared.

Contribution to scientific literature

This article shows the clinical reality in our patients, and analyzes in detail an area of growing interest with limited scientific production. Given the aging in the HIV population, fortunately this is a matter that presents particular relevance: a better knowledge of pharmacological interactions and their potential effects will allow us to select and classify our patients / higher-risk medication, and anticipate strategies targeted to improving health outcomes. The importance of the Pharmacist role is also highlighted; through pharmacotherapeutic follow-up and due to their closeness and access to patients, they will play a key role from the Pharmacy Outpatient Units, beyond mere dispensing.

Bibliography

1. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-Bernaldo de Quirós JC, Miralles P, Cosín J, *et al*. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2008;121(9):820-4. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.05.027
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. VIH/Sida. Nota descriptiva [actualizado julio 2017; citado 25 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
3. Aldegue J, González-García J, Suárez-Lozano I, Estrada Pérez V, Pedreira Andrade JD, Segura Porta F. Tratamiento de la infección por VIH en el paciente con comorbilidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(Supl. 2):S10-8
4. Brothers TD, Rockwood K. Biologic aging, frailty, and age-related disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(4):412-8. DOI: 10.1097/COH.0000000000000070
5. Pardi GR, Nunes AA, Preto R, Canassa PGF, Correia D. Profile of adherence to highly active antiretroviral therapy of patients older than 50 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(2):301-3. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181b065ee.
6. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(7):e15-30. DOI:10.1016/j.eimc.2014.02.020
7. Schnipper JL, Kirwin JL, Colugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E. Role of Pharmacist Counseling in Preventing Adverse Drug Events After Hospitalization. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):565-71. DOI:10.1001/archinte.166.5.565
8. American Society of Hospital Pharmacy. ASHP statement on the pharmacist's role in the care of patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(19):1998-2003.
9. Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldán Morales JC, Ruano Camps R, *et al*. Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2010;34(5):237-25. DOI:10.1016/j.farma.2010.01.012
10. Drugs.com [Internet]. Información del fármaco en: Drugs.com; [Updated: julio 2017; cited: 25 octubre 2017]. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.php
11. Álvarez T, Ferrando R, Mendoza M, Borrego Y, Pascual O, Bellés MD. Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes adultos con infección VIH. *Rev. OFIL*. 2017;27(1):11-7.
12. Yiu P, Nguyen NN, Holodniy M. Clinically significant drug interactions in younger and older human immunodeficiency virus-positive patients receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2011;31(5):480-9. DOI: 10.1592/phco.31.5.480
13. Molas E, Luque S, Retamero A, Echeverría-Esnal D, Guelar A, Montero M, *et al*. Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients identified through a multidisciplinary team. *HIV Clin Trials*. 2018;19(1):1-7. DOI: 10.1080/15284336.2017.
14. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, *et al*. Swiss HIV Cohort Study Members. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):2107-11.
15. 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(11):1429-39.

Cómo citar este artículo:

- Salguero-Olid A, Blanco-Sánchez G, Alonso-Ojembarrena A.
- Revisión sistemática sobre la suplementación profiláctica de
- L-carnitina en la nutrición parenteral de recién nacidos pretérmino.
- Farm Hosp. 2018;42(4):168-173.



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Revisión sistemática sobre la suplementación profiláctica de L-carnitina en la nutrición parenteral de recién nacidos pretérmino

A systematic review about prophylactic L-carnitine administration in parenteral nutrition of extremely preterm infants

Alba Salguero-Olid¹, Germán Blanco-Sánchez²,
Almudena Alonso-Ojembarrena³

¹Unidad de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. España. ²Unidad de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. ³Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. España.

Autor para correspondencia

Alba Salguero Olid
Unidad de Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario Puerta del Mar
Avenida Ana de Villa, 21. 11009, Cádiz

Correo electrónico:
alba9691@hotmail.com

Recibido el 26 de enero de 2018;
aceptado el 26 de marzo de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10976

Resumen

Objetivo: Los recién nacidos pretérmino con nutrición parenteral total tienen tanto una reducción de la ingesta de L-carnitina como de las reservas tisulares, lo que podría suponer una peor tolerancia de los lípidos parenterales. El objetivo fue revisar la literatura científica en busca de los posibles beneficios clínicos de su administración en la nutrición parenteral.

Métodos: Revisión sistemática de los documentos recuperados en las bases de datos MEDLINE/Pubmed, Scopus, The Cochrane Library, British Library ETHOS y TESEO. Los términos utilizados como descriptores fueron «Total Parenteral Nutrition» y «Carnitine». La calidad de los artículos se evaluó mediante la escala de Jadad.

Resultados: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la revisión 18 artículos de las 93 referencias recuperadas, de los cuales 4 fueron descartados al no ser considerados de alta calidad. Casi la totalidad de los estudios coincidían en las variables analíticas medidas (carnitina libre y acilcarnitina, triglicéridos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos). Además, en algunos se tenían en cuenta otras variables clínicas, como la ganancia ponderal o la apnea.

Conclusiones: La suplementación rutinaria en la nutrición parenteral de recién nacidos pretérmino sí parece mejorar los niveles plasmáticos de carnitina, pero sin llegar a demostrar una mejoría significativa en el perfil lipídico, ni aumento de la ganancia ponderal, ni disminución de la morbilidad o reducción de la estancia hospitalaria. Son necesarios más estudios para demostrar si la suplementación sistemática a recién nacidos pretérmino que requieren nutrición parenteral total durante más de un mes aportaría beneficios clínicos.

PALABRAS CLAVE

L-carnitina; Suplementación; Nutrición parenteral;
Recién nacido pretérmino; Deficiencia.

KEYWORDS

Carnitine/deficiency; Parenteral Nutrition; Infant;
Extremely Premature.

Abstract

Objective: Preterm infants with total parenteral nutrition are at particular risk of developing carnitine deficiency with impaired tolerance of parenteral lipids. The objective was to review the scientific literature on potential benefits of prophylactic L-carnitine administration in parenteral nutrition of preterm newborns.

Methods: Selected scientific articles in MEDLINE/PubMed, Scopus, The Cochrane Library, British Library ETHOS and TESEO databases were assessed for this systematic review. The terms used as descriptors were «Total Parenteral Nutrition» and «Carnitine». Jadad scale was chosen to evaluate the quality of them.

Results: 18 out of the 93 references retrieved were selected for reviewing after applying the inclusion and exclusion criteria, 4 of them were discarded for being considered of low quality. Almost all studies agreed on the analytical variables measured (free carnitine and acylcarnitine, triglycerides, free fatty acids and ketone bodies). Other clinical variables such as weight gain, apnea, or length of stay at hospital were also considered.

Conclusions: The present results prove that routine supplementation in the parenteral nutrition of preterm newborns may help to increase carnitine levels, but neither a relevant improvement in the lipid profile, or an increase in weight gain, or a decrease in morbimortality or reduction of hospital stay could be demonstrated. More studies are needed in preterm infants to know whether routine supplementation of L-carnitine in neonates requiring total parenteral nutrition for a long time would provide any clinical benefit.



Introducción

La carnitina (ácido 3-hidroxi-4-N-trimetilaminobutírico) es un dipéptido ampliamente distribuido en todos los tejidos de los mamíferos y particularmente abundante en el tejido muscular que se sintetiza en el hígado, riñones y cerebro a partir de dos aminoácidos esenciales, lisina y metionina. Se presenta en forma de D y L-isómero, siendo este último la forma biológicamente activa y la que se encuentra en los alimentos, y aunque el D-isómero no lo es, es capaz de competir con el primero por los sitios de unión, lo que aumenta el riesgo de deficiencia en L-carnitina. Actúa como lanzadera de los ácidos grasos de cadena larga, facilitando su entrada en la matriz mitocondrial para que tenga lugar la β -oxidación lipídica y consecuente producción de energía². Para ello se une a la molécula del ácido graso activado (acil-CoA), generando acilcarnitina, y a través de una enzima transportadora de la membrana mitocondrial interna permite el paso de esta molécula al interior mitocondrial, donde se separa de nuevo para que el ácido graso continúe la ruta y se obtenga adenosín trifosfato (ATP). La carencia intracelular de carnitina deteriora la capacidad de utilizar la grasa como combustible. Concretamente, parece ser que limita el metabolismo de los lípidos, dando lugar a un incremento en plasma de triglicéridos, ácidos grasos y cuerpos cetónicos (ácidos acetil-acético y β -hidroxibutírico), por lo que los aminoácidos serían utilizados para satisfacer las necesidades energéticas endógenas al estar afectada la disponibilidad de energía no proveniente de las proteínas, influyendo en el crecimiento y en la formación de tejido nuevo³. Los niños sanos y los adultos no necesitan consumir carnitina a partir de los alimentos, siempre que su hígado, riñones y cerebro produzcan cantidades suficientes para satisfacer las necesidades diarias. Algunos alimentos ricos en este producto son la carne roja (fundamentalmente el cordero), el suero de la leche, el pescado, el pollo, el arroz, el pan, los espárragos y el aguacate.

La inmadurez del aparato digestivo y las frecuentes complicaciones que suceden en las primeras semanas de vida dificultan el establecimiento de una nutrición enteral suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del recién nacido pretérmino (RNPT), precisando adecuar su balance energético y metabólico mediante el empleo de nutrición parenteral (NP), que en muchas ocasiones se precisa durante incluso más de un mes (NP prolongada: NPP). Las reservas tisulares de L-carnitina en un recién nacido a término (RNT) son un 25-50% de las de los adultos aproximadamente⁴, y las de los RNPT son aún más inferiores de las de los RNT⁵. Tanto la leche materna como las fórmulas infantiles contienen carnitina, aunque no se añade normalmente a las soluciones de NP. Por este motivo, los RNPT con nutrición parenteral total (NPT) tienen tanto una reducción de la ingesta como de las reservas tisulares de carnitina, y dado que son propensos a tener mayores demandas debido al rápido crecimiento, no es sorprendente que los recién nacidos alimentados con NP sin suplementos alcancen niveles muy bajos de carnitina al cabo de dos semanas de vida⁶.

Clásicamente, los RNPT se mantenían a dieta absoluta y recibían aportes de calorías muy por debajo de sus requerimientos energéticos de manera prolongada, durante varios días o semanas, por miedo a presentar complicaciones metabólicas derivadas de la alimentación enteral precoz o del aumento rápido de macronutrientes. Hoy en día se consideran seguras prácticas de alimentación enteral mucho más aceleradas⁷, así como la administración de nutrientes por vía parenteral de forma más precoz que entonces y con mayor cantidad de lípidos desde el primer día de vida⁸. La carencia de carnitina puede ser un factor etiológico en la capacidad limitada de los neonatos prematuros para utilizar los lípidos parenterales. En estudios *in vitro* se ha sugerido que la oxidación de los ácidos grasos es irregular cuando los niveles de carnitina tisular se encuentran por debajo del 10% del valor normal⁹. El objetivo de este trabajo fue revisar la literatura en busca de los posibles beneficios de la administración de L-carnitina profiláctica en la NP de RNPT, como son una posible mejoría en el perfil lipídico, aumento de la ganancia ponderal, disminución de la morbimortalidad, reducción de la estancia hospitalaria o la aparición de apnea del prematuro.

Métodos

Se trata de un estudio descriptivo y análisis crítico de los trabajos recuperados, mediante técnica sistemática, en las siguientes bases de datos: MEDLINE/ Pubmed, Scopus, The Cochrane Library, British Library ETHOS y TESEO (base de datos de tesis doctorales del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte). Se decidió seleccionar para su análisis los trabajos que

cumplieran los siguientes criterios de inclusión: los documentos debían ser originales y adecuados a los objetivos de la búsqueda (relación entre niveles séricos de L-carnitina y mejoría de parámetros clínicos como progreso significativo en el perfil lipídico, aumento de la ganancia ponderal o reducción de la estancia hospitalaria, entre otros), publicados en cualquier país, por cualquier institución o investigador individual y en inglés o español. Para definir los términos de la búsqueda se empleó el *Medical Subject Headings* (MeSH) desarrollado por la U.S. National Library of Medicine. Se consideraron adecuados como descriptores (MeSH) «Total Parenteral Nutrition» y «Carnitine». La ecuación de búsqueda final se desarrolló mediante la utilización de conectores booleanos para su empleo en la base de datos MEDLINE/ Pubmed, quedando de la siguiente forma: ("Parenteral Nutrition, Total"[Mesh] OR "Parenteral Nutrition Solutions"[Mesh]) AND "Carnitine"[Mesh] (English [lang] OR Spanish [lang]).

La misma estrategia se adaptó posteriormente a las características del resto de bases de datos anteriormente mencionadas. La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible hasta diciembre de 2017. Además se examinó el listado bibliográfico de los artículos seleccionados con el objeto de identificar estudios no detectados en la revisión de las bases de datos. Se excluyeron aquellos trabajos cuya población en estudio no fueran RNPT, así como artículos que no fueran originales (criterios de exclusión).

La selección de los artículos se realizó de forma independiente por dos de los autores de la presente revisión. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador. La calidad metodológica de los estudios fue analizada mediante la escala de Jadad o el sistema de evaluación de calidad de Oxford, herramienta de lectura crítica de 5 preguntas relacionadas con el análisis de ensayos clínicos que confiere una puntuación que clasifica el estudio como de baja calidad si ésta es inferior a 3 puntos, considerando como riguroso un ensayo clínico aleatorizado de 5 puntos¹⁰.

Resultados

La estrategia de búsqueda en las distintas bases de datos reportó un total de 93 referencias. Después de la primera revisión de duplicidad se obtuvieron 52 estudios y, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión (Figura 1), 30 fueron rechazados por no ajustarse al tema de la revisión, 3 por no cumplir los criterios de inclusión al tratarse de revisiones, comentarios u otra tipología documental y otros 2 porque la población en estudio no eran RNPT (criterio de exclusión). Al evaluar la calidad de los 18 artículos^{2,6,11-26} seleccionados a través de la escala Jadad, las puntuaciones oscilaron entre 2 y 5, con una mediana de 5 puntos (Tabla 1). Se rechazaron aquellos trabajos con una puntuación inferior a 3 puntos, por lo que quedaron un total de 14 referencias para la revisión^{2,6,11-22}, como se recoge en la figura 1. Los artículos procedían de instituciones internacionales y estaban escritos en inglés.

Todos los datos relevantes de cada trabajo se resumieron en una tabla (Tabla 2), en concreto se codificaron según primer autor de la referencia bibliográfica y año de publicación, población a la que se le suministró la carnitina, variables medidas, tanto clínicas como analíticas, objetivo principal, dosis y tiempo durante el cual se suplementó, así como conclusión final del estudio.

La población en estudio de los diferentes trabajos fue muy heterogénea, aunque todos RNPT. Casi la totalidad de los estudios coincidían en las variables analíticas medidas (carnitina libre y acilcarnitina, triglicéridos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos). En algunos además, como en los de Whitfield y cols.¹⁹ y Pande y cols.²⁰, se tenían en cuenta otras variables clínicas, como la ganancia ponderal o la apnea. En la mayoría de los trabajos se adicionaba carnitina a la solución de NP hasta tolerabilidad de la vía enteral, momento en el cual la suplementación pasaba a ser oral. Sólo en algunos no se suplementaba, como en el de Meyburg y cols.⁶, y sólo se medían niveles plasmáticos para compararlos con los de los RNT. La duración de la suplementación fue durante un corto plazo (inferior a 4 semanas) salvo en el estudio de Crill y cols.²¹, que se suplementó 8 semanas.

Discusión

La L-carnitina facilita la entrada en la matriz mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga para su oxidación y la consecuente producción de energía, por lo que su carencia podría limitar el meta-

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo con la escala de Jadad

Estudio	P1*	P2*	P3*	P4**	P5**	Total
Penn <i>et al.</i> , 1980 ¹¹	1	1	1	1	1	5
Schmidt-Sommerfeld <i>et al.</i> , 1983 ²³	1	0	1	1	-1	2
Coran <i>et al.</i> , 1985 ¹²	1	1	1	1	1	5
Larsson <i>et al.</i> , 1990 ¹³	1	1	1	1	1	5
Helms <i>et al.</i> , 1990 ¹⁴	1	1	1	1	1	5
Sulkers <i>et al.</i> , 1990 ¹⁵	1	1	1	1	1	5
Bonner <i>et al.</i> , 1995 ¹⁶	1	1	1	1	1	5
Shortland <i>et al.</i> , 1998 ¹⁷	1	1	1	1	1	5
Meyburg <i>et al.</i> , 2002 ⁶	1	1	1	1	1	5
O'Donnell <i>et al.</i> , 2002 ¹⁸	1	1	1	1	1	5
Whitfield <i>et al.</i> , 2003 ¹⁹	1	1	1	1	1	5
Honzik, 2005 ²⁴	1	0	1	1	-1	2
Pande <i>et al.</i> , 2005 ²⁰	1	1	1	1	1	5
Crill <i>et al.</i> , 2006 ²¹	1	1	1	1	1	5
Seong <i>et al.</i> , 2010 ²	1	1	1	1	1	5
Winther <i>et al.</i> , 2014 ²⁵	1	0	1	1	-1	2
Oz Turk <i>et al.</i> , 2016 ²⁶	1	0	1	1	-1	2
Clark <i>et al.</i> , 2017 ²²	1	1	1	1	1	5

Puntuación=*0: no; 1: sí; **-1: no; 1: sí; P1-P3: se refieren a la forma de aleatorización de los pacientes; P2-P5: se refieren al uso del doble ciego; P3: se refiere a la pérdida de individuos durante el estudio. Si la puntuación es inferior a 3 puntos, el ensayo clínico se considera de baja calidad.

bolismo lipídico e incrementar los triglicéridos, ácidos grasos y cuerpos cetónicos plasmáticos. De la misma manera, se podría producir una disminución de la ganancia ponderal al verse aumentado el metabolismo proteico para la producción de energía, sobre todo en el RNPT, cuyos niveles de L-carnitina están muy por debajo de lo habitual debido a una menor reserva tisular y a un dificultoso aporte de nutrientes. No obstante, la evidencia disponible es aún controvertida en cuanto a la relevancia clínica de los niveles tisulares bajos y de que, por tanto, sea necesaria una suplementación profiláctica.

Los primeros estudios sobre niveles séricos de L-carnitina en RNPT datan de los años 80, los cuales concluían que aquellos que no recibían

suplementos presentaban déficits importantes^{11,12}. Estudios experimentales posteriores, como el realizado por Larsson y cols.¹³, demostraron ya una mejor tolerancia a los lípidos parenterales en pacientes que recibían L-carnitina, con un efecto positivo en el metabolismo de los ácidos grasos. No obstante, no se recogieron datos de variables con mayor relevancia clínica, como la ganancia ponderal. En muchas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales se inició de manera rutinaria la suplementación profiláctica con L-carnitina en la NP de los RNPT a raíz de estas publicaciones.

Tras esta tendencia, estudios realizados en los años 90 ya comenzaron a incluir dentro de sus variables medidas no sólo aquellas de tipo bioquímico, sino también clínicas, como el incremento de peso o la estancia hospitalaria. Helms y cols.¹⁴ y Sulkers y cols.¹⁵ observaron en sus estudios un modesto incremento de peso, aunque con muestras de pacientes no muy grandes. Posteriormente y con un tamaño muestral ya más elevado, Shortland y cols.¹⁷ en 1998 concluyeron que la adición de carnitina a la NP no mejoraba el crecimiento del RNPT. No es hasta el año 2005 cuando Pande y cols.²⁰ diseñaron un estudio específico solamente para demostrar el incremento de peso en este tipo de pacientes que recibían suplementación prolongada (hasta la semana 36 de gestación o alta hospitalaria) de L-carnitina, cuyo resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal de eficacia, la ganancia ponderal: la media de aumento de peso en el grupo suplementado fue 18,9±4,7 gramos/día frente a 18,5±4,6 gramos/día en el grupo control ($p > 0,05$); tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables secundarias medidas en ambos grupos.

En concordancia con lo anterior, cabe destacar el estudio realizado por Clark y cols.²², que incluye un total de 995 recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) y demuestra que la adición de L-carnitina a la solución de NP genera un aumento de los niveles plasmáticos sin mejoría alguna del perfil lipídico (medido en forma de carnitina libre, acilcarnitina y ácidos grasos libres), ganancia ponderal en los primeros 28 días de vida, mortalidad ni morbilidad específica. Durante la fase de NP, los valores de carnitina libre fueron consistentemente más altos en los lactantes suplementados y la recuperación de los niveles plasmáticos ocurrió más rápidamente en los lactantes de mayor edad gestacional, relacionado muy probablemente con el inicio temprano de la nutrición enteral, suplementada con carnitina. A pesar de estos resultados, la suplementación con carnitina no alteró el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga. En este estudio también se recogió la variable de estancia hospitalaria, al igual que ya hicieron Whitfield y cols.¹⁹ en 2003, llegando ambos a la conclusión de que la suplementación con L-carnitina no se traduce en una disminución de la misma.

El estudio de Clark y cols.²² estaba diseñado con lactantes prematuros que no requerían aportes nutricionales de manera parenteral por más de

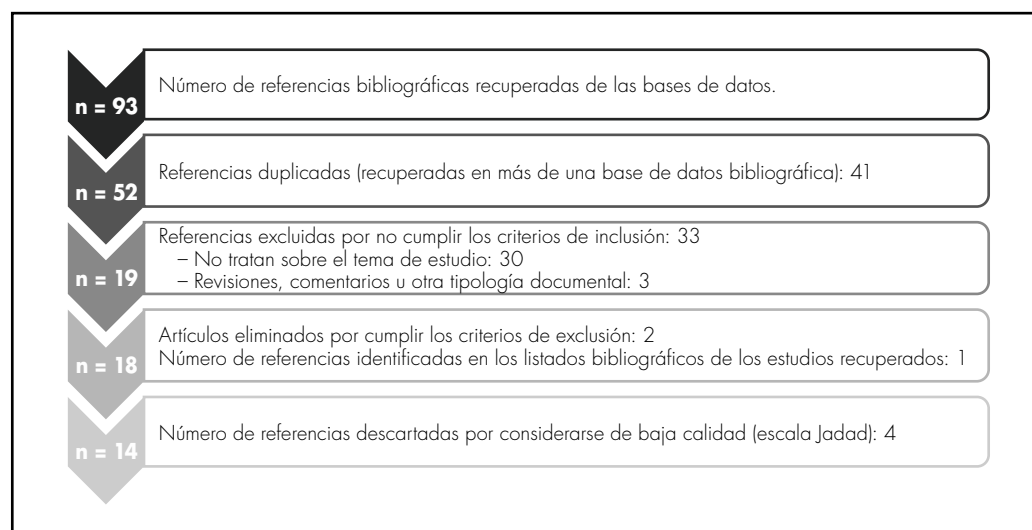


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de los artículos.

Tabla 2. Características de los estudios evaluados sobre la suplementación de carnitina en RNPT

Artículo	Población en estudio	Variables medidas	Objetivo principal	Dosis/tiempo	Conclusión
Penn <i>et al.</i> , 1980 ¹¹	20 RNPT	Carnitina plasmática, excreción urinaria	Determinar si los RNPT que no pueden recibir alimentación oral presentan riesgo de desarrollar deficiencia de carnitina	NP no suplementadas	Los RNPT no son capaces de producir suficiente carnitina para satisfacer las necesidades diarias
Coran <i>et al.</i> , 1985 ¹²	12 RNPT	Carnitina plasmática, TG, AG libres, CC	Determinar la importancia de la suplementación con carnitina en RN alimentados mediante NPT con un alto contenido en lípidos	70 μmol /kg/día (vía enteral, NP no suplementadas) 7 días Control: placebo	Los niveles séricos de carnitina fueron significativamente elevados en el grupo suplementado, aunque no se observaron diferencias en los TG y AG libres séricos en ambos grupos
Larsson <i>et al.</i> , 1990 ¹³	12 RNPT de 27-32 SG	Carnitina total, carnitina libre, acilcarnitina, TG, AG libres, β -HB, lactato	Estudiar el efecto de la suplementación con carnitina en el metabolismo de los lípidos y la glucosa en RNPT alimentados con NP	10 mg/kg/día hasta alcanzar el 75% de la alimentación enteral Control: placebo	La suplementación con carnitina parece mejorar la oxidación de los AG, aunque el efecto que se observó en el estudio fue temporal
Helms <i>et al.</i> , 1990 ¹⁴	43 RNPT de 31 SG	Incremento de peso, carnitina plasmática, balance nitrogenado, TG, AG libres, CC	Determinar si la suplementación con carnitina IV mejora los parámetros nutricionales de los RN que reciben NPT	50 μmol /kg/día durante 7 días, seguidos de 100 μmol /kg/día los 7 siguientes Control: no suplementados	La suplementación con carnitina se asocia con un modesto incremento de peso y una mejor utilización de los lípidos de la dieta para producir energía
Sulkers <i>et al.</i> , 1990 ¹⁵	24 RNPT de 32 \pm 2 SG	Carnitina total, carnitina libre, acilcarnitina, calorimetría indirecta, incremento de peso	Evaluar el efecto de la suplementación con carnitina en la oxidación lipídica y el crecimiento	48 mg/kg/día 4 días Control: no suplementados	La suplementación a esta dosis no parece aconsejable por el aumento de la tasa metabólica, el incremento de la excreción de nitrógeno y la baja ganancia de peso
Bonner <i>et al.</i> , 1995 ¹⁶	43 RNMBP < 1,5 kg	Carnitina total en plasma y glóbulos rojos, carnitina libre, acilcarnitina, TG, β -HB	Evaluar el efecto en el metabolismo lipídico de los RNMBP que reciben carnitina IV	50 μmol /kg/día Hasta que el RN tolerara más del 50% de calorías mediante dieta enteral Control: no suplementados	Los RNMBP que requieren NPP (> 2 semanas) desarrollan carencia nutricional de carnitina con deterioro de la cetogénesis, que parece mejorar con su suplementación
Shortland <i>et al.</i> , 1998 ¹⁷	83 RNPT de 28-34 SG	Incremento de peso, carnitina libre, acilcarnitina, hipoglucemia	Evaluar el efecto de la suplementación con carnitina en el crecimiento y la incidencia de hipoglucemia	25 mg/kg/día Hasta alcanzar la 40 SC Control: placebo	La adición de carnitina no mejoró el crecimiento ni protegió de episodios hipoglucémicos
Meyburg <i>et al.</i> , 2002 ⁶	120 RN de 22-41 SG	Carnitina libre, acilcarnitinas	Medir niveles en RN para probar la necesidad de establecer rangos individuales normales	NP no suplementadas 28 días	Una caída de los niveles del 50% debe considerarse normal a los 14 días de vida en RNPT
O'Donnell <i>et al.</i> , 2002 ¹⁸	44 RNPT < 1,5 kg	Carnitina total plasmática, apnea	Evaluar el papel de la carnitina en la apnea idiopática de los RNPT	30 mg/kg/día Hasta alcanzar la 34 SC Control: placebo	La suplementación con carnitina no reduce la apnea ni la dependencia a la ventilación mecánica
Whitfield <i>et al.</i> , 2003 ¹⁹	80 RNPT < 1,5 kg	Carnitina total plasmática, parámetros de crecimiento, apnea	Examinar el efecto de la suplementación con carnitina en el crecimiento, la apnea y la duración de la hospitalización	15 mg/kg/día Hasta alcanzar la 36 SC Control: placebo	La suplementación de rutina no ha demostrado efectos positivos en el crecimiento, la apnea o la duración de la hospitalización
Pande <i>et al.</i> , 2005 ²⁰	63 RNPT de < 29 SG	Incremento de peso, estancia hospitalaria	Comprobar si el aporte de carnitina mejora la ganancia de peso y acorta la estancia hospitalaria	50 μmol /kg/día Hasta tolerar dieta enteral Control: placebo	La suplementación produce un incremento del peso a largo plazo en RNPT

Tabla 2 (cont.). Características de los estudios evaluados sobre la suplementación de carnitina en RNPT

Artículo	Población en estudio	Variables medidas	Objetivo principal	Dosis/tiempo	Conclusión
Crill <i>et al.</i> , 2006 ²¹	29 RNPT de 27 ± 2 SG	Carnitina total en plasma y glóbulos rojos	Evaluar el efecto de la suplementación a largo plazo en los niveles de carnitina total en RNPT	20 mg/kg/día 8 semanas Control: placebo	La suplementación produce un incremento de las concentraciones en plasma y eritrocitos, lo que mejora el crecimiento y la dificultad respiratoria
Seong <i>et al.</i> , 2010 ²	25 RNBP < 2,5 kg	Carnitina libre sérica, TG, AGCC-M, AGCL, CT, HDL-c, β-HB	Medir el efecto de la suplementación con carnitina en el crecimiento y el perfil lipídico	10 mg/kg/día vía parenteral 9 días Control: no suplementados	La suplementación en RNBP mejora el perfil lipídico y los niveles séricos de carnitina, pero sin efectos en el crecimiento
Clark <i>et al.</i> , 2017 ²²	995 RNPT de 23-31 SG	Carnitina libre, acilcarnitina	Describir la influencia de la suplementación con carnitina en los perfiles metabólicos de los RNPT	42 días (primero vía parenteral hasta tolerar dieta enteral) Control: no suplementados	La suplementación está asociada a unos niveles plasmáticos elevados sin mejoría del perfil lipídico ni alta médica más temprana

AG: ácidos grasos; AGCC-M: ácidos grasos de cadena corta-media; AGCL: ácidos grasos de cadena larga; β-HB: β-hidroxibutirato; CC: cuerpos cetónicos; CT: colesterol total; d: día; IV: intravenoso; NP: nutrición parenteral; NPP: nutrición parenteral prolongada; NPT: nutrición parenteral total; RN: recién nacido; RNPT: recién nacido pretérmino; RNT: recién nacido a término; RNBP: recién nacido de bajo peso; RNMBP: recién nacido de muy bajo peso; SC: semanas corregidas; SDR: síndrome de distrés respiratorio; SG: semanas de gestación; TG: triglicéridos.

28 días, de manera que los niveles plasmáticos de carnitina se normalizaron a medida que ocurría la transición de nutrición parenteral a enteral (días 7-28), suplementada con L-carnitina. Sin embargo, en la práctica clínica habitual nos encontramos con RNMBP que necesitan NP de manera prolongada, durante más de un mes. Serían necesarios más estudios para demostrar si esta población de pacientes se beneficiaría de la suplementación rutinaria de L-carnitina en la solución de NP, cuyos niveles plasmáticos están muy por debajo de lo habitual debido a una menor reserva tisular e imposibilidad de transición a la nutrición enteral por su inmadurez digestiva.

Cabe destacar que O'Donnell y cols.¹⁸ en 2002 y Whitfield y cols.¹⁹ en 2003 diseñaron sus estudios incluyendo parámetros relacionados con la apnea idiopática en el RNPT. La apnea del prematuro puede deberse a una alteración en el centro de control respiratorio del cerebro, denominada apnea central, o a un proceso mecánico, la apnea obstructiva, en la que la respiración se detiene por un bloqueo de las vías respiratorias. Los problemas presentes en otros órganos también pueden afectar al centro de control respiratorio. Es posible que la apnea del prematuro no tenga otra causa identificable sino la inmadurez del sistema nervioso central. La explicación a que la carnitina pueda mejorar esta patología radica en que su deficiencia produce una disminución de la producción de energía a nivel muscular. En ambos estudios no se manifestaron efectos positivos con su suplementación en la solución de NP. Posteriormente, Crill y cols.²¹ publicaban en 2006 sus resultados y concluían que la suplementación en niños prematuros podía mejorar la respiración periódica en este grupo de pacientes, pero sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a necesidad de ventilación mecánica y duración, e incidencia de displasia broncopulmonar en ambos grupos de pacientes. En el estudio de Ozturk y cols.²⁶, la incidencia de displasia broncopulmonar fue menor en el grupo tratado con carnitina, aunque sin significación estadística. La causa de esta discordancia podría radicar en la distinta dosis de carnitina utilizada en cada estudio: 20 mg/kg/día en el caso del primero y 30 mg/kg/día en el caso del segundo. El diseño de ambos estudios también era diferente, ya que Ozturk y cols.²⁶ pretendían demostrar el beneficio clínico de la suplementación de carnitina en lactantes prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Numerosos estudios han identificado la presencia de niveles plasmáticos bajos de carnitina en RNPT con SDR²⁷. El tratamiento con carnitina de niños prematuros con SDR puede disminuir la duración de la ventilación mecánica, el uso de surfactante pulmonar y la aparición de displasia broncopulmonar²⁶.

A pesar del alto riesgo de deficiencia de carnitina, no existen estándares para la administración de suplementos en RNPT que reciben NPT.

Prácticamente todos los estudios parecen confirmar que la deficiencia en los niveles plasmáticos de carnitina a corto plazo no se relaciona con síntomas clínicamente relevantes en los pacientes que la padecen: ni menor ganancia ponderal, ni hipertrigliceridemia ni menor estancia hospitalaria. Por ello, no recomiendan la suplementación profiláctica de L-carnitina en la NP, ya que además no está exenta de riesgos. Sulkers y cols.¹⁵ observaron un aumento de la tasa metabólica y de la excreción de nitrógeno, aunque bien es cierto que utilizaban una dosis (48 mg/kg/día) muy por encima de las recomendadas en la actualidad (10-20 mg/kg/día). Recientemente Clark y cols.²⁸ publicaron los resultados de su estudio, que realizaron con el objetivo de evaluar el conocimiento, las creencias y la práctica clínica con respecto a la deficiencia de carnitina y la administración de suplementos entre los neonatólogos a través de una encuesta electrónica. Un total de 492 profesionales fueron encuestados, y solo el 5% determinó analíticamente la deficiencia en los lactantes pretérmino; el 40% administró de manera rutinaria suplementos de L-carnitina, a pesar de que el 60% creía que su déficit podría tener consecuencias graves. Los resultados pusieron de manifiesto una falta de consenso entre los profesionales sanitarios sobre el posible beneficio de la suplementación, así como de los posibles riesgos de su deficiencia para los RNPT.

Las limitaciones de esta revisión radican en la diferencia del diseño de los diferentes estudios, así como en las dosis de carnitina utilizadas (rango de 8 a 48 mg/kg/día) o duración de la suplementación. Sería conveniente realizar estudios más homogéneos en cuanto al diseño, así como analizar la necesidad de suplementación en aquellos recién nacidos que requieren NP a largo plazo.

En conclusión, y según la revisión de la bibliografía existente, casi la totalidad de los autores demuestran que la suplementación rutinaria en la NP de RNPT con L-carnitina sí que puede mejorar los niveles plasmáticos pero sin llegar a alcanzar una mejoría significativa en el perfil lipídico, y lo más importante, tampoco un aumento de la ganancia ponderal, disminución de la morbilidad y mortalidad o reducción de la estancia hospitalaria. Son necesarios más estudios para demostrar si la suplementación sistemática con L-carnitina de RNPT que requieren NPT durante más de un mes aportaría algún beneficio con relevancia clínica a estos pacientes tan vulnerables.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gil A. Tratado de nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
2. Seong SH, Cho SC, Park Y, Cha YS. L-carnitine supplemented parenteral nutrition improves fat metabolism but fails to support compensatory growth in premature Korean infants. *Nutr Res*. 2010;30(4):233-39. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.04.004
3. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD000950.
4. Shenai JP, Borum PR. Tissue carnitine reserves of newborn infants. *Pediatr Res*. 1984;18(7):679-81. DOI: 10.1203/00006450-198407000-0002
5. Penn D, Ludwigs B, Schmidt-Sommerfeld E, Pascu F. Effect of nutrition on tissue carnitine concentrations in infants of different gestational ages. *Biol Neonate*. 1985;47(3):130-5. DOI: 10.1159/000242103
6. Meyburg J, Schulze A, Kohlmüller D, Pöschl J, Linderkamp O, Hoffmann GF, *et al*. Acylcarnitine profiles of preterm infants over the first four weeks of life. *Pediatr Res*. 2002;52(5):720-3. DOI: 10.1203/00006450-200211000-0001
7. Morgan J, Young L, McGuire W. Incremento lento de los volúmenes de alimentación enteral para prevenir la enterocolitis necrosante en recién nacidos de muy bajo peso al nacer [Revisión Cochrane traducida]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD001241.
8. Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, Crowe L, Palmer NT. Introduction of intravenous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. *J Pediatr*. 1991;119(4):615-23.
9. Long CS, Haller RG, Foster DW, McGarry JD. Kinetics of carnitine dependent fatty acid oxidation: implications for human carnitine deficiency. *Neurology*. 1982;32(6):663-6.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
11. Penn D, Schmidt-Sommerfeld E, Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition. *Early Hum Dev*. 1980;4(1):23-4.
12. Coran AG, Drongowski RA, Baker PJ. The metabolic effects of oral L-carnitine administration in infants receiving total parenteral nutrition with fat. *J Pediatr Surg*. 1985;20(6):758-64.
13. Larsson LE, Olegard R, Ljung L, Niklasson A, Rubensson A, Gederblad G. Parenteral nutrition in preterm neonates with and without carnitine supplementation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;34(6):501-5.
14. Helms RA, Mauer EC, Hay WW, Christensen ML, Storm MC. Effect of intravenous L-carnitine on growth parameters and fat metabolism during parenteral nutrition in neonates. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14(5):448-53. DOI: 10.1177/0148607190014005448
15. Sulkers EJ, Lafeber HN, Degenhart HJ, Przyrembel H, Schlotzer E, Sauer PJJ. Effects of high carnitine supplementation on substrate utilization in low-birth-weight infants receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(5):889-94.
16. Bonner CM, DeBrie KL, Hug G, Landrigan E, Taylor BJ. Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates. *J Pediatr*. 1995;126(2):287-92.
17. Shortland GJ, Walter JH, Stroud C, Fleming PJ, Speidel BD, Marlow N. Randomised controlled trial of L-carnitine as a nutritional supplement in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(3):F185-8.
18. O'Donnell J, Finer NN, Rich W, Barshop BA, Barrington KJ. Role of L-carnitine in apnea of prematurity; a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2002;109(4):622-6.
19. Whitfield J, Smith T, Sollohub H, Sweetman L, Roe CR. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;111(3):477-82.
20. Pande S, Brion LP, Campbell DE, Gayle Y, Esteban-Cruciani NV. Lack of effect of L-carnitine supplementation on weight gain in very preterm infants. *J Perinatol*. 2005;25(7):470-7. DOI: 10.1038/sj.jp.7211334
21. Crill CM, Storm MC, Christensen ML, Hankins CT, Jenkins MB, Helms RA. Carnitine supplementation in premature neonates: effect on plasma and red blood cell total carnitine concentrations, nutrition parameters and morbidity. *Clin Nutr*. 2006;25(6):886-96. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.05.002
22. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Impact of L-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants. *J Perinatol*. 2017;37(5):566-71. DOI: 10.1038/jp.2016.253.
23. Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition: effect of L-carnitine supplementation. *J Pediatr*. 1983;102(6):931-5.
24. Honzík T, Chrástina P, Hansíková H, Böhm M, Martincová O, Plavka R. *et al*. Carnitine concentrations in term and preterm newborns at birth and during the first days of life. *Prague Med Rep*. 2005;106(3):297-306.
25. Winther B, Jackson D, Mulroy C, MacKay M. Evaluation of serum carnitine levels for pediatric patients receiving carnitine-free and carnitine-supplemented parenteral nutrition. *Hosp Pharm*. 2014;49(6):549-53. DOI: 10.1310/hpj4906-549
26. Ozturk MA, Kardas Z, Kardas F, Gunes T, Kurtoglu S. Effects of L-carnitine supplementation on respiratory distress syndrome development and prognosis in premature infants: a single blind randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 2016;11(3):1123-7. DOI: 10.3892/etm.2015.2964
27. Korkmaz A, Tekinalp G, Coskun T, Yigit S, Yurdakok M. Plasma carnitine levels in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 2005;47(1):49-52. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2005.01998.x
28. Clark MA, Stein REK, Silver EJ, Khalid S, Fuloria M, Esteban-Cruciani NV. Carnitine deficiency in preterm infants: A national survey of knowledge and practices. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):381-6. DOI: 10.3233/NPM-16146

How to cite this article:

- Salguero-Olid A, Blanco-Sánchez G, Alonso-Ojembarrena A.
- A systematic review about prophylactic L-carnitine administration
- in parenteral nutrition of extremely preterm infants.
- Farm Hosp. 2018;42(4):168-173.



REVIEW

Bilingual edition english/spanish

A systematic review about prophylactic L-carnitine administration in parenteral nutrition of extremely preterm infants

Revisión sistemática sobre la suplementación profiláctica de L-carnitina en la nutrición parenteral de recién nacidos pretérmino

Alba Salguero Olid¹, Germán Blanco Sánchez²,
Almudena Alonso Ojembarrena³

¹Unidad de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. Spain. ²Unidad de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain. ³Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. Spain.

Author of correspondence

Alba Salguero Olid
Unidad de Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario Puerta del Mar
Avenida Ana de Villa, 21. 11009, Cádiz

Correo electrónico:
alba9691@hotmail.com

Recibido el 26 de enero de 2018;
aceptado el 26 de marzo de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10976

Abstract

Objective: Preterm infants with total parenteral nutrition are at particular risk of developing carnitine deficiency with impaired tolerance of parenteral lipids. The objective was to review the scientific literature on potential benefits of prophylactic L-carnitine administration in parenteral nutrition of preterm newborns.

Methods: Selected scientific articles in MEDLINE/PubMed, Scopus, The Cochrane Library, British Library EThOS and TESEO databases were assessed for this systematic review. The terms used as descriptors were «Total Parenteral Nutrition» and «Carnitine». Jadad scale was chosen to evaluate the quality of them.

Results: 18 out of the 93 references retrieved were selected for reviewing after applying the inclusion and exclusion criteria, 4 of them were discarded for being considered of low quality. Almost all studies agreed on the analytical variables measured (free carnitine and acylcarnitine, triglycerides, free fatty acids and ketone bodies). Other clinical variables such as weight gain, apnea, or length of stay at hospital were also considered.

Conclusions: The present results prove that routine supplementation in the parenteral nutrition of preterm newborns may help to increase carnitine levels, but neither a relevant improvement in the lipid profile, or an increase in weight gain, or a decrease in morbimortality or reduction of hospital stay could be demonstrated. More studies are needed in preterm infants to know whether routine supplementation of L-carnitine in neonates requiring total parenteral nutrition for a long time would provide any clinical benefit.

Resumen

Objetivo: Los recién nacidos pretérmino con nutrición parenteral total tienen tanto una reducción de la ingesta de L-carnitina como de las reservas tisulares, lo que podría suponer una peor tolerancia de los lípidos parenterales. El objetivo fue revisar la literatura científica en busca de los posibles beneficios clínicos de su administración en la nutrición parenteral.

Métodos: Revisión sistemática de los documentos recuperados en las bases de datos MEDLINE/Pubmed, Scopus, The Cochrane Library, British Library EThOS y TESEO. Los términos utilizados como descriptores fueron «Total Parenteral Nutrition» y «Carnitine». La calidad de los artículos se evaluó mediante la escala de Jadad.

Resultados: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la revisión 18 artículos de las 93 referencias recuperadas, de los cuales 4 fueron descartados al no ser considerados de alta calidad. Casi la totalidad de los estudios coincidían en las variables analíticas medidas (carnitina libre y acilcarnitina, triglicéridos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos). Además, en algunos se tenían en cuenta otras variables clínicas, como la ganancia ponderal o la apnea.

Conclusiones: La suplementación rutinaria en la nutrición parenteral de recién nacidos pretérmino sí parece mejorar los niveles plasmáticos de carnitina, pero sin llegar a demostrar una mejoría significativa en el perfil lipídico, ni aumento de la ganancia ponderal, ni disminución de la morbimortalidad o reducción de la estancia hospitalaria. Son necesarios más estudios para demostrar si la suplementación sistemática a recién nacidos pretérmino que requieren nutrición parenteral total durante más de un mes aportaría beneficios clínicos.

KEYWORDS

Carnitine/deficiency; Parenteral Nutrition; Infant; Extremely Premature.

PALABRAS CLAVE

L-carnitina; Suplementación; Nutrición parenteral; Recién nacido pretérmino; Deficiencia.



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

Carnitine (4-trimethyl-amino-3-hydroxybutyrate) is a dipeptide widely distributed in all mammal tissues, and particularly abundant in muscle tissue¹, which is synthesized in the liver, kidneys and brain from two essential aminoacids, lysine and methionine. It appears as D and L isomer, and the latter is its biologically active form found in certain foods; and even though D-isomer is not, it is able to compete with the former for binding sites, which increases the risk of L-carnitine deficiency. It acts as a shuttle for long-chain fatty acids, facilitating their entry in the mitochondrial matrix for lipid β -oxidation and the subsequent production of energy². To this aim, it binds with the activated fatty acid molecule (Acyl-CoA), generating acylcarnitine, and through a transporter enzyme of the internal mitochondrial membrane, it allows this molecule to get inside the mitochondria, where it is separated again so that the fatty acid will continue on its way and obtain adenosine triphosphate (ATP). Intracellular carnitine deficiency will deteriorate the ability to use fat as fuel. Specifically, it seems to limit lipid metabolism, leading to an increase in plasmatic triglycerides, fatty acids and ketone bodies (acetoacetic and β -hydroxybutyric acids), and therefore aminoacids would be used to satisfy the endogenous energy needs, as there would be an impact on the availability of energy non-originated in proteins, and this would affect new tissue growth formation³. There is no need in healthy children and adults for carnitine intake from food, as long as their liver, kidneys and brain are generating quantities enough to meet their daily needs. Some foods rich in this product are: red meat (particularly mutton), whey, fish, chicken, rice, bread, asparagus and avocados.

Digestive tract immaturity and frequent complications appearing during the first weeks of life will make it difficult to implement an enteral nutrition enough to meet the metabolic needs of the preterm newborn (PTNB); it will be required to adapt their energy and metabolic balance through parenteral nutrition (PN), which will often be required even for >1 month (prolonged PN: PPN). The L-carnitine reserves in a full-term newborn (FTN) are approximately 25-50% of those in adults⁴, and the reserves in PTNBs are even lower than those in FTNs⁵. Both breast milk and baby formula contain carnitine, though it is not usually added to PN solutions. For this reason, PTNBs on total parenteral nutrition (TPN) have both a reduction in carnitine intake and in tissue reserves; and given that they tend to be more demanding due to their rapid growth, it is not surprising that newborns fed with PN without supplements will reach very low carnitine levels after two weeks of life⁶.

In the past, PTNBs were usually kept on a strict diet and received calorie intakes quite below their energy requirements for a prolonged time, during some days or weeks, for fear of presenting metabolic complications derived of an early enteral nutrition or a rapid increase in macronutrients. Currently, enteral nutrition practices with more accelerated advancement are considered safe⁷, as well as an administration of parenteral nutrients earlier than in the past, and with a higher volume of lipids since the first day of life⁸. Lack of carnitine can be an etiological factor in the limited ability of preterm newborns to use parenteral lipids. *In vitro* studies have suggested that fatty acid oxidation will be irregular when levels of tissue carnitine are below 10% of their normal level⁹. The objective of this study was to review literature in search of the potential benefits of the prophylactic administration of L-carnitine in the PN of PTNBs, such as a potential improvement in lipid profile, increase in weight gain, reduction in morbimortality, reduction in hospital stay, or development of apnea of prematurity.

Methods

A descriptive study and critical analysis of the articles retrieved, through a systematic technique, from the following databases: MEDLINE/ Pubmed, Scopus, The Cochrane Library, British Library ETHOS and TESEO (Doctoral Thesis Database of the Ministry of Education, Culture and Sport). It was decided to select for analysis those articles that met the following inclusion criteria: original documents, adequate to the search objectives (relationship between serum L-carnitine levels and an improvement in clinical parameters, such as a significant progress in the lipid profile, an increase in weight gain, or a reduction in hospital stay, among others), published in any country, by any institution or

individual researcher, and in English or Spanish. The Medical Subject Headings (MeSH) developed by the U.S. National Library of Medicine was used to define the search terms. «Total Parenteral Nutrition» and «Carnitine» were considered adequate as descriptors (MeSH). The final search equation was developed through the use of boolean connectors for their use in the MEDLINE/Pubmed database, as follows: ("Parenteral Nutrition, Total"[Mesh] OR "Parenteral Nutrition Solutions"[Mesh]) AND "Carnitine"[Mesh] (English [lang] OR Spanish [lang]).

The same strategy was subsequently adapted to the characteristics of the remaining databases previously mentioned. The search was conducted from the first date available and until December, 2017. Besides, the bibliographic list of the articles selected was reviewed, in order to identify any studies undetected during the database review. Those articles with a study population other than PTNBs were excluded, as well as any articles that were not original (exclusion criteria).

Article selection was conducted independently by two of the authors of this present review. Any discrepancies detected were solved through discussion, and in case that consensus was not reached, a third evaluator was asked to participate. The methodological quality of the studies was analyzed through the Jadad Scale or Oxford Quality Scoring System, a critical reading tool with 5 questions associated with clinical trial analysis, which classifies the study as of low quality if its score is below 3, and considers rigorous a randomized clinical trial with a score of 5¹⁰.

Results

The strategy for search in different databases reported 93 references in total. After the first duplicity review, 52 studies were obtained; and after applying the inclusion and exclusion criteria (figure 1), 30 of these were rejected because they did not adjust to the topic of our review, 3 of them were reviews, comments, or other document types, and therefore did not meet the inclusion criteria, and another 2 because the study population were not PTNBs (exclusion criteria). When evaluating the quality of the 18 articles^{2, 6, 11-26} selected through the Jadad Scale, their scores ranged between 2 and 5, with a median score of 5 (Table 1). Those articles with a score <3 were rejected, and therefore 14 articles were left for our review^{2, 6, 11-22}, as shown in Figure 1. These articles had been published by international institutions and were written in English.

All relevant data from each article were summarized in one table (Table 2); specifically, these were coded according to the first author of the bibliographic reference and year of publication, population who received carnitine, variables measured, both clinical and analytical, primary endpoint, dosing and time during which the supplement was administered, as well as the final conclusion of the study.

The study population in different articles was very heterogeneous, though they were all PTNBs. Almost all studies coincided in the analytical variables measured (free carnitine and acylcarnitine, triglycerides, free fatty acids and ketonic bodies). Besides, some studies such as those by Whitfield *et al.*¹⁹ and Pande *et al.*²⁰, took into account other clinical variables, such as weight gain or apnea. In the majority of the studies, carnitine was added to the PN solution as long as there was tolerability to enteral administration, and at this time supplementation became oral. Only some studies had no supplements administered, such as the one by Meyburg *et al.*⁶, where only plasma levels were measured in order to compare them with those in FTNs. Supplement administration was conducted for a short term (<4 weeks), except in the study by Crill *et al.*²¹, with an 8-week duration.

Discussion

L-carnitine facilitates the entry of long-chain fatty acids into the mitochondrial matrix for their oxidation and subsequent energy generation; therefore, its lack could limit the lipid metabolism and increase triglycerides, fatty acids and ketonic bodies in plasma. Likewise, there could be a reduction in weight gain, by an increase in protein metabolism for energy generation, mostly in PTNBs, with L-carnitine levels well below usual levels, due to a lower tissue reserve and a difficult nutrient intake. However, the evidence available is still controversial in terms of the clinical relevance of low tissue levels and therefore, regarding the need for prophylactic supplementation.

Table 1. Evaluation of methodological quality and risk of bias with the Jadad Scale

Study	Q1*	Q2*	Q3*	Q4**	Q5**	Total
Penn <i>et al.</i> , 1980 ¹¹	1	1	1	1	1	5
Schmidt-Sommerfeld <i>et al.</i> , 1983 ²³	1	0	1	1	-1	2
Coran <i>et al.</i> , 1985 ¹²	1	1	1	1	1	5
Larsson <i>et al.</i> , 1990 ¹³	1	1	1	1	1	5
Helms <i>et al.</i> , 1990 ¹⁴	1	1	1	1	1	5
Sulkers <i>et al.</i> , 1990 ¹⁵	1	1	1	1	1	5
Bonner <i>et al.</i> , 1995 ¹⁶	1	1	1	1	1	5
Shortland <i>et al.</i> , 1998 ¹⁷	1	1	1	1	1	5
Meyburg <i>et al.</i> , 2002 ⁶	1	1	1	1	1	5
O'Donnell <i>et al.</i> , 2002 ¹⁸	1	1	1	1	1	5
Whitfield <i>et al.</i> , 2003 ¹⁹	1	1	1	1	1	5
Honzík, 2005 ²⁴	1	0	1	1	-1	2
Pande <i>et al.</i> , 2005 ²⁰	1	1	1	1	1	5
Crill <i>et al.</i> , 2006 ²¹	1	1	1	1	1	5
Seong <i>et al.</i> , 2010 ²	1	1	1	1	1	5
Winther <i>et al.</i> , 2014 ²⁵	1	0	1	1	-1	2
Ozturk <i>et al.</i> , 2016 ²⁶	1	0	1	1	-1	2
Clark <i>et al.</i> , 2017 ²²	1	1	1	1	1	5

Score=*0: no; 1: yes; **1: no; 1: yes; Q1-Q3: regarding the manner of patient randomization; Q2-Q5: regarding the use of double blinding; Q3: regarding the loss of individuals during the study. If the score is <3, the clinical trial is considered to have low quality.

The first studies on serum L-carnitine levels on PTNBs are dated in the 80s; their conclusion was that those who did not receive supplements presented major deficiencies¹¹⁻¹². Subsequent experimental studies, such as the one conducted by Larsson *et al.*¹³, demonstrated a higher tolerability to parenteral lipids in patients who received L-carnitine, with a po-

sitive effect on fatty acid metabolism. However, no data were collected regarding variables with higher clinical relevance, such as weight gain. In many Neonatal Intensive Care Units, prophylactic L-carnitine administration was initiated routinely as a supplement in the PN of PTNBs, based on these publications.

After this trend, the studies conducted in the 90s already started to include not only biochemical but also clinical variables among those measured, such as weight gain or hospital stay. Helms *et al.*¹⁴ and Sulkers *et al.*¹⁵ observed some limited weight gain in their studies, though their patient samples were not very large. Afterwards, and with a larger sample size, Shortland *et al.*¹⁷ concluded in 1998 that adding carnitine to PN did not improve PTNB growth. It was only in 2005 when Pande *et al.*²⁰ designed a specific study with the sole objective to demonstrate weight increase in this type of patients who received prolonged supplement administration (until Gestation Week 36 or hospital discharge) of L-carnitine; their results did not show statistically significant differences in the primary efficacy variable, weight gain: the mean weight increase in the arm receiving the supplement was 18.9±4.7 grams/day vs. 18.5±4.6 grams/day in the control arm (p>0.05); there were no statistically significant differences found in the rest of secondary variables measured in both groups.

In accordance with this, it is worth highlighting the study conducted by Clark *et al.*²², including 995 very-low-weight newborns (VLWNBs), which demonstrated that adding L-carnitine to the PN solution generated an increase in plasma levels without any improvement in the lipid profile (measured as free carnitine, acylcarnitine and free fatty acids), weight gain during the first 28 days of life, or specific mortality or morbidity. During the PN stage, free carnitine levels were consistently higher in those babies who received the supplement, and the recovery in plasma levels occurred faster in those babies with higher gestational age; this was probably associated with an early initiation of enteral nutrition, supplemented with carnitine. Despite these results, carnitine supplementation did not alter the metabolism of long-chain fatty acids. This study also collected the hospital stay variable, like Whitfield *et al.*¹⁹ had already done in 2003; both reached the conclusion that L-carnitine supplementation does not translate into hospital stay reduction.

The study by Clark *et al.*²² was designed with preterm babies who did not require nutritional supplements administered parenterally for >28 days, so that plasma carnitine levels were normalized as the transition from parenteral to enteral nutrition took place (days 7-28), supplemented with L-carnitine. However, in usual clinical practice we find VLWNBs who need prolonged PN, for >1 month. Further studies would be required to demonstrate if this patient population would benefit of a routine L-carnitine supplementation in their PN solution, as their plasma levels are highly lower than usual due to a lower tissue reserve and the im-

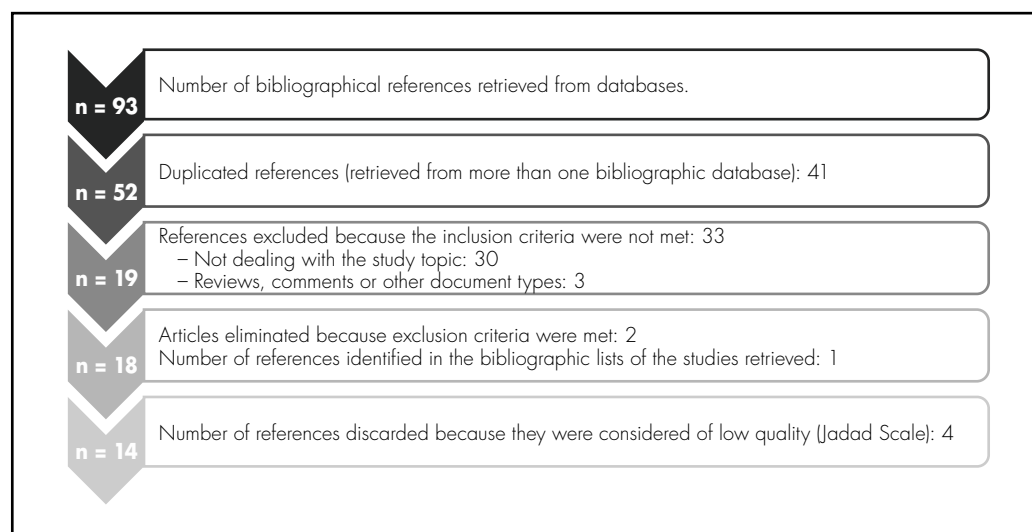


Figure 1. Flow diagram for article selection.

Table 2. Characteristics of the studies evaluated about L-carnitine supplementation in PTNBs

Article	Study population	Variables measured	Primary endpoint	Dosing/Duration	Conclusion
Penn <i>et al.</i> , 1980 ¹¹	20 PTNBs	Plasma carnitine, urinary excretion	To determine if PTNBs that cannot receive oral nutrition present risk to develop carnitine deficiency	Non-supplemented PN	PTNBs are not able to generate enough carnitine to cover their daily needs
Coran <i>et al.</i> , 1985 ¹²	12 PTNBs	Plasma carnitine, TG, Free FAs, KBs	To determine the importance of carnitine supplementation in NBs receiving TPN with high lipid contents	70 µmol/kg/day (enteral administration/non-supplemented PN) 7 days Control: placebo	Serum carnitine levels were significantly high in the supplemented arm, though no differences were observed in serum TG and free FAs in both arms
Larsson <i>et al.</i> , 1990 ¹³	12 PTNBs with 27-32 GWs	Total carnitine, free carnitine, acylcarnitine, TG, Free FAs, β-HB, lactate	To study the effect of carnitine supplementation in the metabolism of lipids and glucose of PTNBs receiving PN	10 mg/kg/day until reaching 75% of enteral nutrition. Control: placebo	Carnitine supplementation seemed to improve FA oxidation, though the effect observed in the study was temporary
Helms <i>et al.</i> , 1990 ¹⁴	43 PTNBs with 31 GWs	Weight gain, plasma carnitine, nitrogen balance, TG, Free FAs, KBs	To determine if supplementation with IV carnitine improves the nutritional parameters of NBs receiving TPN	50 µmol/kg/day during 7 days, followed by 100 µmol/kg/day the next 7 days. Control: non-supplemented	Carnitine supplementation is associated with a limited weight gain and a better use of diet lipids to generate energy
Sulkers <i>et al.</i> , 1990 ¹⁵	24 PTNBs with 32 ± 2 GWs	Total carnitine, free carnitine, acylcarnitine, indirect calorimetry, weight gain	To evaluate the effect of carnitine supplementation in lipid oxidation and growth	48 mg/kg/day 4 days Control: non-supplemented	Supplementation at this dose does not seem advisable due to the increase in metabolic rate, the increase in nitrogen excretion, and the low weight gain
Bonner <i>et al.</i> , 1995 ¹⁶	43 VLWNBs < 1.5 kg	Total carnitine in plasma and red blood cells, free carnitine, acylcarnitine, TG, β-HB	To evaluate the effect on lipid metabolism of VLWNBs who receive IV carnitine	50 µmol/kg/day Until the NB tolerates >50% of calories through enteral diet. Control: non-supplemented	VLWNBs who require PPN (> 2 weeks) will develop nutritional deficiency of carnitine with ketogenesis deterioration, which seems to improve with its supplementation
Shortland <i>et al.</i> , 1998 ¹⁷	83 PTNBs with 28-34 GWs	Weight gain, free carnitine, acylcarnitine, hypoglycemia	To evaluate the effect of carnitine supplementation on growth and incidence of hypoglycemia	25 mg/kg/day Until reaching the 40 CW. Control: placebo	Carnitine addition did not improve growth or protected against hypoglycemic episodes
Meyburg <i>et al.</i> , 2002 ⁶	120 NBs with 22-41 GWs	Free carnitine, acylcarnitine	To measure levels in NBs to test the need to determine normal individual ranges	Non-supplemented PN 28 days	A 50% fall in levels must be considered normal in PTNBs at 14 days of life
O'Donnell <i>et al.</i> , 2002 ¹⁸	44 PTNBs < 1.5 kg	Total plasma carnitine, apnea	To evaluate the role of carnitine on the idiopathic apnea in PTNBs	30 mg/kg/day Until reaching the 34 CW Control: placebo	Carnitine supplementation does not reduce apnea or dependence of mechanical ventilation
Whitfield <i>et al.</i> , 2003 ¹⁹	80 PTNBs < 1.5 kg	Total plasma carnitine growth parameters, apnea	To examine the effect of carnitine supplementation on growth, apnea, and hospital stay duration	15 mg/kg/day Until reaching the 36 CW Control: placebo	Routine supplementation has not demonstrated positive effects on growth, apnea or the duration of hospital stay
Pande <i>et al.</i> , 2005 ²⁰	63 PTNBs with < 29 GWs	Weight gain, hospital stay	To confirm if carnitine administration will improve weight gain and reduce hospital stay	50 µmol/kg/day Until enteral diet tolerability Control: placebo	Supplementation causes weight gain at long-term in PTNBs

Table 2 (cont.). Characteristics of the studies evaluated about L-carnitine supplementation in PTNBs

Article	Study population	Variables measured	Primary endpoint	Dosing/Duration	Conclusion
Crill <i>et al.</i> , 2006 ²¹	29 PTNBs with 27 ± 2 GWs	Total carnitine in plasma and red blood cells	To evaluate the effect of long-term supplementation on total carnitine levels in PTNBs.	20 mg/kg/day 8 weeks Control: placebo	Supplementation causes an increase in plasma and erythrocyte concentrations, which improves growth and respiratory impairment.
Seong <i>et al.</i> , 2010 ²	25 LWNBs < 2.5 kg	Free serum carnitine, TG, S-MCFAs, LCFAs, TC, HDL-c, β-HB	To measure the effect of carnitine supplementation on growth and lipid profile.	110 mg/kg/day, with parenteral administration 9 days Control: non-supplemented	Supplementation in LWNBs improves the lipid profile and carnitine serum levels, but without any effect on growth.
Clark <i>et al.</i> , 2017 ²²	995 PTNBs with 23-31 GWs	Free carnitine, acylcarnitine	To describe the influence of carnitine supplementation in the metabolic profiles of PTNBs.	42 days (initially parenteral administration until enteral diet tolerated) Control: non-supplemented	Supplementation is associated with high plasma levels without any improvement in lipid profile or earlier hospital discharge.

β-HB: β-hydroxybutyrate; CWs: corrected weeks; FAs: fatty acids; FTN: full-term newborn; GW: gestation weeks; IV: intravenous; KBs: ketonic bodies; LCFAs: long chain fatty acids; LWNB: low-weight newborn; NB: newborn; PN: parenteral nutrition; PPN: prolonged parenteral nutrition; PTNB: preterm new born; RDS: respiratory distress syndrome; S-MCFAs: short-medium chain fatty acids; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; TPN: total parenteral nutrition; VLWNB: very-low-weight newborn.

possibility to make a transition to enteral nutrition due to their digestive immaturity.

It is worth highlighting that O'Donnell *et al.*¹⁸ in 2002, and Whitfield *et al.*¹⁹ in 2003 included in their study designs some parameters associated with idiopathic apnea in PTNBs. Apnea of prematurity can be due to an alteration in the brain center which controls breathing, in the so called central apnea, or to a mechanical process, in obstructive apnea, where breathing is stopped due to a blockage in respiratory airways. Problems in other organs can also affect the respiratory control center. Apnea of prematurity is likely to have no other identifiable cause but the immaturity of the central nervous system. The potential improvement to this condition caused by carnitine can be explained by the fact that its lack causes a reduction in energy generation at muscle level. In both studies, no positive effects were observed with its supplementation in the PN solution. Subsequently, in 2006 Crill *et al.*²¹ published their results, and reached the conclusion that supplementation in preterm children could improve periodical breathing in this patient group, but without any statistically significant differences between patient arms in terms of the need for mechanical ventilation and duration, and incidence of bronchopulmonary dysplasia. In the study by Ozturk *et al.*²⁶, there was a lower incidence of bronchopulmonary incidence in the arm treated with carnitine, though there was no statistical significance. The reason for this discrepancy could lie in the different dose of carnitine used in each study: 20 mg/kg/d in the first and 30 mg/kg/d in the second. The study designs were also different, because Ozturk *et al.*²⁶ intended to demonstrate the clinical benefit of carnitine supplementation in preterm babies with Respiratory Distress Syndrome (RDS). Many studies have associated the presence of low plasma carnitine levels in PTNBs with RDS²⁷. Treatment with carnitine for preterm children with RDS can reduce the duration of mechanic ventilation, the use of pulmonary surfactant and the development of bronchopulmonary dysplasia²⁶.

Although there is a high risk of carnitine deficiency, there are no standards for the administration of supplements in PTNBs receiving TPN. Practically all studies seem to confirm that the deficiency of carnitine in plasma levels at short term is not associated with clinically relevant symptoms in those patients presenting it: neither lower weight gain nor hypertriglyceridemia or shorter hospital stay. Therefore, there is no recommendation for the

prophylactic supplementation of L-carnitine in PN, also because this is not free from risks. Sulkers *et al.*¹⁵ observed an increase in the metabolic rate and nitrogen excretion; however, it is true that they were using a dose (48 mg/kg/day) far above those currently recommended (10-20 mg/kg/day). Clark *et al.*²⁸ have recently published the outcomes of their study, conducted with the objective of assessment of the knowledge, beliefs, and clinical practice regarding carnitine deficiency and supplement administration among neonatologists, through an on-line survey. In total, 492 professionals participated in this survey, and only 5% determined this deficiency in preterm babies through lab tests; 40% of them administered L-carnitine supplements routinely, though 60% believed that its deficiency could have severe consequences. These outcomes showed the lack of consensus among healthcare professionals about the potential benefit of supplementation, as well as about the potential risks for PTNBs caused by its deficiency.

The limitations of this review lie in the different designs of different studies, as well as in the carnitine doses used (a range of 8 to 48 mg/kg/day), or duration of the supplementation. It would be convenient to conduct studies that are more homogeneous in terms of design, as well as to analyze the need for supplementation in those newborns requiring long-term PN.

In conclusion, and according to the bibliographic review available, almost all authors demonstrate that routine L-carnitine supplementation in the PN of PTNBs can improve plasma levels, but not reaching a significant improvement in lipid profile; and what is most important, without any increase in weight gain, reduction in morbidity and mortality, or reduction in hospital stay. Further studies will be required to demonstrate whether the systematic L-carnitine supplementation in PTNBs who require TPN over one month would offer any benefit with clinical relevance to such vulnerable patients.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Bibliography

1. Gil A. Tratado de nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
2. Seong SH, Cho SC, Park Y, Cha YS. L-carnitine supplemented parenteral nutrition improves fat metabolism but fails to support compensatory growth in premature Korean infants. *Nutr Res*. 2010;30(4):233-39. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.04.004
3. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD000950.
4. Shenai JP, Borum PR. Tissue carnitine reserves of newborn infants. *Pediatr Res*. 1984;18(7):679-81. DOI: 10.1203/00006450-198407000-0002
5. Penn D, Ludwigs B, Schmidt-Sommerfeld E, Pascu F. Effect of nutrition on tissue carnitine concentrations in infants of different gestational ages. *Biol Neonate*. 1985;47(3):130-5. DOI: 10.1159/000242103
6. Meyburg J, Schulze A, Kohlmüller D, Pöschl J, Linderkamp O, Hoffmann GF, *et al*. Acylcarnitine profiles of preterm infants over the first four weeks of life. *Pediatr Res*. 2002;52(5):720-3. DOI: 10.1203/00006450-200211000-0001
7. Morgan J, Young L, McGuire W. Incremento lento de los volúmenes de alimentación enteral para prevenir la enterocolitis necrosante en recién nacidos de muy bajo peso al nacer [Revisión Cochrane traducida]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD001241.
8. Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, Crowe L, Palmer NT. Introduction of intravenous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. *J Pediatr*. 1991;119(4):615-23.
9. Long CS, Haller RG, Foster DW, McGarry JD. Kinetics of carnitine dependent fatty acid oxidation: implications for human carnitine deficiency. *Neurology*. 1982;32(6):663-6.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
11. Penn D, Schmidt-Sommerfeld E, Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition. *Early Hum Dev*. 1980;4(1):23-4.
12. Coran AG, Drongowski RA, Baker PJ. The metabolic effects of oral L-carnitine administration in infants receiving total parenteral nutrition with fat. *J Pediatr Surg*. 1985;20(6):758-64.
13. Larsson LE, Olegard R, Ljung L, Niklasson A, Rubensson A, Gederblad G. Parenteral nutrition in preterm neonates with and without carnitine supplementation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;34(6):501-5.
14. Helms RA, Mauer EC, Hay WW, Christensen ML, Storm MC. Effect of intravenous L-carnitine on growth parameters and fat metabolism during parenteral nutrition in neonates. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14(5):448-53. DOI: 10.1177/0148607190014005448
15. Sulkers EJ, Lafeber HN, Degenhart HJ, Przyrembel H, Schlötzer E, Sauer PJJ. Effects of high carnitine supplementation on substrate utilization in low-birth-weight infants receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(5):889-94.
16. Bonner CM, DeBrie KL, Hug G, Landrigan E, Taylor BJ. Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates. *J Pediatr*. 1995;126(2):287-92.
17. Shortland GJ, Walter JH, Stroud C, Fleming PJ, Speidel BD, Marlow N. Randomised controlled trial of L-carnitine as a nutritional supplement in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(3):F185-8.
18. O'Donnell J, Finer NN, Rich W, Barshop BA, Barrington KJ. Role of L-carnitine in apnea of prematurity; a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2002;109(4):622-6.
19. Whitfield J, Smith T, Sollohub H, Sweetman L, Roe CR. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;111(3):477-82.
20. Pande S, Brion LP, Campbell DE, Gayle Y, Esteban-Cruciani NV. Lack of effect of L-carnitine supplementation on weight gain in very preterm infants. *J Perinatol*. 2005;25(7):470-7. DOI: 10.1038/sj.jp.7211334
21. Crill CM, Storm MC, Christensen ML, Hankins CT, Jenkins MB, Helms RA. Carnitine supplementation in premature neonates: effect on plasma and red blood cell total carnitine concentrations, nutrition parameters and morbidity. *Clin Nutr*. 2006;25(6):886-96. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.05.002
22. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Impact of L-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants. *J Perinatol*. 2017;37(5):566-71. DOI: 10.1038/jp.2016.253
23. Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition: effect of L-carnitine supplementation. *J Pediatr*. 1983;102(6):931-5.
24. Honzík T, Chrástina P, Hansíková H, Böhm M, Martincová O, Plavka R, *et al*. Carnitine concentrations in term and preterm newborns at birth and during the first days of life. *Prague Med Rep*. 2005;106(3):297-306.
25. Winther B, Jackson D, Mulroy C, MacKay M. Evaluation of serum carnitine levels for pediatric patients receiving carnitine-free and carnitine-supplemented parenteral nutrition. *Hosp Pharm*. 2014;49(6):549-53. DOI: 10.1310/hpj4906-549
26. Ozturk MA, Kardas Z, Kardas F, Gunes T, Kurtoglu S. Effects of L-carnitine supplementation on respiratory distress syndrome development and prognosis in premature infants: a single blind randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 2016;11(3):1123-7. DOI: 10.3892/etm.2015.2964
27. Korkmaz A, Tekinalp G, Coskun T, Yigit S, Yurdakok M. Plasma carnitine levels in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 2005;47(1):49-52. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2005.01998.x
28. Clark MA, Stein REK, Silver EJ, Khalid S, Fuloria M, Esteban-Cruciani NV. Carnitine deficiency in preterm infants: A national survey of knowledge and practices. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):381-6. DOI: 10.3233/NPM-16146

Cómo citar este artículo:

Meneu R. La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la "medicamentación". Farm Hosp. 2018;42(4):174-179.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la "medicamentación"

Life medicalization and the recent appearance of "pharmaceuticalization"

Ricard Meneu

Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, España.

Autor para correspondencia

Ricard Meneu
San Vicente 112-3º. Valencia 46007

Correo electrónico:
ricard.meneu@gmail.com

Recibido el 28 de abril de 2018;
aceptado el 28 de mayo de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11064

Resumen

La medicalización es una preocupación a la que prestamos atención intermitentemente desde hace medio siglo, pero cada vez resulta más difícil apartar la mirada de sus múltiples y ubicuas manifestaciones. Los análisis y estudios sobre este fenómeno son cada vez más abundantes y adoptan perspectivas más variadas, no solo desde la literatura de matriz sanitaria sino también con importantes contribuciones de las ciencias sociales como la antropología o la sociología.

A partir de trabajos previos se aporta una revisión actualizada sobre la medicalización de la vida en el entorno europeo, con especial énfasis en aquellas situaciones en las que un medicamento es el principal vehículo de la medicalización. Ese énfasis obliga a explorar atentamente el concepto de "medicamentación" surgido en la década pasada, y al que se pretenden acoger muchas de las investigaciones de esas características.

El carácter desconcentrado de las decisiones sobre diagnóstico y tratamiento exige para la extensión de la medicalización la anuencia de los sanitarios sobre los beneficios de las intervenciones terapéuticas. Aun así, en el proceso de medicalización las interacciones y sinergias son múltiples entre los incentivos e intereses económicos, los sesgos en la producción del conocimiento, la formación de los profesionales, su necesidad de lidiar con las expectativas de los pacientes, progresivamente alejadas de las capacidades de resolución de aquellos, y los mecanismos de conformación de dichas expectativas. Una mejor comprensión de los dispositivos que propician la medicalización –la estrategia sin un estrategia que se hace visible a través de su resultado acumulativo, pero es vista con menos claridad por los diversos agentes, a veces contradictorios, que trabajan a través de él– resulta imprescindible para limitar sus extensiones más indeseables.

Abstract

Medicalization is a concern to which we have been paying attention intermittently for the past half century. However, it is increasingly difficult to look away from its multiple and ubiquitous manifestations, and therefore there is an increasingly higher number of analysis and studies about them, from the most varied perspectives, not only by healthcare literature, but also with the great contribution by social sciences such as Anthropology or Sociology.

Based on previous publications, this article offers an updated review on life medicalization in the European setting, highlighting particularly those situations where a medication is the main vehicle for medicalization. This demands a careful exploration of the "pharmaceuticalization" concept, which appeared in the past decade, and which many of the research projects with these characteristics intend to embrace.

The decentralized nature of the decisions on diagnosis and treatment requires an agreement of healthcare professionals on the presumed benefits of certain therapeutic interventions as key factor to the expansion of medicalization. Even so, there are multiple interactions and synergies between incentives and economic interests in the medicalization process, as well as bias in the generation of knowledge, the training for professionals, their need to cope with patient expectations, progressively overcoming their resolution capacities, and the mechanisms for structuring said expectations. A better understanding of the dispositifs that promote medicalization (the strategy without a strategist that becomes visible through its cumulative outcome, but is less clearly seen by the different agents, sometimes contradictory, working through it) is essential in order to limit its most undesirable expansions.

PALABRAS CLAVE

Medicalización; Medicamentación; Sobreutilización; Sobrediagnóstico; Sobretratamiento; Agentes; Motores.

KEYWORDS

Medicalization; Pharmaceuticalization; Overutilization; Overdiagnosis; Overtreatment; Agents; Drivers.



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

La medicalización es una preocupación a la que prestamos atención intermitentemente desde hace medio siglo. Sin embargo cada vez resulta más difícil apartar la mirada de sus múltiples y ubicuas manifestaciones, por lo que los análisis y estudios sobre estos fenómenos son cada vez más abundantes. Basta comprobar que en PubMed se registran más de 1.500 artículos que incluyen el concepto en su título o resumen (de ellos casi 500 en el título), el 70% de los cuales se han publicado en este siglo. Y esto solo recoge la literatura de matriz sanitaria, omitiendo la abundante contribución de ciencias sociales como la antropología o la sociología, pues Google Scholar aporta millares de referencias.

Partiendo de una publicación anterior¹, este artículo pretende aportar una revisión actualizada sobre la medicalización de la vida en el entorno europeo, con especial énfasis en aquellas situaciones en las que un medicamento es el principal vehículo de la medicalización. Ese énfasis obliga a explorar atentamente el concepto de "medicamentización" surgido en la década pasada, y al que se pretenden acoger muchas de las investigaciones de esas características.

La medicalización. Algo de perspectiva histórica

En un trabajo anterior, reiteradamente citado, ya abordamos la evolución de la creciente medicalización de la vida, sin que los quince años transcurridos desde su publicación hayan supuesto mayores cambios cualitativos, si no meramente cuantitativos. Hace medio siglo que la crítica de la medicalización hizo su aparición en los debates sanitarios, gozando de un breve momento de confusa centralidad. Aunque algunos de los elementos de esta crítica gozaban de una larga tradición, confluían en ella visiones muy distintas e interpretaciones divergentes.

En el imaginario colectivo la crítica de la medicalización está indisolublemente ligada al nombre de Ivan Illich y la publicación de su obra *Némesis Médica*², pese a que este trabajo no escogía la medicina como tema, sino como ejemplo. *Némesis Médica* comenzaba afirmando: "*La medicina institucionalizada amenaza la salud*". Lo que era radical en 1974 es, en algún sentido, convencional hoy. En uno de sus últimos textos Illich afirmaba que veinticinco años después habría comenzado escribiendo "*En los países desarrollados la obsesión por una salud perfecta se ha convertido en el factor patógeno predominante*"³. Un claro signo del desplazamiento operado sobre el motor de la medicalización.

En nuestro trabajo previo citado¹ se proponía una panorámica no exhaustiva de los factores que contribuyen al creciente fenómeno de la medicalización, lo que exigía empezar a mirar hacia los proveedores sanitarios, tanto los profesionales como las empresas médico-farmacéuticas, sin dejar de lado el importante papel desempeñado por la industria de la comunicación. Aun así se reconocía que todo análisis será incompleto si no contempla las tendencias apreciadas en la propia población y las respuestas aportadas por los responsables de la política y la gestión sanitaria. Actualmente entre los principales factores en la evolución de la medicalización se suelen citar la obsesión por el bienestar, los intereses de la industria farmacéutica, la saturación estadística y de investigación, los medios de comunicación, la accesibilidad propiciada por internet y, en contextos profesionales, los litigios, o más bien el temor a estos⁴.

Una competente historia actualizada de los estudios sobre medicalización y sus diversas perspectivas puede encontrarse en un reciente trabajo de Joan Busfield⁵, que originó una clarificadora polémica con algunos parlantes de la "medicamentización". Y es que en la última década hemos visto surgir enfoques que pretenden superar o extender el paradigma de la medicalización, siendo de particular interés la "medicamentización"⁶ la "biomedicalización"⁷ y la "genetización"⁸. Dado que buena parte de las diferencias entre estos enfoques se manifiestan en sus definiciones, conviene repasar previamente las empleadas en el entorno de las ciencias de la salud antes de explorar las conceptualizaciones surgidas de las ciencias sociales.

A principios de este siglo en los diccionarios de salud pública se define la medicalización como "*la forma en que el ámbito de la medicina moderna se ha expandido en los años recientes y ahora abarca muchos problemas que antes no estaban considerados como entidades médicas*"⁹. La amplificación de los territorios de la medicalización puede explicar que la última edición del diccionario editado por la International Epidemiolo-

gical Association¹⁰ adopte una definición múltiple: "*El proceso por el cual condiciones, procesos o estados emocionales que tradicionalmente se consideraban no médicos se redefinen y se tratan como problemas médicos. El proceso de identificación y etiquetado de una condición personal o social como un problema médico sujeto a intervención médica. La expansión de la influencia y la autoridad de las profesiones y las industrias de la salud en el ámbito de la existencia cotidiana*".

Pero ninguna definición captura la totalidad de su campo semántico. La literatura sobre medicalización sigue viniendo mayoritariamente de las ciencias sociales, mientras los trabajos de filiación sanitaria suelen merodear la cuestión abordando conceptos relacionados, pero no idénticos, como la sobreutilización de prestaciones sanitarias, el sobrediagnóstico^{11,12} y el sobretratamiento¹³. Los conceptos de sobrediagnóstico y medicalización están relacionados, pero no son lo mismo y mantienen una relación ambivalente, pues la medicalización se deriva en parte del sobrediagnóstico en las consultas médicas¹⁴. Tanto la medicalización como el sobrediagnóstico hacen que más personas estén enfermas, es decir, se clasifiquen más como tales y con ello que más personas se sientan enfermas. Ambos conceptos juegan un papel crucial en la crítica de la medicina moderna, así como plantean reacciones morales similares, ya que se consideran innecesarios, inútiles o hasta dañinos¹². También comparten que ni la medicalización ni el sobrediagnóstico son fáciles de operacionalizar. La medicalización es un término cualitativo que en un sentido amplio no es medible, pero aunque el sobrediagnóstico es a priori cuantificable y mesurable, las dificultades prácticas cuestionan esta noción, ya que solo se puede estimar o medir indirectamente, y no existen consensos sobre su adecuada medición.

Como señala Peter Conrad, uno de los pioneros de la sociología de la salud, la medicalización se produce principalmente alrededor de la desviación y los "eventos de la vida normal", incluyendo a una amplia franja de nuestra sociedad y abarcando amplias áreas de la vida humana¹⁵. Entre otras categorías, la medicalización de la desviación incluye ya, más allá del alcoholismo, los trastornos mentales o las adicciones a drogas ilegales, los trastornos alimentarios, la diferencia sexual y de género, la disfunción sexual, las dificultades de aprendizaje o el abuso infantil y sexual. También ha generado numerosas categorías nuevas, desde el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH o ADHD por *Attention deficit hyperactivity disorder*) hasta el síndrome premenstrual, el trastorno por estrés posttraumático o el síndrome de fatiga crónica. Así, comportamientos que alguna vez se definieron como inmorales, pecaminosos o criminales han recibido un significado médico que los ha trasladado al ámbito de la enfermedad. Pero también un número creciente de procesos comunes de la vida se ha medicalizado, incluyéndose aquí la ansiedad y distintos estados de ánimo, la menstruación, el control de la natalidad, la infertilidad, el parto, la menopausia, el envejecimiento y la muerte.

Todo este crecimiento no es simplemente el resultado de la colonización médica o la manifestación de un lógico interés empresarial por maximizar su clientela. Paralelamente la tolerancia del público a los síntomas leves ha disminuido, lo que ha estimulado una "medicalización progresiva de la angustia física en la que los estados corporales incómodos y los síntomas aislados se reclasifican como enfermedades"¹⁶. En este desarrollo diversos movimientos sociales, las organizaciones de pacientes y los pacientes individuales también han actuado como defensores importantes de la medicalización¹⁷. En los últimos años entidades corporativas, como la industria farmacéutica o la tecnosanitaria, y los pacientes potenciales como consumidores han comenzado a desempeñar funciones cada vez más relevantes en la medicalización.

Este cambio en la concepción de la salud ha culminado en la redefinición como estados de enfermedad de muchas condiciones antes consideradas fenómenos sociales o estados psicológicos. Las diferentes lecturas de las teorías de Foucault sobre el conocimiento¹⁸ y el poder¹⁹ han puesto el acento en demostrar la compleja relación entre la reclamación biomédica sobre el carácter "verdadero" y "neutral" del conocimiento sobre el cuerpo y los procedimientos de poder y prácticas discursivas que orientan su aplicación. El modo en que se percibe el cuerpo y sus procesos no tiene mucho que ver con una pretendida realidad objetiva. Una vez se asume que la enfermedad es más propiamente una construcción social que una discutible "realidad" física resulta sencillo entender cómo problemas tan diversos como timidez, andropausia, síndrome de fatiga

crónica, fracaso laboral, falta de atención, discordia marital, fibromialgia o trastorno por atracción se han convertido en trastornos médicos con todas sus implicaciones.

La medicalización como concepto ha pasado de ser fundamentalmente una noción sociológica a ser utilizada por una amplia gama de disciplinas académicas. Pueden leerse estudios de medicalización de historiadores, antropólogos, médicos, bioéticos, economistas, académicos literarios, investigadores de la comunicación, académicos feministas y muchos otros. El concepto tiene peso analítico en una amplia gama de disciplinas²⁰. De la extensa panoplia de estudios sobre medicalización, sin duda los de mayor interés para los lectores de Farmacia Hospitalaria son los referidos a la utilización de medicamentos y sus condiciones de circulación. Los ejemplos en este campo son abundantes, destacando la literatura sobre el tardío y explosivo uso de productos como el Ritalin® (metilfenidato) para el tratamiento del ADHD, la medicación asociada a procesos como la enfermedad de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo leve (DCL), la artritis, el trastorno bipolar, la depresión, la disfunción eréctil y la eyaculación precoz, el desvelo, la psicosis o la esquizofrenia. Recientemente un afamado trabajo de Courtney Davies²¹ ha supuesto una valiosa contribución al intentar medir y evaluar la naturaleza y el alcance del tratamiento farmacológico excesivo de pacientes con cáncer metastásico sólido avanzado.

Esta amplitud y complejidad puede contribuir a explicar la reciente tendencia a desgajar una nueva etiqueta –un nuevo “discurso sabio”– del marco de la medicalización: la medicamentación.

La reciente emergencia de la “medicamentación”

Hasta la pasada década se había prestado una limitada atención sociológica a los productos farmacéuticos²². Los trabajos pioneros, minoritarios en el campo de la medicalización, se centraron en algunos tipos de medicamentos, como tranquilizantes menores^{23,24} o en fármacos específicos como Opren® (benoxaprofen) o Halcion® (triazolam)^{25,26}. Generalmente el marco de análisis de estos estudios estaba vinculado a cuestiones como la medicalización y el control social²⁷.

Las cosas cambiaron con el nuevo milenio. En la síntesis de su larga carrera Peterd Conrad²⁸ afirmaba ya que las compañías farmacéuticas se han vuelto tan importantes que han desplazado a los médicos como el principal impulsor (*driver*) del proceso de medicalización. Pero mientras Conrad y otros muchos consideran que la medicalización puede incorporar los desarrollos que se vienen observando en el estudio del uso de los medicamentos, otros argumentan que se necesita un nuevo concepto para captar la creciente importancia de los productos farmacéuticos como un aspecto específico de la medicina, dentro y más allá de la medicalización. Es lo que se ha denominado “medicamentación”.

El término originalmente propuesto es “*pharmaceuticalization*”, y aunque es razonable traducirlo como “farmaceutización” o “farmaceutización”, se estima preferible hacerlo como “medicamentación”, ya que es sobre las medicinas, los medicamentos, sobre lo que se centra su atención, por más que para ello se estudien las estrategias, comportamientos e intereses de las industrias farmacéuticas. La palabra medicamentación fue empleada por primera vez en el ámbito de la antropología alrededor de 1989, definida como “*un término que designa la apropiación de problemas humanos por las medicinas (que) puede distinguirse de la medicalización, donde su apropiación por la profesión médica otorga poder de monopolio y aumenta el control social en ámbitos de la experiencia humana*”²⁹. Claramente una extensión injustificada, a la vista de la estrecha interpretación aplicada al concepto de medicalización.

En la década pasada el término fue importado por la sociología, especialmente en los trabajos de Abraham³⁰, que lo emplean como “*el proceso por el cual las condiciones sociales, conductuales o corporales son tratadas, o se considera que necesitan tratamiento / intervención, con productos farmacéuticos por médicos, pacientes o ambos*”. Más recientemente, algunos sociólogos de la salud paladines de la especificidad de la medicamentación la han definido como “*la traducción o transformación de las condiciones, capacidades o potencialidades humanas en oportunidades para la intervención farmacéutica*”³¹. Uno de los puntos clave de diferencia entre estas dos definiciones es que la segunda es más amplia ya que reconoce el papel de las intervenciones farmacológicas tanto por razones

médicas como no médicas³². En otras palabras, sugiere que no se restringe solo al uso de productos farmacéuticos por parte de médicos o pacientes con fines de tratamiento, sino que también debe considerar su uso fuera del ámbito de la autoridad médica por motivos de estilo de vida o mejora.

En esta definición más amplia, la medicamentación también puede aplicarse al uso de productos farmacéuticos para abordar problemas que actualmente están fuera de la práctica médica, como algunos medicamentos para estilos de vida o el uso de terapias de reemplazo de nicotina en chicles o cigarrillos electrónicos³³. Esta visión supuestamente ampliada no es en absoluto tan nueva o controvertida como sugieren los debates entre los autores citados. Ivan Illich ya señaló mucho antes de nuestra obsesión actual con los medicamentos asociados a estilos de vida que los productos farmacéuticos no necesitan médicos y hospitales para impregnar a la sociedad, y que ni siquiera la mayoría de los “venenos”, “remedios” y “placebos” están necesariamente destinados a los enfermos^{34,35}.

Los adalides de la medicamentación³⁶ pretenden refutar la idea de que dicho concepto no aporta una adecuada alternativa al de medicalización ni disminuye su utilidad, insistiendo en que no todos los casos de medicalización implican medicamentación ni todos los casos de medicamentación suponen medicalización. Para ello apelan a la definición usual de Peter Conrad, que leen con escasa amplitud de miras: “*Medicalización es el proceso por el que problemas no médicos pasan a ser definidos y tratados como problemas médicos, generalmente* (énfasis añadido) *como enfermedades o desórdenes*”³⁷. Y pretenden ejemplificarlo con las prácticas de “mejora farmacológica” llevadas a cabo por individuos sanos, en estados que no son considerados patológicos. Desde las filas de la sociología de la salud clásica³⁸ se objeta este enfoque, incluso señalando que su primer antecedente, Irving Zola, definió la medicalización como el proceso de “*hacer que la medicina y las etiquetas “saludable” y “enfermo” fueran relevantes para una parte cada vez mayor de la existencia humana*”³⁹.

La cuestión a dilucidar es si con la adopción de la “medicamentación” se capturan cambios importantes que el concepto de medicalización no hace, o si por el contrario puede subsumirse en el marco general de la medicalización. Abraham argumenta que hay diferencias significativas entre ambos, la primera que puede haber cambios entre los regímenes de tratamiento en una condición ya medicalizada, por ejemplo, un cambio de la psicoterapia a los fármacos, lo que no implica la transformación de un problema no médico en uno médico. Otra es que pueden comprarse medicamentos sin necesidad de ser recetados por médicos³⁰. Pero, como señala Busfield⁵, un cambio entre regímenes terapéuticos no requiere en sí mismo la introducción de un nuevo concepto, pues no dejan de ser considerados terapéuticos. Y respecto a la autome-dicación, en último caso la legiti-midad de un medicamento depende del “*imprimatur*” de la medicina reflejado en la denominación común de los fármacos como “medicamentos”.

En definitiva, este nuevo discurso de la medicamentación que se ha hecho cada vez más visible en las ciencias sociales, de la salud y la medicina, en su pugna por destacar sus especificidades exagera la “novedad” del fenómeno y descuida o ignora el impacto de las críticas anteriores al papel de los productos farmacéuticos en la vida cotidiana, críticas que se remontan a medio siglo atrás como poco⁴⁰. Ciertamente esa concepción de contingencia de la “autoridad médica” ya está contemplada en la definición antes citada de la IEA: “*La expansión de la influencia y la autoridad de (...) las industrias de la salud en el ámbito de la existencia cotidiana*”. Porque los estudios sobre la medicalización hace tiempo que se autonomizaron de los médicos y de los enfoques preocupados por el llamado “poder médico”.

Algunos ejemplos de situaciones en las que los medicamentos son el vehículo de la medicalización

Seguramente las situaciones donde han confluído más miradas interdisciplinarias escrutadoras de los procesos de medicalización han sido aquellas en las que la comercialización de un nuevo fármaco se ha acompañado de la creación, modificación o reformulación de la condición patológica a resolver. Excede el espacio de este trabajo trazar la génesis de la variada literatura sobre la construcción social de la disfunción eréctil⁴¹,

el trastorno del deseo sexual hipactivo femenino⁴² (FSAD por sus siglas en inglés: Female sexual arousal disorder), la menopausia⁴³, la eyaculación precoz⁴⁴, etc.

También los procesos de redefinición de límites de normalidad de los valores de diferentes pruebas diagnósticas, con la consiguiente explosión epidemiológica de población afectada, vienen siendo un área de especial interés. Sirva de ejemplo la llamativa controversia⁴⁵ sobre las guías de colesterol para el inicio del tratamiento en la prevención primaria para individuos de bajo riesgo, respecto a su base de evidencia y sus conflictos de interés con la industria farmacéutica. En estas guías del colesterol, como en otras guías clínicas, la dependencia de los ECA y los notorios conflictos de interés ponen en cuestión las limitaciones de la evidencia empleada para las recomendaciones. A partir de esta evidencia problemática, las guías clínicas expanden los límites de la enfermedad y reclaman una mayor intervención, a menudo farmacéutica, por lo que es necesario investigar y dilucidar si las guías son más una ganancia en la prevención o en la medicalización.

Este tipo de conflictos también aparecen ante los cambios en las definiciones de muchas patologías tributarias de tratamientos farmacológicos. La reciente edición de la DSM-V –la última versión del mapa de las patologías mentales– ha encendido las alarmas sobre el enorme aumento de personas que pasan a estar incluidas en algunas de ellas, especialmente entre las etiquetables como pacientes del ADHD o depresivos. La evidencia de investigación para apoyar los orígenes biológicos de gran cantidad de trastornos comunes como depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia o problemas infantiles como trastornos de conducta, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno bipolar infantil, conductas desafiantes o berrinches es mínima. Tales trastornos se medicalizan al afirmar, en ausencia de evidencia de investigación que lo apoye, que están causados por defectos genéticos, desequilibrios químicos u otros fenómenos biológicos⁴⁶.

En esta línea de investigación se inscribe el caso del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), que se considera fuertemente medicalizado en los Estados Unidos desde la década de 1960, habiendo sido objeto de uno de los trabajos clásicos sobre medicalización⁴⁷. Desde la década de 1990 su diagnóstico y tratamiento se ha extendido a nivel internacional. Mediante el análisis del uso y la expansión del TDAH en diferentes países, incluyendo Reino Unido, Alemania y Francia, los autores de las investigaciones pioneras identifican y describen varios vehículos que han facilitado el desplazamiento del diagnóstico de TDAH: la industria farmacéutica transnacional, la influencia de la psiquiatría occidental, el paso de la CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) a los criterios de diagnóstico de las sucesivas versiones de la DSM (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, abreviado DSM), el papel desempeñado por Internet, con la aparición de listas de verificación en línea fácilmente accesibles, así como la actuación de grupos de abogacía⁴⁸.

Diferentes investigaciones han analizado la influencia de la industria farmacéutica en la definición de lo que constituye depresión⁴⁹, generalmente mediante financiación de los proyectos de investigación de los expertos contribuyentes en la DSM V (edición vigente de la DSM, *vide supra*). Pero no son estos los únicos agentes con intereses potencialmente en conflicto. No menos problemáticas, aunque más desatendidas, resultan las relaciones entre los grupos de defensa de determinadas patologías y los revisores de manuales y guías, que han sido también estudiadas⁵⁰.

Las situaciones en las que se cuestiona si nos encontramos ante el tratamiento de una condición patológica o un proceso de "mejora" medicalizada muestran un enorme atractivo para estas investigaciones. Así, puede analizarse un medicamento biológico –la hormona de crecimiento humana (hGH)– como base para estudios de caso sobre la configuración de la estatura corta infantil como un espacio abonado para la intervención farmacéutica. Asumiendo que la hormona del crecimiento humano tiene aplicaciones legítimas en el tratamiento de su deficiencia o de la baja estatura asociada con otras afecciones reconocidas, puede al mismo tiempo ser considerada como una forma de mejora biomédica humana cuando se aplica a niños con talla baja idiopática o "normal"⁵¹. Además del debate sobre si el tratamiento de la estatura corta idiopática es mejora o no, su estudio permite evaluar cómo algunas aplicaciones de la hGH en el tratamiento de la baja estatura se han aceptado y estabilizado como "te-

rapias" legítimas, mientras que otras similares siguen siendo controvertidas y consideradas "mejoras"⁵².

Entre las áreas de estudio de la medicalización asociada al uso creciente de fármacos en los últimos años ha cobrado una especial relevancia la que explora los motores (*drivers*) y consecuencias de la expansión del uso de medicamentos en el tratamiento de pacientes con cánceres de tumores sólidos metastásicos avanzados. En esta destacan los trabajos de Courtney Davis, que incorporan la revisión de la literatura sobre evaluaciones recientes de los beneficios clínicos ofrecidos por los nuevos medicamentos contra el cáncer, una evaluación de estos beneficios en el contexto de estudios de expectativas y preferencias de los pacientes, y una revisión de las investigaciones que analizan los efectos de la expansión quimioterapéutica al final de la vida. Con esos elementos se argumenta²¹ que, tomadas en conjunto, tales evidencias plantean dudas significativas sobre la credibilidad de las explicaciones biomédicas para la mayor utilización de la quimioterapia en pacientes con enfermedad terminal.

Una posterior revisión de Davis⁵³ sobre la evidencia de los beneficios que respalda el creciente empleo de estos fármacos muestra que entre 2009 y 2013, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su acrónimo en inglés) aprobó el uso de 48 medicamentos contra el cáncer para 68 indicaciones. En el momento de la aprobación 24 de las 68 (35%) indicaciones presentaban una prolongación significativa de la supervivencia. En ese momento de su aprobación, siete de 68 indicaciones (10%) demostraban una mejora en la calidad de vida. De las 44 indicaciones para las cuales no había evidencia de ganancia de supervivencia en el momento de la autorización de comercialización, en el período posterior a la comercialización hubo evidencia de extensión de supervivencia en tres (7%) y beneficio informado sobre la calidad de vida en cinco (11%). La magnitud del beneficio sobre la supervivencia global varió de 1,0 a 5,8 meses (mediana de 2,7 meses). De las 68 indicaciones de cáncer aprobadas por la EMA en el período 2009-13, y con una mediana de seguimiento de 5,4 años (mínimo 3,3 años, máximo 8,1 años), solo 35 (51%) mostraron una mejora significativa en la supervivencia o la calidad de vida frente a opciones de tratamiento alternativas, placebo, o como complemento del tratamiento.

Aunque parte de la creciente utilización puede explicarse sin duda por el progreso farmacológico y la mejora de la asistencia, también se encuentran evidencias de un uso inadecuado y excesivamente agresivo de estas terapias, por lo que se han revisado las investigaciones empíricas realizadas en los EE. UU. y Europa que iluminan los principales factores que moldean las expectativas e impulsan una excesiva medicalización. Así, la sobreestimación generalizada de los beneficios de la quimioterapia parece influir en la disposición de los pacientes para someterse a tratamiento. Un estudio sobre pacientes con enfermedad metastásica que ya habían recibido una mediana de 6 meses de quimioterapia⁵⁴ mostró que el 88% declaró que volvería a recibir tratamiento. Sin embargo, cuando se les pidió que especificaran la ganancia mínima necesaria para repetir la terapia, los umbrales medios de supervivencia requeridos por los participantes fueron de 18 meses para pacientes con cáncer no colorrectal y de 36 meses para pacientes con cáncer colorrectal. Por lo tanto, aunque la mayoría de los pacientes repetiría la quimioterapia, la decisión se basaba en unos beneficios esperados que superaban con creces las ganancias de supervivencia reales que ofrecían los anticancerosos en el contexto de esa enfermedad.

La disonancia propiciada por la insuficiente o sesgada información que reciben los actores es una cuestión que aun cuenta con escaso análisis, por más que los crecientes estudios sobre economía del comportamiento⁵⁵ apuntan resultados ciertamente innovadores. Además, trabajos recientes muestran que la información difundida por los medios de comunicación, tanto generales como profesionales, está desequilibrada^{56,57}, siendo la norma exagerar los beneficios de los nuevos medicamentos contra el cáncer. También la información sobre la investigación sobre el cáncer prima los tratamientos farmacológicos con exclusión de otras modalidades terapéuticas⁵⁸.

Investigar más y conocer mejor los sesgos y tendencias sistemáticos de los medios de comunicación cuando informan sobre asuntos sanitarios podría llevar a desgajar de la medicalización otro campo de estudio, a añadir a la medicalización: la "medialización". "Medialización" entendida como aquellas orientaciones de la población hacia concepciones y preferencias inconsistentes con el conocimiento disponible y los valores de los decisores, imputables a la generalizada influencia de

las informaciones erradas, tendenciosas o sobreponderadas que difunden los medios de comunicación. Basta pensar en las incontables gacetas pretendidamente científicas que conforman expectativas desmedidas sobre algunas opciones terapéuticas, que magnifican supuestos "descubrimientos revolucionarios" o que introducen preocupaciones infundadas sobre problemas menores o determinados estilos de vida que pasan a ser objeto de una preocupación en cierta medida medicalizada.

De hecho, incluso en la mayoría de países que prohíben la publicidad de medicamentos dirigida al consumidor (DTC: direct to consumer), se ha señalado que el análisis de la publicidad puede necesitar ampliarse a las prácticas reales que emplean las compañías farmacéuticas. En Suecia, por ejemplo, que mantiene, como el resto de Europa, prohibición de la publicidad DTC, hay motivos para sospechar que esta prohibición funciona solo parcialmente. Las páginas de información respaldadas por la industria sobre enfermedades a veces proponen descaradamente el uso de soluciones farmacéuticas. En ocasiones, los informes de los medios sobre nuevos medicamentos se pueden leer como comunicados de prensa de la industria³⁵. Por lo tanto, en el contexto europeo, la regulación de la publicidad DTC no cumple adecuadamente sus objetivos.

Algunas ideas para limitar la medicalización excesiva

Las líneas de investigación y las perspectivas que estas pueden adoptar en el estudio de los fenómenos de medicalización son amplias, variadas y generalmente fértiles. Pero siendo necesario aún más y mejor conocimiento sobre estas dinámicas, la principal aportación que cabe esperar de los profesionales de la salud es una cierta implicación en modular, al menos, algunos de los obvios excesos en los que ya incurrimos. El círculo vicioso establecido entre los intereses económicos, los sesgos en la producción de conocimiento, la formación de los profesionales, su necesidad de lidiar con expectativas de los pacientes progresivamente alejadas de las capacidades de resolución de aquellos y los mecanismos de conformación de dichas expectativas se retuercen formando un nudo gordiano que parece imposible desatar y peligroso cortar.

Bibliografía

- Márquez S, Meneu R. La medicalización de la vida y sus protagonistas. *Gest Clin Sanit.* 2003;5(2):47-53. Disponible en: <http://www.index-f.com/campus/ebe/ebe2/medicalizacion-gcs.pdf> [Acceso verificado el 14 de abril de 2018]
- Illich I. *Némesis médica: la expropiación de la salud.* Barcelona: Barral Editores; 1975.
- Illich I. *L'obsession de la santé parfaite.* Le Monde diplomatique, mars 1999; pp. 28-. Disponible en: <http://www.monde-diplomatique.fr/1999/03/ILICH/11802> [Acceso verificado el 14 de abril de 2018]
- Birrer RB, Tokuda Y. Medicalization: A historical perspective. *J Gen Fam Med.* 2017;18:48-51.
- Busfield J. The Concept of Medicalisation Reassessed. *Social Health Illn.* 2017;39(5):759-74.
- Faraone S, Barcala A, Bianchi E, Torricelli F. La industria farmacéutica en los procesos de medicalización / medicamentación en la infancia. *Rev Electr Margen.* 2009;54. Disponible en: <https://www.margen.org/suscri/margen54/faraone.pdf> [Acceso verificado el 14 de abril de 2018]
- Clarke AE, Shim JK, Mamo L, Fosket JR, Fishman JR. Biomedicalization: Technoscientific Transformations of Health, Illness, and U.S. Biomedicine. *Am Sociol Rev.* 2003;68(2):161-94.
- Aribas-Ayllon M. After geneticization. *Soc Sci Med.* 2016;159:132-9.
- Kishore J. *A dictionary of Public Health.* New Delhi: Century Publications; 2002.
- Porta M. Ed. *A dictionary of epidemiology (Sixth edition).* New York: OUP; 2014. Disponible en: <http://irea.ir/files/site1/pages/dictionary.pdf> [Acceso verificado el 14 de abril de 2018]
- Welch HG, Schwartz L, Woloshin S. *Overdiagnosed: Making people sick in the pursuit of health.* Boston: Beacon Press; 2011.
- Hofmann B. Medicalization and overdiagnosis: different but alike. *Med Health Care Philos.* 2016;19(2):253-64.
- Brownlee S. *Overtreated. Why Too Much Medicine Is Making Us Sicker and Poorer.* New York: Bloomsbury Publishing; 2007.
- Van Dijk W, Faber MJ, Tanke MAC, Jeurissen PPT, Westert GP. Medicalisation and Overdiagnosis: What Society Does to Medicine. *Int J Health Policy Manag.* 2016;5(11):619-22.
- Conrad P, Schneider JW. *Deviance and Medicalization: From Badness to Sickness.* Philadelphia: Temple University Press; 1992.
- Barsky AJ, Borus JF. Somatization and Medicalization in the Era of Managed Care. *J Am Med Assoc.* 1995;274:1931-4.
- Broom DH, Woodward R. Medicalisation reconsidered: toward a collaborative approach to care. *Soc Health Illn.* 1996;18(3):357-78.
- Foucault M. *La vida de los hombres infames.* Madrid: Las Ediciones de la Piqueta; 1990.
- Foucault M. *Microfísica del poder.* Madrid: Las Ediciones de la Piqueta; 1979.
- Conrad P. Foreword. In: Bell SE, Figert AE. Eds. *Reimagining Bio-Medicalization, Pharmaceuticals and Genetics: Old Critiques New engagements.* London: Routledge; 2015.
- Davies C. Drugs, cancer and end-of-life care: a case study of pharmaceuticalization? *Soc Sci Med.* 2015;131:207-14.
- Gabe J, Williams S, Martin P, Coveney C. Pharmaceuticals and society: Power, promises and prospects. *Soc Sci Med.* 2015;131:193-8.
- Cooperstock R, Lennard H. Some social meanings of tranquilliser use. *Social Health Illn.* 1979;1(3):331-47.
- Gabe J, ed. *Understanding Tranquilliser Use.* London: Routledge; 1991.
- Abraham J, Sheppard J. *The Therapeutic Nightmare.* London: Earthscan; 1999.
- Gabe J, Bury M. Halcion nights: a sociological account of a medical controversy. *Sociology.* 1996;30:447-69.
- Koumjian K. The use of valium as a form of social control. *Soc Sci Med.* 1981;15(3):245-9.
- Conrad P. *The medicalization of society. On the transformation of human conditions into treatable disorders.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2007.

29. Nichter M. Pharmaceuticals, the commodification of health, and the health care-medicine use transition. In: Nichter M, Nichter M, eds. *Anthropology and International Health: Asian Case Studies*. London: Routledge; 2003;268-333.
30. Abraham J. Pharmaceuticalization of society in context: theoretical, empirical and health dimensions. *Sociology*. 2010;44:603-22.
31. Williams S, Martin P, Gabe J. The Pharmaceuticalisation of Society? A Frame for Analysis. *Social Health Illn*. 2011;33(5):710-25.
32. Williams S, Martin P, Gabe J. Evolving sociological analyses of 'Pharmaceuticalisation': a reply to Abraham. *Social Health Illn*. 2011; 33(5):729-30.
33. Elam M. Pharmaceutical Incursion on Cigarette Smoking at the Birth of the Brain Disease Model of Addiction. In: Netherland J, ed. *Critical Perspectives on Addiction: Advances in Medical Sociology*. London: Emerald Press; 2012.
34. Illich I. *Limits to Medicine/Medical Nemesis: The Expropriation of Health*. London: Marion Boyars; 1976.
35. Johnson E, Sjögren E, Åsberg C. *Glocal Pharma. International brands and the imagination of local masculinity*. London: Routledge; 2016.
36. Williams SJ, Coveney C, Gabe J. The concept of medicalisation reassessed: a response to Joan Busfield. *Social Health Illn*. 2017;39(5):775-80.
37. Conrad P. *The medicalization of society: On the transformation of human conditions into treatable disorders*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2007.
38. Busfield J. The concept of medicalisation reassessed. *Social Health Illn*. 2017;39(5):759-74.
39. Zola IK. Medicine as an institution of social control. *Social Rev*. 1972;20:487-504.
40. Greene JA. Vital Objects: Essential Drugs and Their Critical Legacies. In: Bell SE, Figert SE, eds. *Reimagining (Bio)Medicalization, Pharmaceuticals and Genetics: Old Critiques and New Engagements*. New York: Routledge; 2015.
41. Fishman J. The making of Viagra: the biomedicalization of sexual dysfunction. In: Clarke A *et al.*, eds. *Biomedicalization: technoscience, health and illness in the U.S.* Durham: Duke University Press; 2010.
42. Moynihan R, Mintzes B. *Sex, lies and pharmaceuticals: how drug companies plan to profit from female sexual dysfunction*. Vancouver: Greystone; 2010.
43. Krieger N, Löwy I, Aronowitz R, *et al.* Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:740-74.
44. Söderfeldt Y, Droppe A, Ohnhäuser T. Distress, disease, desire: perspectives on the medicalisation of premature ejaculation. *J Med Ethics*. 2017;43(12):865-6.
45. Unruh L, Rice T, Vaillancourt Rosenau P. The 2013 cholesterol guideline controversy: Would better evidence prevent pharmaceuticalization? *Health Policy*. 2016; 120(7):797-808.
46. Wyatt W. Medicalization of Depression, Anxiety, Schizophrenia, ADHD, Childhood Bipolar Disorder and Tantrums: Scientific Breakthrough, or Broad-Based Delusion?. *Post N Med*. 2013;26(1):10-21.
47. Conrad P. *Identifying hyperactive children: the medicalization of deviant behavior*. Lexington: Lexington Books; 1976.
48. Conrad P, Bergey MR. The impending globalization of ADHD: Notes on the expansion and growth of a medicalized disorder. *Soc Sci Med*. 2014;122:31-43.
49. Cosgrove L, Krinsky S. A Comparison of DSM-IV and DSM-5 Panel Members' Financial Associations with Industry: A Pernicious Problem Persists. *PLoS Med*. 2012;9(3):e1001190.
50. Johnson RA, Barrett MS, Sisti DA. The ethical boundaries of patient and advocate influence on DSM-5. *Harv Rev Psychiatry*. 2013;21(6):334-44.
51. Hofmann B. Limits to human enhancement: nature, disease, therapy or betterment? *BMC Med Ethics*. 2017;18:56.
52. Morrison M. Growth hormone, enhancement and the pharmaceuticalisation of short stature. *Soc Sci Med*. 2015;131:305-12.
53. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359:j4530.
54. Mende M, Trautmann K, Rentsch A, Hornemann B, Schuler US, Ehninger G. Patients' perspective on palliative chemotherapy of colorectal and non-colorectal cancer: a prospective study in chemotherapy-exposed population. *BMC Cancer*. 2013;13:66.
55. Barnes AJ, Groskaufmanis L, Thomson NB III. Promising Approaches From Behavioral Economics to Improve Patient Lung Cancer Screening Decisions. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(12 Pt B):1566-70.
56. Andrew P, Vickers MM, O'Connor S, Valdes M, Tang PA. Media Reporting of Practice-Changing Clinical Trials in Oncology: A North American Perspective. *Oncologist*. 2016;21(3):269-78.
57. Fishman J, Ten Have T, Casarett D. Cancer and the media. How does the news report on treatment and outcomes? *Arch Intern Med*. 2010;170(6):515-8.
58. Lewison G, Tootell S, Roe P, Sullivan R. How do the media report cancer research? A study of the UK's BBC website. *Br J Cancer*. 2008;99:569-76.

How to cite this article:

· Meneu R. Life medicalization and the recent appearance of
· "pharmaceuticalization". Farm Hosp. 2018;42(4):174-179.



SPECIAL ARTICLE

Artículo bilingüe inglés/español

**Life medicalization and the recent appearance of
"pharmaceuticalization"**

**La medicalización de la vida y la reciente emergencia
de la "medicamentación"**

Ricard Meneu

Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, Spain.

Author of correspondence

Ricard Meneu
San Vicente 112-3º. Valencia 46007

Correo electrónico:
ricard.meneu@gmail.com

· Recibido el 28 de abril de 2018;
· aceptado el 28 de mayo de 2018.

· DOI: 10.7399/fh.11064

Abstract

Medicalization is a concern to which we have been paying attention intermittently for the past half century. However, it is increasingly difficult to look away from its multiple and ubiquitous manifestations, and therefore there is an increasingly higher number of analysis and studies about them, from the most varied perspectives, not only by healthcare literature, but also with the great contribution by social sciences such as Anthropology or Sociology.

Based on previous publications, this article offers an updated review on life medicalization in the European setting, highlighting particularly those situations where a medication is the main vehicle for medicalization. This demands a careful exploration of the "pharmaceuticalization" concept, which appeared in the past decade, and which many of the research projects with these characteristics intend to embrace.

The decentralized nature of the decisions on diagnosis and treatment requires an agreement of healthcare professionals on the presumed benefits of certain therapeutic interventions as key factor to the expansion of medicalization. Even so, there are multiple interactions and synergies between incentives and economic interests in the medicalization process, as well as bias in the generation of knowledge, the training for professionals, their need to cope with patient expectations, progressively overcoming their resolution capacities, and the mechanisms for structuring said expectations. A better understanding of the dispositifs that promote medicalization (the strategy without a strategist that becomes visible through its cumulative outcome, but is less clearly seen by the different agents, sometimes contradictory, working through it) is essential in order to limit its most undesirable expansions.

Resumen

La medicalización es una preocupación a la que prestamos atención intermitentemente desde hace medio siglo, pero cada vez resulta más difícil apartar la mirada de sus múltiples y ubicuas manifestaciones. Los análisis y estudios sobre este fenómeno son cada vez más abundantes y adoptan perspectivas más variadas, no solo desde la literatura de matriz sanitaria sino también con importantes contribuciones de las ciencias sociales como la antropología o la sociología.

A partir de trabajos previos se aporta una revisión actualizada sobre la medicalización de la vida en el entorno europeo, con especial énfasis en aquellas situaciones en las que un medicamento es el principal vehículo de la medicalización. Ese énfasis obliga a explorar atentamente el concepto de "medicamentación" surgido en la década pasada, y al que se pretenden acoger muchas de las investigaciones de esas características.

El carácter desconcentrado de las decisiones sobre diagnóstico y tratamiento exige para la extensión de la medicalización la anuencia de los sanitarios sobre los beneficios de las intervenciones terapéuticas. Aun así, en el proceso de medicalización las interacciones y sinergias son múltiples entre los incentivos e intereses económicos, los sesgos en la producción del conocimiento, la formación de los profesionales, su necesidad de lidiar con las expectativas de los pacientes, progresivamente alejadas de las capacidades de resolución de aquellos, y los mecanismos de conformación de dichas expectativas. Una mejor comprensión de los dispositivos que propician la medicalización –la estrategia sin un estratega que se hace visible a través de su resultado acumulativo, pero es vista con menos claridad por los diversos agentes, a veces contradictorios, que trabajan a través de él– resulta imprescindible para limitar sus extensiones más indeseables.

KEYWORDS

Medicalization; Pharmaceuticalization; Overutilization;
Overdiagnosis; Overtreatment; Agents; Drivers.

PALABRAS CLAVE

Medicalización; Medicamentación; Sobreutilización;
Sobrediagnóstico; Sobretratamiento; Agentes; Motores.



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

Medicalization is a concern to which we have been paying attention intermittently for the past half century. However, it is increasingly difficult to look away from its multiple and ubiquitous manifestations, and therefore there is an increasingly higher number of analysis and studies about them. It is enough to confirm that over 1,500 articles in PubMed include this concept in their titles or abstracts (of these, almost 500 in the title), and 70% of these articles have been published in this century. And this account considers only the health literature, and omits the great contribution of social sciences such as anthropology or sociology, of which Google Scholar offers thousands of references.

On the basis of a previous publication¹, this article intends to offer an updated review on life medicalization in the European setting, highlighting particularly those situations where a medication is the main vehicle for medicalization. This demands a careful exploration of the "pharmaceuticalization" concept, which appeared in the past decade, and which many of the research projects with these characteristics intend to embrace.

Medicalization: some historical background

In a previous article, repeatedly quoted, we already addressed the evolution of the increasing life medicalization; 15 years later there have been no major qualitative changes, only quantitative. Half a century ago, the criticism of medicalization appeared in healthcare discussions, and enjoyed a brief moment of dubious centrality. Although some of the elements of this criticism enjoyed a long tradition, it also merged very different visions and divergent interpretations.

In the social imaginary, the criticism of medicalization is inextricably linked with the name of Ivan Illich and the publication of his *Medical Nemesis*², even though this work did not choose Medicine as its topic, but as an example. *Medical Nemesis* started by claiming: "*The medical establishment has become a major threat to health*". What seemed radical in 1974 has become, to some extent, conventional today. In one of his latter texts, Illich stated that 25 years later he would have started by writing: "*In developed countries, the obsession to have perfect health has become the prevailing pathogenic factor*"³. This is a clear sign of the shift occurring on the driver of medicalization.

In our previous work referenced¹, we put forward an almost comprehensive overview of the factors that contribute to the increasing phenomenon of medicalization, which demanded an initial look towards health providers, both professionals and medical-pharmaceutical companies, without leaving out the important role played by the industry of communication. Even so, it was acknowledged that any analysis would be incomplete if it did not include the trends noticed in the population and the answers provided by those in charge of healthcare policies and management. Currently, some of the main factors usually mentioned in the evolution of medicalization include wellness obsession, pharmaceutical industry, statistical and research saturation, media, Internet, and in the professional setting, lawsuits, or rather fear of lawsuits⁴.

A competent updated history of the studies on medicalization and their different perspectives can be found in a recent article by Joan Busfield⁵, which led to a clarifying controversy with some defenders of "pharmaceuticalization". The fact is that during the past decade we have seen the development of approaches intended to exceed or extend the paradigm of medicalization, and "pharmaceuticalization"⁶, "biomedicalization"⁷ and "geneticization"⁸ appear as particularly interesting. Given that a major part of the differences between these approaches lie in their definitions, it will be convenient to conduct a previous review of those used in the setting of health sciences, before exploring the conceptualizations arising from social sciences.

At the start of this century, public health dictionaries defined medicalization as the way in which the modern medicine setting has expanded in recent years, and now covers many problems which previously were not considered medical entities⁹. The expansion of the medicalization areas can explain the multiple definition adopted by the last edition of the dictionary by the International Epidemiological Association¹⁰: "*The process by which conditions, processes, or emotional states traditionally considered nonmedical are redefined and treated as medical issues. The process of identification and labeling of a personal or social condition as a medical issue subject*

to medical intervention. The expansion of the influence and authority of the health professions and industries into the domains of everyday existence".

But no definition can capture its whole semantic field. Most literature on medicalization still comes from social sciences, while healthcare articles usually prowl the matter by addressing concepts which are associated but not identical, such as healthcare services overuse, overdiagnosis^{11,12} and overtreatment¹³. There is a relationship between the concepts of overdiagnosis and medicalization, but they are not the same, and there is an ambiguous association between them, because medicalization is partly derived of overdiagnosis in medical consultations¹⁴. Both medicalization and overdiagnosis lead to more people being ill, that is to say, more people are classified as ill, and therefore, more people are feeling ill. Both concepts play an essential role in the criticism of modern medicine, and they also present similar moral reactions, because they are considered unnecessary, useless or even harmful¹². Medicalization and overdiagnosis also share the fact that they are not easy to operationalize. Medicalization is a qualitative term which, in a wide sense, cannot be measured; but even though overdiagnosis is *a priori* quantifiable and measurable, practical difficulties will question this notion, because it can only be estimated or measured indirectly, and there is no consensus regarding its adequate measurement.

Peter Conrad, one of the pioneers in Health Sociology, points out that medicalization occurs mainly around deviation and "everyday life events", including a wide range of our society, and covering wide areas of human life¹⁵. Among other categories, the medicalization of deviation already includes eating disorders, sexual and gender differences, sexual dysfunction, learning difficulties, or child and sexual abuse, going beyond alcoholism, mental disorders or addictions to illegal drugs. It has also generated various new categories, such as Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), premenstrual syndrome, post-traumatic stress disorder, or chronic fatigue syndrome. Thus, behaviours that were once defined as immoral, sinful or criminal have now received a medical meaning that has taken them to the setting of illness. But an increasing number of common life processes have also become medicalized, including anxiety and different moods, menstruation, birth control, infertility, childbirth, menopause, ageing and death.

All this growth is not only the result of medical colonization or the manifestation of a logical business interest for maximising their number of clients. Parallel to this, there has been a reduction in the tolerability of the public to mild symptoms, promoting a "progressive medicalization of physical anxiety where body discomforts and isolated symptoms are reclassified as diseases"¹⁶. Different social movements, patient organizations and individual patients have also acted in this development as major defenders of medicalization¹⁷. In recent years, corporate entities such as the pharmaceutical or health technology industry, as well as potential patients and users, have started to play increasingly relevant roles within medicalization.

This change in the concept of health has finally led to redefine as diseases many conditions that were previously considered social phenomena or psychological situations. Different readings of Foucault theories on knowledge¹⁸ and power¹⁹ have highlighted the need to demonstrate the complex relationship between the biomedical claim on the "true" and "neutral" nature of knowledge about the body and the power procedures and discussion practices which orientate its implementation. The way in which the body and its processes are perceived has little relationship with an intended objective reality. Once it is assumed that disease is strictly a social construction rather than a questionable physical "reality", it is easy to understand the reason why such varied problems as shyness, male menopause, chronic fatigue syndrome, occupational failure, lack of attention, marital disagreement, fibromyalgia, or binge eating disorder have become medical disorders with all their implications.

Medicalization as a concept has changed from an essentially sociological notion to being used by a wide range of academic disciplines. It is possible to read studies on medicalization by historians, anthropologists, physicians, bioethicists, economists, literature academics, communication researchers, feminist academics, and many others. The concept carries analytical weight in a wide range of disciplines²⁰. Undoubtedly, among the vast array of studies on medicalization, the most interesting for *Farmacia Hospitalaria* readers are those dealing with the use of medications and their conditions of circulation. There are numerous examples in this area; the ones that stand out are the literature on the late and explosive use of products such as Ritalin® (methylphenidate) for ADHD treatment, medication associa-

ted to conditions such as Alzheimer's Disease (AD) and mild cognitive deterioration (MCD), arthritis, bipolar disorder, depression, erectile dysfunction and premature ejaculation, insomnia, psychosis or schizophrenia. Recently, a renowned study by Courtney Davies²¹ has represented a valuable contribution, by trying to measure and evaluate the nature and scope of an excessive pharmacological treatment for patients with advanced metastatic solid tumours.

This wide range and complexity can partly explain the recent trend to detach a new label (a new "wise discourse") from the medicalization frame: "pharmaceuticalization".

The recent emergence of "pharmaceuticalization"

Until the past decade, limited sociological attention had been paid to pharmaceutical products²². The pioneer studies, a minority on the field of medicalization, focused on some type of medications, such as minor sedatives^{23,24} or on specific drugs such as Opren® (benoxaprofen) or Halcion® (triazolam)^{25,26}. Typically, the analysis framework for these studies was linked to matters such as medicalization and social control²⁷.

Things changed with the new millennium. In the synthesis of his long career, Peter Conrad²⁸ already stated that pharmaceutical companies have become so important that they have displaced physicians as the main drivers for the medicalization process. But while Conrad and many others believes that medicalization can incorporate such developments, others have argued that a new concept is needed to capture the growing importance of pharmaceuticals as a specific form of medicine, within and beyond medicalization. This has been called "pharmaceuticalization".

The term originally proposed –"pharmaceuticalization"– though it is reasonable to translate it into Spanish as "*farmaceutización*" or "*farmaceutización*", in this paper it has been preferred to use the term "*medicalización*", because its attention is focused on medicines, medications, beyond the specific study of the strategies, behaviours and interests of pharmaceutical industries. The term "pharmaceuticalization" was used for the first time in the Anthropology setting, around 1989; it was defined as "*a term that designs the appropriation of human problems by medicines, (which) can be differentiated from medicalization, where appropriation by the medical profession confers the power of monopoly and increases social control on human experience settings*"²⁹. This is clearly an unjustified extension, given the strict interpretation applied to the medicalization concept.

In the past decade, the term was imported by Sociology, particularly in the studies by Abraham³⁰, using it as "*the process by which social, behavioural or bodily conditions are treated or deemed to be in need of treatment, with medical drugs by doctors or patients*". More recently, some Health Sociologists, defenders of the "pharmaceuticalization" specificity, have defined it as "*the translation or transformation of human conditions, capabilities and capacities into opportunities for pharmaceutical intervention*"³¹. One of the key differentiators between these two definitions is that the second is wider, because it acknowledges the role of pharmacological interventions both for medical and non-medical reasons³². In other words, it suggests that it is not only restricted to the use of pharmaceutical products by physicians or patients for treatment goals, but that it must also consider its use outside the medical authority setting, for lifestyle or improvement reasons.

In this wider definition, "pharmaceuticalization" can also be applied to the use of pharmaceutical products to address problems currently outside medical practice, such as some medications for lifestyle, or the use of nicotine replacement therapies as chewing gums or electronic cigarettes³³. This supposedly wider view is not at all as new or controversial as the debates between these authors might suggest. Ivan Illich already pointed out, long before our current obsession with medications associated to lifestyles, that pharmaceutical products don't require physicians and hospitals in order to impregnate the society, and that not even the majority of "poisons", "remedies" and "placebos" are necessarily targeted to patients^{34,35}.

The champions of "pharmaceuticalization"³⁶ try to reject the idea that said concept does not offer an adequate alternative to the concept of medicalization or reduces its utility, by insisting in the fact that not all medicalization cases involve "pharmaceuticalization", and not all "pharmaceuticalization" cases involve medicalization. For this, they appeal to the usual definition by Peter Conrad, which they read with little open-mindedness:

"Medicalization describes a process by which nonmedical problems become defined and treated as medical problems, *usually* (emphasis added) in terms of illness and disorders"³⁷. And they intend to give examples with the "pharmacological improvement" practices conducted by healthy individuals, in situations that are not considered pathological. This approach has been objected to by the traditional Health Sociology³⁸, even pointing out that it first precedent, Irving Zola, defined medicalization as the process of "making medicine and the labels "healthy" and "ill" relevant to an ever increasing part of human existence"³⁹.

The question to be answered is whether the adoption of "pharmaceuticalization" will help to capture major changes that the medicalization concept cannot make, or on the contrary, it can be subsumed in the general framework of medicalization. Abraham argues that there are significant differences between both: the first one is that there can be changes between treatment regimens in a condition already medicalized, for example a switch from psychotherapy to drugs, and this does not involve the transformation of a non-medical problem into a medical problem. Another one is that medications can be bought without the need for prescription by physicians³⁰. But as Busfield points out⁵, a switch between treatment regimens does not require in itself the introduction of a new concept, because they will still be considered therapeutic. And regarding self-medication, ultimately the legitimacy of a medication depends on the "imprimatur" of Medicine shown in the common denomination of drugs as "medications".

Finally, this new discourse on "pharmaceuticalization", which has become increasingly visible in Social and Health Sciences and Medicine, exaggerates its "novelty" in a struggle to highlight its specificities, and neglects or ignores the impact of previous criticism to the role of pharmaceutical products in daily life, criticism that at least dates from half a century ago⁴⁰. Certainly this concept of the contingency of "medical authority" has already been covered in the previously quoted definition by the IEA: "*The expansion of the influence and authority of the health professions and industries into the domains of everyday existence*". Because the studies on medicalization had become independent from medical studies a long time ago, as well as from those approaches concerned by the so-called "medical power".

Some examples of situations in which medications are the vehicle for medicalization

Probably those situations where more multidisciplinary penetrating looks at medicalization processes have coincided are those where the marketing of a new drug has been associated with the creation, modification, or reformulation of the pathological condition to be solved. It exceeds the length of this study to draw the genesis of the varied literature about the social construction of erectile dysfunction⁴¹, the Female Sexual Arousal Disorder (FSAD)⁴², menopause⁴³, premature ejaculation⁴⁴, etc.

The processes for the redefinition of the normality thresholds for the values in different diagnostic tests, with the subsequent epidemiological explosion of population affected, have also become an area of special interest. As an example, we can mention the noticeable controversy⁴⁵ about cholesterol guidelines for treatment initiation as primary prevention in low-risk individuals, regarding its evidence basis and its conflicts of interest with the pharmaceutical industry. In these cholesterol guidelines, to as in many other clinical guidelines, the dependence on ACE inhibitors and the notorious conflicts of interest have shown the limitations of the evidence used for recommendations. Based on this troublesome evidence, clinical guidelines have extended the disease thresholds and claimed higher intervention, frequently pharmaceutical; therefore it is necessary to research and find out if guidelines are offering a higher gain in prevention or in medicalization.

This kind of conflicts also appears when faced with the changes in the definitions of many conditions candidates for pharmacological treatment. The recent issue of the DSM-V (the latest version of the mental condition map) has raised the alarm about the huge increase in the number of persons now included in some of them, particularly those labelled as ADHD or depression patients. There is minimum research evidence to support the biological origin of a great number of common disorders such as depression, anxiety disorders, schizophrenia, or childhood problems such as behavioural disorders, Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD), childhood bipolar disorder, challenging behaviours or tantrums. Said disorders become medicalized when it is claimed, without any supporting research evidence,

that they are caused by genetic deficiencies, chemical unbalances, or other biological phenomena⁴⁶.

The case of the Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) is included in this line of research: it is considered strongly medicalized in the United States since the 60s decade, and it has been the object of one of the classical studies on medicalization⁴⁷. Since the 90s decade, its diagnosis and treatment has extended at international level. Through the analysis of the use and expansion of ADHD in different countries, including the United Kingdom, Germany and France, the authors of pioneer research have identified and described various drivers that have encouraged the displacement of ADHD diagnosis: the international pharmaceutical industry, the influence of Western Psychiatry, the application of the ICD (International Classification of Diseases) to the diagnostic criteria of consecutive versions of the DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), the role played by Internet, with the development of on-line check-lists easy to access, as well as the action of advocacy groups⁴⁸.

Different studies have analyzed the influence of the pharmaceutical industry on the definition of what represents depression⁴⁹, generally by funding the research projects of those experts involved in preparing the DSM V (current DSM version, *vide supra*). But these are not the only agents with interests potentially conflictive; the relationships between the advocacy groups for certain conditions and the reviewers of manuals and guidelines are equally troublesome, though more neglected; these have also been studied⁵⁰.

The situations where it is questioned if we are faced with the treatment of a pathological condition or a process for medicalized "improvement" are highly appealing for these research studies. Thus, a biologic medication such as the human growth hormone (hGH) can be studied as the basis for case studies on the configuration of low height in childhood as a niche for pharmaceutical intervention. Accepting that the human growth hormone has legitimate applications for the treatment of its deficiency or low height associated with other conditions acknowledged, at the same time it can be considered as a way of biomedical human improvement when applied to children with idiopathic or "normal" low height⁵¹. In addition to the debate regarding whether the treatment of idiopathic low height is an improvement or not, its study allows to assess how some applications of hGH for the treatment of low height have been accepted and stabilized as legitimate "therapies", while other similar uses are still controversial and considered "enhancements"⁵².

Among the areas of study on medicalization associated to the increasing use of drugs in recent years, the exploration of the drivers and consequences of the expansion of the use of medications for treatment of patients with advanced metastatic solid tumours has become particularly relevant. The articles by Courtney Davis stand out, incorporating the literature review on recent evaluations of the clinical benefits offered by new medications against cancer, an evaluation of these benefits in the context of studies on the expectations and preferences of patients, and a review of the research analyzing the effects of chemotherapy expansion at the end of life. It is argued with these elements²¹ that, taken as a whole, these evidences pose significant doubts about the credibility of the biomedical explanations for a higher use of chemotherapy in patients with terminal disease.

A subsequent review by Davis⁵³ on the evidence for benefits supporting the increasing use of these drugs shows that the European Medicines Agency (EMA) approved between 2009 and 2013 the use of 48 medications against cancer for 68 indications. At the time of marketing approval, 24 of these 68 (35%) presented a significant prolongation of survival. At the time of marketing approval, for 24 of the 68 (35%) indications, there was a significant prolongation of survival.

At the time of its approval, 7 of 68 indications (10%) showed an improvement in the quality of life.

Of those 44 indications for which there was no evidence of survival gain at the time of marketing authorization, there was evidence of survival prolongation in three (7%) and informed benefit on quality of life for five (11%). The extent of the benefit on overall survival varied from 1.0 to 5.8 months (median 2.7 months). Of the 68 cancer indications approved by the EMA in the 2009-13 period, and with a median follow-up of 5.4 years (minimum 3.3 years, maximum 8.1 years), only 35 (51%) showed significant improvement in survival or quality of life vs. alternative treatment options, placebo, or as a treatment complement.

Even though this increasing use can be partially explained, undoubtedly, by pharmacological advances and improvement in patient care, evidence can also be found about an inadequate and excessively aggressive use of these therapies, leading to a review of the empirical research conducted in U.S.A. and Europe, shedding light on the main factors that model expectations and drive to an excessive "pharmaceuticalization". Thus, a generalized overestimation of the benefits of chemotherapy seems to have impact on the willingness of patients to undergo treatment. A study on patients with metastatic disease who had already received a median 6 months of chemotherapy⁵⁴ showed that 88% of them reported that they would receive treatment again. However, when they were asked to specify the minimum gain required in order to repeat therapy, the mean thresholds of survival required by participants were 18 months for patients with non-colorectal cancer and 36 months for patients with colorectal cancer. Therefore, even though the majority of patients would repeat chemotherapy, this decision was based on the expected benefits, that exceeded largely the real survival gains offered by treatments against cancer in the context of this disease.

The dissonance promoted by the insufficient or biased information received by participants is a matter that still has been analyzed to a low extent, even though the increasing studies on behavioural economics⁵⁵ point at results certainly innovative. Besides, recent studies show that there is lack of balance in the information spread by mass media, both general and professional^{56,57}; the overall rule is to exaggerate the benefits of new medications against cancer. Moreover, information on cancer research prioritizes pharmacological treatments and excludes other therapeutic options⁵⁸.

More research, and a better understanding of the systematic biases and trends in mass media when informing on healthcare matters, could lead to separate another area of study from medicalization, to be added to "pharmaceuticalization": the "media-calization". This "media-calization" would be defined as those population orientations towards concepts and preferences inconsistent with the knowledge available and the values of affected decisors, due to the generalized influence of mistaken, biased or exaggerated information spread by mass media. One need only think of the countless allegedly scientific stories published daily that lead to create unreasonable expectations about some therapeutic options, that magnify alleged "revolutionary breakthroughs", or that introduce groundless concerns about minor problems or certain lifestyles that will become the object of a concern to some extent medicalized.

In fact, even in the majority of countries where Direct-to-Consumer (DTC) advertising of medications is forbidden, it has been pointed out that the analysis of advertising might need to be extended to real-life practices used by pharmaceutical companies. For example, DTC advertising is forbidden in Sweden, like in the rest of Europe; however, there are reasons to believe that this prohibition only works partially. The industry-supported websites for information on diseases sometimes suggest unabashedly the use of pharmaceutical solutions. Sometimes, media reports about new medications can be read as press releases by the industry³⁵. Therefore, in the European setting, the regulation of DTC advertising is not meeting its objectives adequately.

Some ideas to restrict an excessive medicalization

The research lines and the perspectives that these can adopt in the study of medicalization phenomena are wide, varied and overall productive. But it is necessary to have more and better knowledge about these dynamics; therefore, the main contribution to be expected from healthcare professionals is a greater involvement in modulating, at least, some of the obvious excesses currently taking place. The vicious circle established between economic interests, biases in knowledge creation, professional training, their need to cope with patient expectations increasingly overcoming their resolution capacities, and the mechanisms shaping said expectations, get twisted into a Gordian knot that seems impossible to untie and dangerous to cut.

But no matter how excessive these expectations by the population might be, sometimes irresponsibly encouraged by the health system and the media: the main agents of medicalization will necessarily be the healthcare professionals. The decentralized nature of decisions on diagnosis and treatment demands an agreement among healthcare professionals on the presumed benefits of certain therapeutic interventions. Even though, there are multiple interactions and synergies in the medicalization process, and

healthcare professionals also experience some fascination by new technologies, and even by new diseases.

A complementary explanation for the willingness of professionals to accept almost any new clinical entity should take into account their particular situation regarding the changing status of knowledge and the expectations and demands by users. They are trapped between an inner doubt about their real resolution capacities and an increasing social pressure that demands answers and trusts that science will prevent even the unpreventable. That is probably why "risk" has become a prevalent disease, demonstrated by the fact that preventive drugs are among the main products on the rise. Their use keeps extending, even though there are disagreements among clinical practice guidelines, and the low extent of their benefits at individual level, even in those persons with higher risk.

Bibliography

- Márquez S, Meneu R. La medicalización de la vida y sus protagonistas. *Gest Clin Sanit.* 2003;5(2):47-53. Disponible en: <http://www.index-f.com/campus/ebe/ebe2/medicalizacion-gcs.pdf> (accessed April 14, 2018)
- Illich I. *Medical Nemesis. The Expropriation of Health.* London: Calder & Boyars; 1975.
- Illich I. L'obsession de la santé parfaite. *Le Monde diplomatique*, mars 1999; pp. 28-. Available at: <http://www.monde-diplomatique.fr/1999/03/ILlich/11802> (accessed April 14, 2018)
- Birrer RB, Tokuda Y. Medicalization: A historical perspective. *J Gen Fam Med.* 2017;18:48-51.
- Busfield J. The Concept of Medicalisation Reassessed. *Social Health Illn.* 2017;39(5):759-74.
- Faraone S, Barcala A, Bianchi E, Torricelli F. La industria farmacéutica en los procesos de medicalización / medicamentación en la infancia. *Rev Electr Margen.* 2009;54. Disponible en: <http://www.margen.org/suscri/margen54/faraone.pdf> (accessed April 14, 2018)
- Clarke AE, Shim JK, Mamo L, Fosket JR, Fishman JR. Biomedicalization: Technoscientific Transformations of Health, Illness, and U.S. Biomedicine. *Am Sociol Rev.* 2003;68(2):161-94.
- Arribas-Ayllon M. After geneticization. *Soc Sci Med.* 2016;159:132-9.
- Kishore J. *A dictionary of Public Health.* New Delhi: Century Publications; 2002.
- Porta M. Ed. *A dictionary of epidemiology (Sixth edition).* New York: OUP; 2014. Disponible en: <http://irea.ir/files/site1/pages/dictionary.pdf> (accessed April 14, 2018)
- Welch HG, Schwartz L, Woloshin S. *Overdiagnosed: Making people sick in the pursuit of health.* Boston: Beacon Press; 2011.
- Hofmann B. Medicalization and overdiagnosis: different but alike. *Med Health Care Philos.* 2016;19(2):253-64.
- Brownlee S. *Overtreated. Why Too Much Medicine Is Making Us Sicker and Poorer.* New York: Bloomsbury Publishing; 2007.
- Van Dijk W, Faber MJ, Tanke MAC, Jeurissen PPT, Westert GP. Medicalisation and Overdiagnosis: What Society Does to Medicine. *Int J Health Policy Manag.* 2016;5(11):619-22.
- Conrad P, Schneider JW. *Deviance and Medicalization: From Badness to Sickness.* Philadelphia: Temple University Press; 1992.
- Barsky AJ, Borus JF. Somatization and Medicalization in the Era of Managed Care. *J Am Med Assoc.* 1995;274:1931-4.
- Broom DH, Woodward R. Medicalisation reconsidered: toward a collaborative approach to care. *Soc Health Illn.* 1996;18(3):357-78.
- Foucault M. *Power, Truth, Strategy.* Sidney: Feral Publications; 1979.
- Foucault M. *Power/Knowledge. Selected Interviews and Other Writings 1972-1977.* New York: Pantheon Books; 1980.
- Conrad P. Foreword. In: Bell SE, Figert AE. Eds. *Reimagining Bio-Medicalization, Pharmaceuticals and Genetics- Old Critiques New engagements.* London: Routledge; 2015.
- Davies C. Drugs, cancer and end-of-life care: a case study of pharmaceuticalization? *Soc Sci Med.* 2015;131:207-14.
- Gabe J, Williams S, Martin P, Coveney C. Pharmaceuticals and society: Power, promises and prospects. *Soc Sci Med.* 2015;131:193-8.
- Cooperstock R, Lennard H. Some social meanings of tranquilliser use. *Social Health Illn.* 1979;1(3):331-47.
- Gabe J, ed. *Understanding Tranquilliser Use.* London: Routledge; 1991.
- Abraham J, Sheppard J. *The Therapeutic Nightmare.* London: Earthscan; 1999.
- Gabe J, Bury M. Halcion nights: a sociological account of a medical controversy. *Sociology.* 1996;30:447-69.
- Koumjian K. The use of valium as a form of social control. *Soc Sci Med.* 1981;15(3):245-9.
- Conrad P. *The medicalization of society. On the transformation of human conditions into treatable disorders.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2007.
- Nichter M. Pharmaceuticals, the commodification of health, and the health care-medicine use transition. In: Nichter M, Nichter M, eds. *Anthropology and International Health: Asian Case Studies.* London: Routledge; 2003;268-333.
- Abraham J. Pharmaceuticalization of society in context: theoretical, empirical and health dimensions. *Sociology.* 2010;44:603-22.
- Williams S, Martin P, Gabe J. The Pharmaceuticalisation of Society? A Frame for Analysis. *Social Health Illn.* 2011;33(5):710-25.
- Williams S, Martin P, Gabe J. Evolving sociological analyses of 'Pharmaceuticalisation': a reply to Abraham. *Social Health Illn.* 2011;33(5):729-30.
- Elam M. Pharmaceutical Incursion on Cigarette Smoking at the Birth of the Brain Disease Model of Addiction. In: Netherland J, ed. *Critical Perspectives on Addiction: Advances in Medical Sociology.* London: Emerald Press; 2012.
- Illich I. *Limits to Medicine/Medical Nemesis: The Expropriation of Health.* London: Marion Boyars; 1976.
- Johnson E, Sjögren E, Åsberg C. *Glocal Pharma. International brands and the imagination of local masculinity.* London: Routledge; 2016.
- Williams SJ, Coveney C, Gabe J. The concept of medicalisation reassessed: a response to Joan Busfield. *Social Health Illn.* 2017;39(5):775-80.
- Conrad P. *The medicalization of society: On the transformation of human conditions into treatable disorders.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2007.
- Busfield J. The concept of medicalisation reassessed. *Social Health Illn.* 2017;39(5):759-74.
- Zola IK. Medicine as an institution of social control. *Social Rev.* 1972; 20:487-504.
- Greene JA. *Vital Objects: Essential Drugs and Their Critical Legacies.* In: Bell SE, Figert SE, eds. *Reimagining (Bio)Medicalization, Pharmaceuticals and Genetics: Old Critiques and New Engagements.* New York: Routledge; 2015.
- Fishman J. The making of Viagra: the biomedicalization of sexual dysfunction. In: Clarke A *et al.*, eds. *Biomedicalization: technoscience, health and illness in the U.S.* Durham: Duke University Press; 2010.
- Moynihan R, Mintzes B. *Sex, lies and pharmaceuticals: how drug companies plan to profit from female sexual dysfunction.* Vancouver: Greystone; 2010.
- Krieger N, Löwy I, Aronowitz R, *et al.* Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59:740-74.
- Söderfeldt Y, Droppe A, Ohnhäuser T. Distress, disease, desire: perspectives on the medicalisation of premature ejaculation. *J Med Ethics.* 2017;43(12):865-6.
- Unruh L, Rice T, Vaillancourt Rosenau P. The 2013 cholesterol guideline controversy: Would better evidence prevent pharmaceuticalization? *Health Policy.* 2016; 120(7):797-808.
- Wyatt W. Medicalization of Depression, Anxiety, Schizophrenia, ADHD, Childhood Bipolar Disorder and Tantrums: Scientific Breakthrough, or Broad-Based Delusion?. *Post N Med.* 2013;26(1):10-21.
- Conrad P. Identifying hyperactive children: the medicalization of deviant behavior. Lexington: Lexington Books; 1976.

48. Conrad P, Bergey MR. The impending globalization of ADHD: Notes on the expansion and growth of a medicalized disorder. *Soc Sci Med*. 2014;122:31-43.
49. Cosgrove L, Krinsky S. A Comparison of DSM-IV and DSM-5 Panel Members' Financial Associations with Industry: A Pernicious Problem Persists. *PLoS Med*. 2012;9(3):e1001190.
50. Johnson RA, Barrett MS, Sisti DA. The ethical boundaries of patient and advocate influence on DSM-5. *Harv Rev Psychiatry*. 2013;21(6):334-44.
51. Hofmann B. Limits to human enhancement: nature, disease, therapy or betterment?. *BMC Med Ethics*. 2017;18:56.
52. Morrison M. Growth hormone, enhancement and the pharmaceuticalisation of short stature. *Soc Sci Med*. 2015;131:305-12.
53. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359:j4530.
54. Mende M, Trautmann K, Rentsch A, Hornemann B, Schuler US, Ehninger G. Patients' perspective on palliative chemotherapy of colorectal and non-colorectal cancer: a prospective study in chemotherapy-exposed population. *BMC Cancer*. 2013;13:66.
55. Barnes AJ, Groskaufmanis L, Thomson NB III. Promising Approaches From Behavioral Economics to Improve Patient Lung Cancer Screening Decisions. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(12 Pt B):1566-70.
56. Andrew P, Vickers MM, O'Connor S, Valdes M, Tang PA. Media Reporting of Practice-Changing Clinical Trials in Oncology: A North American Perspective. *Oncologist*. 2016;21(3):269-78.
57. Fishman J, Ten Have T, Casarett D. Cancer and the media. How does the news report on treatment and outcomes? *Arch Intern Med*. 2010;170(6):515-8.
58. Lewison G, Tootell S, Roe P, Sullivan R. How do the media report cancer research? A study of the UK's BBC website. *Br J Cancer*. 2008;99:569-76.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

· Martínez-López de Castro N, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuentes MD, Manges-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville-Ordoñana G; Grupos GENESIS y GEDEFO y proyecto MAPEX de la SEFH. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. *Farm Hosp.* 2018;42(4):180-183.



SPECIAL ARTICLE

Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines

Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares

Noemí Martínez-López de Castro^{1,4}, María Belén Matilla-Fernández^{2,5}, María Dolores Fraga-Fuentes^{1,6}, Irene Manges-Bafalluy^{2,7}, Rocío Asensi-Díez^{1,8}, Gerardo Cajaraville-Ordoñana^{2,9}, Grupos GENESIS y GEDEFO y proyecto MAPEX de la SEFH

¹Grupo GENESIS. ²Grupo GEDEFO. ³Proyecto MAPEX. ⁴Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain. ⁵Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León, León, Spain. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), Spain. ⁷Servicio de Farmacia, Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, Spain. ⁸Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain. ⁹Servicio de Farmacia, Fundación ONKOLOGIKOA, San Sebastián, Spain.

Autor para correspondencia

Cristina Gastalver Marín
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40
28045 Madrid, España

Correo electrónico:
cristina.gastalver@sefh.es

· Recibido el 18 de enero de 2018;
· aceptado el 22 de abril de 2018.
· DOI: 10.7399/fh.10973

Abstract

Biological medicines nowadays have a great impact, as they offer treatment for diverse diseases and suppose a high cost for health system. Biosimilar medicines contain a version of an active substance already authorized as an original biotechnological medicine, whose patent has expired, and they comply with the guidelines published by the European Medicines Agency. These guidelines, where biosimilarity criteria are established, guarantee comparability between biosimilar product and reference one. Biosimilars' authorization is carried out through a centralized procedure based on clinical, non-clinical and quality studies. These studies allow the extrapolation of indications, frequently, without carrying out additional analyses. In several European countries, switching between original and biosimilar medicine is considered safe. In Spain, Pharmacy and Therapeutic Committee of hospitals, as consensus bodies among health professionals, are the most suitable bodies to establish the interchangeability criteria in each center. Biosimilar drugs contribute to sustainability and to improvement of the accessibility to medicines. Faced with this situation, Spanish Society of Hospital Pharmacy considers interesting to express its position about biosimilar medicines' strategies. Spanish Society of Hospital Pharmacy, in September 2015, published an information note about biosimilar medicines, in which its role as medicines similar in quality, safety and efficacy to the originals, but at lower cost, was highlighted. Likewise, it was stressed the role of hospital pharmacists within the Pharmacy and Therapeutic Committee of hospitals, where their knowledge for the selection, evaluation and use of medicines could be useful, in coordination and permanent collaboration with other units or clinical services of hospitals.

KEYWORDS

Biosimilars; Biological medicines; Switching; Hospital pharmacist.

PALABRAS CLAVE

Biosimilares; Medicamentos biológicos; Intercambio terapéutico; Farmacéutico hospitalario.

Resumen

Los medicamentos biológicos actualmente presentan un gran impacto, ya que ofrecen tratamiento para diversas enfermedades y suponen un elevado coste para el sistema sanitario. Los medicamentos biosimilares contienen una versión de una sustancia activa ya autorizada como medicamento biotecnológico original, cuya patente ha caducado, y cumplen con las guías publicadas por la European Medicines Agency, que establecen los criterios de biosimilitud para garantizar la comparabilidad entre el producto biosimilar y el de referencia. La autorización de los biosimilares se realiza mediante un procedimiento centralizado, a través de estudios comparativos clínicos, no-clínicos y de calidad, que permiten la extrapolación de indicaciones, frecuentemente sin realizar estudios adicionales. Algunos países europeos consideran seguro el intercambio entre medicamento original y biosimilar. En España, las Comisiones de Farmacia y Terapéutica hospitalarias, como órganos de consenso entre profesionales sanitarios, se consideran las más adecuadas para establecer los criterios de intercambiabilidad en cada centro. Los biosimilares contribuyen a la sostenibilidad y a la accesibilidad a los medicamentos. Ante esta situación, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria considera de interés expresar su posicionamiento sobre las estrategias relacionadas con los medicamentos biosimilares. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, en septiembre de 2015, publicó una nota informativa sobre los medicamentos biosimilares, en la que destacó su similitud en calidad, seguridad y eficacia respecto a los originales, pero con menor coste. Igualmente, se recalcó el papel del farmacéutico hospitalario en las Comisiones de Farmacia y Terapéutica hospitalarias, donde sus conocimientos son útiles para la selección, evaluación y empleo de los medicamentos, en coordinación y colaboración permanente con los demás servicios clínicos del hospital.



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.

Currently, biological medicines are having a great impact and will continue to do so in the near future, due to their potential to offer treatment alternatives for both frequent and rare diseases and due to the costs of these therapies for the health system. The advantages introduced by the emergence of biosimilar medicines include their contribution to sustainability and improved access to both biological and nonbiological medicines. Given this situation, and the fact that their evaluation and marketing process differs from that of other drugs, including generic drugs, the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) considers it of interest to express its position on the strategies to be followed concerning the processes of selecting, evaluating, and implementing these types of medicines in the health care setting.

Biosimilars: concepts and criteria of the European Medicines Agency

A biosimilar medicinal product is defined as one containing a version of an active substance already authorized as an original biotechnological medicine (reference medicine) in the European Economic Area, whose patent rights have expired, and which complies with the principles established in the European Medicines Agency (EMA) guidelines^{2,3}. These publications describe and establish guidelines for the evaluation of a biosimilar, the choice of reference product, and the principles that establish biosimilarity. The guidelines guarantee the following aspects, among others, concerning the biosimilar medicine:

- Comparability between the reference medicine and the biosimilar. Biological medicines are made from living organisms that are naturally variable, and so the active substance of a biological medicine is subject to a degree of interbatch variability, which is inherent to the way they are obtained. The approval of a biosimilar shares the same regulation concerning comparability with the reference medicine as that applied to changes in the manufacturing process of biotechnological drugs (ICH Q5E, November 2004)⁴. The main aim of this regulation is to provide the basic principles governing the comparability of a product, before and after making a change in the manufacturing process. For example, the regulation was applied to each of the 50 times the Remicade[®] manufacturing process was changed, including 3 high-risk occasions, and each of the 23 times the Mabthera[®] manufacturing process was changed, including 1 high-risk occasion⁵. This was done to ensure that the active substance obtained was comparable to that before the change in the manufacturing process.
- The molecular and biological characteristics of the active substance of a biosimilar must be the same as those of the reference medicine. For example, when an active substance is a protein, the amino acid sequence must be the same.
- The biosimilar and biological reference medicine must have the same posology and route of administration.
- Any deviation in terms of strength, pharmaceutical formulation, excipients, or presentation must be fully justified and in no case can it compromise safety. Changes that involve an improvement in the efficacy of the biosimilar versus the reference product are incompatible with the biosimilar authorization procedure. However, changes that include improvements in safety (such as decreased impurities or reduced immunogenicity) should be notified and do not rule out biosimilarity.

Biosimilar authorization process

The approval of biosimilars in the European Union (EU) is based on a solid legal framework, which was developed in 2004. All medicines produced using biotechnology and those for specific indications, such as cancer, degenerative diseases, and so on, are approved via a centralized procedure, and therefore most biosimilars are approved through the EMA. The EMA has specific regulations on the data required for the authorization of biosimilars, as well as general and specific technical guidelines according to the type of product to be developed. These guidelines are available on the EMA website⁶ and each time they are updated a draft is published to which comments are invited. This procedure is therefore based on transparency and communication between regulatory bodies, the pharmaceutical industry, and scientific organizations and associations, which can request changes should they deem them necessary. If a biosimilar does not fulfil the

criteria needed to establish its similarity to the reference medicine, the biosimilar must undergo the same approval process as that of a new medication and will have an active substance with a different name².

Biosimilars are approved for marketing when a positive benefit-risk balance has been demonstrated based on proven biosimilarity. Comparative studies are used to establish biosimilarity between the biosimilar and the reference medicine. These studies involve different levels of complexity depending on the medicine³:

1st level. Comparative quality studies: These studies are *in vitro* studies comparing protein structure and biological function using sufficiently sensitive techniques to detect any relevant clinical difference between the biosimilar and the reference medicine.

2nd level. Comparative nonclinical studies: These studies include *in vitro* pharmacodynamic and toxicology studies on the binding and activation (or inhibition) of physiological targets and their effect on cells. If there are no *in vitro* models, *in vivo* studies (in animal models) are conducted.

3rd level. Comparative clinical studies: The objective of these studies is not to demonstrate safety and efficacy in patients, because these aspects have already been demonstrated for the reference medicine. These studies are conducted to confirm biosimilarity or to clarify any questions that were not resolved by the analytical or functional tests. The 3rd level includes the following studies:

- Pharmacokinetic studies in healthy volunteers (if there are no toxicity issues) and in patients.
- Pharmacodynamic studies (PD). If available for the reference medicine, PDs provide endpoints by which to compare pharmacodynamic activity. In many cases, pharmacodynamic variables are more sensitive than clinical variables for the purposes of comparison.
- If PD endpoints are not available to compare drugs, a clinical efficacy trial should be conducted in a homogeneous population to detect any differences in clinical outcomes (the trial should be adequately powered, randomized, parallel-group, preferably double-blind, and use efficacy endpoints). The endpoints should preferably measure the pharmacological activity of the medicine and be less influenced by factors related to the patient or disease. The same equivalence margins are established that are used to compare therapeutic alternatives in equivalence studies. The need for clinical trials, and the number and type to be conducted for the approval of a biosimilar, are determined according to the complexity of the molecule, the availability of PD endpoints that correlate with efficacy, safety issues concerning the reference medicine (possible severity of adverse reactions and immunogenicity), and the possibility of extrapolating to other indications.

Biosimilars: extrapolation to other indications

Extrapolation to other indications is the responsibility of the EMA. If a medicine proves to be biosimilar to a reference product and has comparable safety and efficacy in one of its indications, these data may be extrapolated to other indications approved for the reference medicine. Given that the mechanism of action, posology, and pharmacokinetics of the biosimilar may vary for each indication, if it is destined for use in different therapeutic areas (e.g. rituximab in rheumatoid arthritis and in follicular lymphoma), additional studies may be needed in each therapeutic area. Safety data can be extrapolated once a similar safety profile has been demonstrated in one of its indications. The extrapolation of the immunogenicity data is not automatic. The data needed for approval include incidence, titre and persistence of antibodies, neutralization assays, assessment of clinical impact, and measures to manage the potential risk of immunogenicity³. However, data are routinely extrapolated to other indications when the route of administration of a biological medicine is changed. For example, a presentation of rituximab for subcutaneous administration has recently been marketed.

Interchangeability of reference medicines and biosimilars

Decisions on interchangeability and substitution are the responsibility of national competent authorities rather than that of the EMA. The EU member states have access to the scientific evaluations conducted by the EMA and to all the data presented in support of its decisions⁷. In line with the pre-

vious points on the characteristics and approval process of any biosimilar medicine in the EU, Dutch, Finnish, Scottish, Irish, and German regulatory agencies have presented their position statements on switching biosimilars under the supervision of prescribers⁹. Given the high similarity between the reference medicine and the biosimilar, they consider that there is no evidence to suggest that the immune system would react differently following a switch between the reference medicine and the biosimilar. Therefore, any switch between the two products can be considered safe. Switching must always be conducted under the supervision of the prescriber, with adequate clinical monitoring of the patient, who should be informed of the change and trained in the administration of the new medicine if needed. There is increasingly more evidence in support of switching^{9,14}.

Evaluation of biosimilars in reports by the GENESIS group

When the GENESIS group prepares a report on a medicine for which a biosimilar is available, either as the main target of the evaluation or as one of the alternatives to be compared (biosimilar and new), they are analysed as a single drug based on proven biosimilarity. The report identifies each drug by the active substance, in line with current legislation (Directive 2010/84/EU on pharmacovigilance and Royal Decree 1718/2010). The choice of the final position of the biosimilar and reference medicine is based on efficacy criteria and, in line with the principle of transparency endorsed by the GENESIS group, the laboratories that produce the reference product and the biosimilars are invited to comment on the report.

The SEFH position statement on biosimilars

Taking into account the foregoing points on biosimilars, the SEFH would like to state its position.

A strong regulatory framework is available

The EU pioneered the development of the first regulatory framework for biosimilars that includes general and specific guidelines. This regulatory framework has been recognized by various international organizations such as the FDA and the WHO, which have adopted its key regulatory aspects. The guidelines developed by the EMA guarantee comparability between the reference medicine and the biosimilar and their similarity in molecular and biological terms. The approval of a biosimilar shares the same criterion of comparability with the reference medicine as that applied to changes in the manufacturing process of the original biological medicine. The equivalence margins used in comparative clinical studies of biosimilars are the same as those used to compare alternatives in clinical trials.

Biosimilars are safe

The EMA has developed a rigorous safety regulatory system that includes the analysis of immunogenicity of the biosimilar compared to that of the reference medicine. The specific guidelines of the EMA on immunogenicity guarantee that the use of the biosimilar would not entail a greater risk of immunogenicity than that presented by the original if its manufacturing process is modified. As with any biological medicine, biosimilars are subject to the regulations governing comparability that apply when there are changes in the manufacturing process of these medicines. Pharmacovigilance programs that include safety and adverse drug reaction (ADR) reporting should be promoted for any new medication, including biosimilars.

Extrapolation to other indications can be carried out if similarity and comparable safety and efficacy have been demonstrated between the reference drug and the biosimilar in a given indication³

As mentioned above, extrapolation to other indications is the responsibility of the EMA. When a medication has proven biosimilarity to a reference product for a certain indication, with comparable safety and efficacy, its indications can be extrapolated to others approved for the reference medicine. However, given that the mechanism of action, posology, and pharmacokinetics of a medication vary for each indication, when a biosimilar is used in other therapeutic areas, additional clinical efficacy and safety trials may be needed to detect any differences in clinical outcomes in the relevant populations. In most cases safety data can be extrapolated after a similar

safety profile has been demonstrated in one indication. The extrapolation of immunogenicity data is not automatic. The data needed for approval include several parameters and measures to manage the potential risk of immunogenicity. Data are routinely extrapolated to other indications when the route of administration of a biological medicine is changed.

Interchangeability between the reference medicine and the biosimilar is increasingly based on better evidence

In Europe, national regulatory agencies are responsible for defining the criteria on interchangeability and substitution. In several countries, these agencies have issued position statements in favour of the interchangeability of biosimilars under the supervision of the prescribing physician and have endorsed the direct exchange of these medicines in the hospital setting. These decisions are based on the high similarity between the reference medicine and the biosimilar. These agencies consider that there is no evidence to suggest that the immune system would react differently following a switch between the reference medicine and the biosimilar. Therefore, any switch between them can be considered safe.

The Pharmacy and Therapeutics Committee of hospitals and the Autonomic Committees play a key role in the evaluation and inclusion of biosimilars in hospitals. As with any other biological medicine, these commissions establish the criteria of use, therapeutic exchange and monitoring

The Pharmacy and Therapeutics Committees (PTC) of hospitals and Autonomic Committees are consensus bodies whose primary function is to promote the rational use of medicines. As with other medicines, these committees are responsible for determining the position of the biosimilar product within the therapeutic arsenal of the hospital and for establishing the appropriate measures to guarantee traceability and ADR reporting (Royal Legislative Decree 1/2015, July 24, approving the revised text of the Law on Guarantees and Rational Use of Medicines and Medical Devices. Chapter III, Article 84). Each PTC establishes whether a biosimilar can be interchanged and the criteria to be applied through the consensus of all interested agents (prescribing physicians, hospital pharmacists, primary care pharmacists, healthcare managers, and patients). Interchangeability in the hospital setting is permitted if it is approved by the PTCs of the hospitals, the Autonomic Committees, and the prescribing physician, who is represented in these Committees.

The traceability of biosimilar medicines must be guaranteed

Since biological drugs are made from living organisms, the active substance of a biological medicine can have a degree of variability between batches. As with other biological medicines, in order to guarantee the unambiguous identification and traceability of a prescribed, prepared, dispensed, and administered biosimilar, mechanisms must be established that, while guaranteeing the prescription by active principle, also allow the trademark, batch number, and expiration date of the medicine to be registered¹⁵. These data should appear in the primary and secondary packaging of the medication and should be included in the patient's medical record. This procedure would be facilitated by the implementation of automated mechanisms. These measures not only guarantee the accurate traceability of medicines, but also ensure pharmacovigilance activities and the safety of them. These aspects should be promoted for any new medicine, including biosimilars.

Information on biosimilar medicines should be offered

We consider that the appropriate health authorities should take responsibility for the dissemination of impartial and objective information on biosimilars and promote the mutual transmission of knowledge in this area. In this process, the experience of hospital pharmacists in selecting medicines should be taken into consideration, as well as their experience in passing on information and educating health carers and patients regarding medications. When biosimilar or reference products are interchanged, the patient should be informed and, if needed, trained in the administration of the new drug. Patients should take part in therapeutic decisions that influence their health. To achieve this aim, they require adequate training and information from all the health professionals involved in their treatment.

Biosimilars support the sustainability of the health system

The interest of the SEFH in participating in improving access to new drugs and improving the efficiency of the Spanish Health System has been made explicit on many occasions, as evidenced by the position document on access to antineoplastic drugs¹⁶. The introduction of biosimilars in health care allows pharmaceutical costs to be controlled more efficiently by achieving health outcomes similar to those obtained with reference medicines but at a lower cost. Access to new drugs that provide clinical benefit can be improved by the introduction of biosimilars given their lower costs. The Spanish Law on Public Sector Contracts promotes access to new drugs and contracting through public tender. The acquisition of medicines for state hospitals is subject to public tender in which process biosimilars compete on equal terms with the reference medicines. In some cases (e.g. filgrastim, erythropoietins, and insulins), the change of medicine in health care practice has not compromised effectiveness or safety, but has been shown to have positive effects on efficiency, leading to marked economic savings for the Spanish Health System¹.

The hospital pharmacist plays a key role in the pharmacotherapeutic management of biosimilars

Hospital pharmacists support active and consensual collaboration with all health professionals in the PTC of each health centre or at the regional level in the selection of biosimilar medicines, the transfer of information and knowledge between health professionals and patients, and the establishment of protocols that determine when and under what conditions an original biological is interchangeable with the corresponding biosimilar. As with other medicines, hospital pharmacists will actively participate in pharmacovigilance tasks through the notification of suspected ADRs with biosimilar medicines and in safety programs linked to the registration of new medicines. As with other biological medicines, the hospital pharmacist plays a key role in ensuring traceability during all stages of the use of a biosimilar.

Bibliography

1. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre biosimilares. 24 de septiembre de 2015. [Accesed 27/05/2017]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/Posicionamiento_Biosimilares_SEFH_VF.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Guidelines on Similar Biological Medicinal Products. [Accesed 09/05/2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
3. European Medicines Agency and the European Commission. 2017. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. [Accesed 27/05/2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
4. European Medicines Agency (EMA). ICH Q5E, CPMP/ICH/5721/03. Comparability of Biotechnological/Biological products: Note for guidance on biotechnological/Biological products subject to changes in their manufacturing process. [Accesed 09/05/2017]. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf
5. Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):829-34. DOI: 10.1185/03007995.2016.1145579
6. European Medicines Agency (EMA): Product-specific biosimilar guidelines. [Accesed 09/05/2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=Wc0b01ac058002958c#Product-specific_biosimilarguidelines
7. European Medicines Agency (EMA). [Accesed 09/05/2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000129.jsp&mid=Wc0b01ac05800533e0f
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs.* 2017;31(2):83-91. DOI: 10.1007/s40259-017-0210-0
9. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al.; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2304-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5
10. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):690-6. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw216
11. Park W, Suh CH, Shim SC, Molina FFC, Jeka S, Medina-Rodriguez FG, et al. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs.* 2017;31(4):369-77. DOI:10.1007/s40259-017-0233-6
12. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Stasiuk B, et al. Longterm efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug 9. pii:annrheumdis-2017-211591. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211591 [Epub ahead of print].
13. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(11):1290-5. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000953
14. Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, Medina Medina R, Salgueiro Rodríguez I, Aguilar Melero P, et al. Evolution after switching to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical remission. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(9):595-604. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.005
15. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. *Boletín Oficial del Estado* nº 17 (20 de enero de 2011).
16. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital al acceso a nuevos fármacos antineoplásicos. [Accesed 27/05/2017]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/posicionamiento_SEFH_acceso_farmacos_oncologicos_2015.pdf

The SEFH is aware that the judicious introduction of biosimilars contributes to improved patient access to biological treatments and to the sustainability of the Health System. The strict authorization procedure conducted by the EMA guarantees the efficacy and safety of biosimilars. The application of this authorization in hospitals must be conducted with transparency under appropriate professional consensus, which is ensured by the fact that the position of these medicines in the therapeutic arsenal is determined by a competent body, such as the PTC.

Funding

No funding declared.

Acknowledgments

The authors would like to thank their collaboration in the preparation of this document to the working groups of the SEFH: Evaluation of News, Standardization and Research in the Selection of Medicines (GENESIS) and Group of Oncology Pharmacy (GEDEFO), and to the members of the MAPEX_SEFH project of External Patients.

Conflicts of interest

No conflicts of interest declared.

Other authors:

Maria Josep Carreras-Soler^{2,10}, Ramón Morillo-Verdugo^{3,11},
Cristina Gastalver-Marín¹², Ana Lozano-Blázquez¹³,
Montserrat Pérez-Encinas¹⁴.

¹Grupo GENESIS. ²Grupo GEDEFO. ³Proyecto MAPEX. ¹⁰Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona. Spain. ¹¹Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de Valme, Sevilla. Spain. ¹²Secretaría científica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Madrid. Spain. ¹³Servicio de Farmacia, Hospital Central de Asturias, Oviedo. Spain. ¹⁴Servicio de Farmacia, Hospital Fundación Alcorcón, Alcorcón (Madrid). Spain.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

• Gómez-Lumbreras A, Trapero-Bertrán M. El papel de la evaluación económica en las Comisiones Farmacoterapéuticas de dos hospitales de tercer nivel. *Farm Hosp.* 2018;42(4):184-185.



CARTAS AL DIRECTOR

El papel de la evaluación económica en las Comisiones Farmacoterapéuticas de dos hospitales de tercer nivel

The role of the economic evaluation in the Pharmacotherapeutic Committees of the two hospital of third level

Ainhoa Gómez-Lumbreras¹, Marta Trapero-Bertran²

¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. España. ²Facultad de Ciencias Económicas y Sociales, Universitat Internacional de Catalunya (UIC). España.

Autor para correspondencia

Ainhoa Gómez Lumbreras
P.º Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona. España

Correo electrónico:
ainhoaglu@gmail.com

• Recibido el 28 de febrero de 2018;
• aceptado el 14 de abril de 2018.
• DOI: 10.7399/fh.11003

Sra. Directora:

En España, el gasto farmacéutico en 2010 (18.155,7 millones de euros entre gasto farmacéutico hospitalario y ambulatorio) supuso un 30,6% del gasto sanitario aproximadamente¹.

En los hospitales de tercer nivel del territorio español en general los medicamentos oncológicos suponen una importante parte del presupuesto hospitalario¹. Las Comisiones Farmacoterapéuticas (CFT) tienen que evaluar y seleccionar los medicamentos garantizando que el uso de los medicamentos se haga bajo las premisas de la eficacia, seguridad y eficiencia^{2,3}.

Describimos la metodología seguida por las CFT de dos hospitales de Cataluña, Hospital Universitario Vall d'Hebrón (HUVH) y Hospital Universitario de Bellvitge (HUB), para la inclusión de nuevos fármacos en sus correspondientes Guías Farmacoterapéuticas (GFT).

Se contactó con los cargos responsables de las CFT (personal facultativo de los Servicios de Farmacia y de Farmacología Clínica) y de la estructura organizativa y de gestión (coordinador de calidad del HUVH, subdirección de Gestión Administrativa del HUVH) durante el último trimestre del año 2016 para conocer el funcionamiento de las respectivas CFT.

La estructura organizativa de ambos hospitales se puede consultar en la página web o intranet de HUVH (<http://www.vhebron.net>) y HUB (<http://www.bellvitgehospital.cat/>).

La CFT del HUVH la componen un presidente (médico internista), un secretario (farmacéutico), un promotor (jefe de Sección del Servicio de Farmacia) y 16 vocales: 14 médicos adjuntos, entre ellos 3 farmacólogos, 2 farmacéuticos, 1 enfermero de urgencias y la subdirectora asistencial. Se reúne con una periodicidad mensual.

La CFT del HUB está compuesta por un presidente (Jefe de Servicio de Farmacia), una secretaria (Adjunta del Servicio de Farmacia) y como vocales 7 médicos adjuntos del HUB (uno de ellos farmacólogo clínico), 2 enfermeras y 1 farmacéutica.

En la figura 1 se muestra el procedimiento para valorar la inclusión de un nuevo fármaco en la GFT hospitalaria de ambos hospitales.

Los Servicios de Farmacia y/o Farmacología Clínica realizan los informes técnicos, en los que se incluye un apartado con el título de "evaluación económica", que contempla el número de pacientes que se prevea tratar en el hospital y el coste del tratamiento por paciente, esto es, número de envases por el tiempo por paciente (máximo a un año vista). Este análisis económico solo tiene en cuenta costes directos, y, en algunos casos, se evalúa los ratios incrementales de coste eficacia con respecto a las alternativas terapéuticas

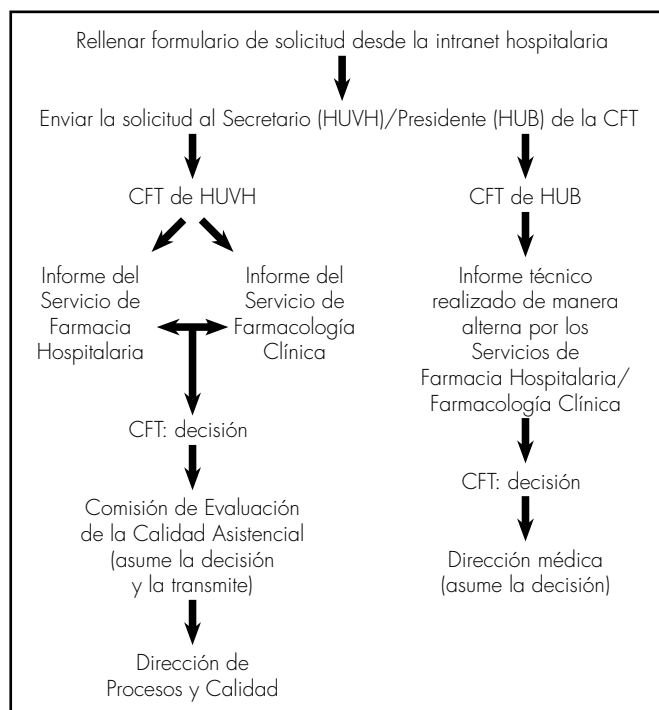


Figura 1. Diagrama de los pasos a seguir para la inclusión de un nuevo fármaco en la GFT hospitalaria en el HUVH y en el HUB.



existentes, en general, con datos de estudios realizados fuera de España. En ambos, la decisión de la CFT es asumida por órganos de dirección.

Los análisis de impacto presupuestario estiman la repercusión económica al incluir el nuevo fármaco en los presupuestos sanitarios, y complementan la información de una evaluación económica, pero no son suficientes por sí mismos⁴.

A pesar del crecimiento en el número de análisis de evaluación económica y de su incorporación en la toma de decisiones sanitarias de muchos de los países europeos, la inclusión de medicamentos en las GFT sigue basándose predominantemente en razones clínicas, independientemente de que la evidencia económica indique eficiencia o no a su alternativa terapéutica⁵.

El Servicio Catalán de la Salud dispone de una guía pública de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario, donde se explicitan los criterios técnicos cuando se quieren desarrollar estos tipos de análisis y tenerlos en cuenta en las decisiones sobre nuevos fármacos en Cataluña⁴.

Es importante destacar que se han utilizado solo dos hospitales de tercer nivel y que podrían existir variaciones en el funcionamiento según diferentes niveles hospitalarios e incluso en la misma comunidad autónoma.

La evaluación económica debería tener un papel destacado en la inclusión de nuevos fármacos en las GFT de los hospitales, ya que ayuda a conseguir la sostenibilidad del Sistema.

Bibliografía

1. Prades J, Borràs JM. La priorización de fármacos oncológicos en el sistema hospitalario de Cataluña: estudio cualitativo de casos. *Gac Sanit.* 2010;25(5):416-22. DOI: 10.1016/j.gaceta.2010.05.007
2. Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME. Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los hospitales en España. *Farm Hosp.* 2011;35(6):305-14. DOI: 10.1016/j.farma.2010.07.004
3. Generalitat de Catalunya. Decret 53/2006, de 28 de març, de mesures de reforma de l'Institut Català de la Salut. Article 15. Modificacions en l'estructura orgànica central de l'Institut Català de la Salut. Responsabilitats i funcions dels/de les caps de servei. [Consultado 13/10/2016]. Accesible en: http://portaljuridic.gencat.cat/ca/pjur_ocults/pjur_resultats_fitxa?action=fitxa&documentId=455591
4. PuigJunoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M y Servei Català de la Salut. Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Generalitat de Catalunya. [Consultado 10/10/2016]. Accesible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/mini-site/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/Informe-cambios-GAEIP-v1.0_CASTELLANO.pdf. Departament de Salut. Servei Català de Salut [CatSalut]; Barcelona; 2014.
5. Hughes D, Reynolds DJ. Pharmacoeconomics: Principles and relevance to the activities of drug and therapeutics committees. *Clin Med.* 2009;9:490-2. DOI: 10.7861/clinmedicine.9-5-490