

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editoriales

217 La contribución del farmacéutico clínico a la atención del paciente en Urgencias

Ana María de Andrés-Lázaro, Óscar Miró Andreu

219 Evaluar para formar

Eva Negro-Vega, Ana Lozano-Blázquez

Originales

221 Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas

Silvia Vázquez-Blanco, Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Carlos Crespo-Diz

228 Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad

Rosa Alexandra Calvo-Salazar, Maribel David, Martha Isabel Zapata-Mesa, Carolina María Rodríguez-Naranjo, Naira Yadira Valencia-Acosta

234 Estudio comparativo de contaminación de tres sistemas cerrados para la preparación de fármacos peligrosos mediante simulación con fluoresceína

Eva González-Haba-Peña, Silvia Manrique-Rodríguez, Ana María Herranz-Alonso, Irene Iglesias-Peinado, María Sanjurjo-Sáez

239 Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos

Carlota Salazar-Santander, María Teresa Miana-Mena, Bernardino González-de-la-Presa, Carmen López-Cabezas

244 Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético

Enrique Cervera, Fernando de Andrés-Nogales, Félix Armada, Luis Arias, Itziar Oyagüez, Concha Martínez

Revisión

251 Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro

Ricardo Constantino Ginestal-López

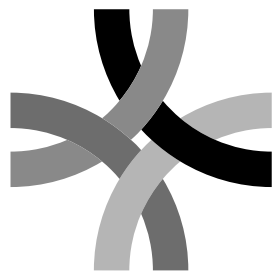
Documento de Consenso

261 Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer

María José Otero, Ruth Vera, Cristina González-Pérez, Francisco Ayala de la Peña, Ángeles Peñuelas, Nuria Quer, Grupo de Trabajo SEFH-SEEO-SEOM para la seguridad del paciente oncológico

Índice Anual

269 Índice Anual



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

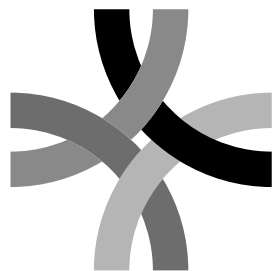
Contacto de soporte

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

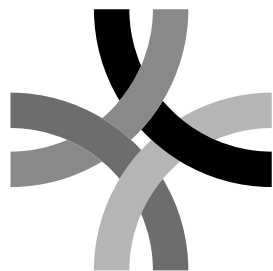
Dña. Cristina Calzón Blanco

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NUEVAS NORMAS DE PUBLICACIÓN MAYO 2017

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

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

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

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

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

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

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

Tipos y extensión de los artículos

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

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

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

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

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

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

Cartas al director. Se recogerán en esta sección:

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

Características de los diferentes tipos de artículos

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

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

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

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

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

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir las siguientes guías:

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

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

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

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

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

Primer documento

Página del título: Constará de la siguiente información:

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

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

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

- Autor responsable del manuscrito y dirección

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

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

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

- La carta de presentación debe indicar:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- La aprobación de la versión final para su publicación.

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

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

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

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

Segundo documento (cuerpo del artículo)

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

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

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

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

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

5. Capítulo de libro:

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

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

6. Informe científico o técnico:

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

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

7. Tesis doctoral:

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

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

8. Documentos legales:

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

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

9. Material electrónico

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

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

Monografía en Internet:

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

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

Página Web:

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

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

Base de datos en Internet:

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

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

OBLIGACIONES DEL AUTOR

Responsabilidades éticas

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

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

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

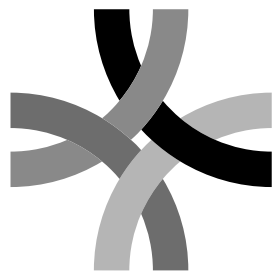
Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

Obtención de permisos

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

Protección de datos

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



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 42. Número 6.
Noviembre-Diciembre 2018

Editoriales

217 La contribución del farmacéutico clínico a la atención del paciente en Urgencias

Ana María de Andrés-Lázaro, Óscar Miró Andreu

219 Evaluar para formar

Eva Negro-Vega, Ana Lozano-Blázquez

Originales

221 Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas

Silvia Vázquez-Blanco, Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Carlos Crespo-Diz

228 Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad

Rosa Alexandra Calvo-Salazar, Maribel David, Martha Isabel Zapata-Mesa, Carolina María Rodríguez-Naranjo, Naira Yadira Valencia-Acosta

234 Estudio comparativo de contaminación de tres sistemas cerrados para la preparación de fármacos peligrosos mediante simulación con fluoresceína

Eva González-Haba-Peña, Silvia Manrique-Rodríguez, Ana María Herranz-Alonso, Irene Iglesias-Peinado, María Sanjurjo-Sáez

239 Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos

Carlota Salazar-Santander, María Teresa Miana-Mena, Bernardino González-de-la-Presa, Carmen López-Cabezas

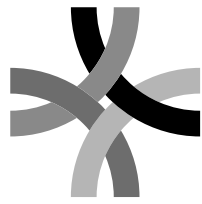
244 Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético

Enrique Cervera, Fernando de Andrés-Nogales, Félix Armadá, Luis Arias, Itziar Oyagüez, Concha Martínez

Revisión

251 Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro

Ricardo Constantino Ginestal-López



Sumario *(cont.)*

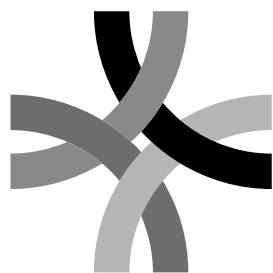
Volumen 42. Número 6.
Noviembre-Diciembre 2018

Documento de Consenso

- 261 Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer

*María José Otero, Ruth Vera, Cristina González-Pérez,
Francisco Ayala de la Peña, Ángeles Peñuelas, Nuria Quer, Grupo de Trabajo
SEFH-SEEO-SEOM para la seguridad del paciente oncológico*

269 Índice Anual



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 42. Number 6.
November-December 2018

Editorials

- 217 Contribution of clinical pharmacists to patient's care in the
Emergency Department

Ana María de Andrés-Lázaro, Óscar Miró Andreu

- 219 Evaluate to train

Eva Negro-Vega, Ana Lozano-Blázquez

Originals

- 221 pH determination as a quality standard for the
elaboration of oral liquid compounding formula

*Silvia Vázquez-Blanco, Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa,
Carlos Crespo-Diz*

- 228 Drug-related problems causing hospital admissions
in the emergency rooms at of high
complexity hospital

*Rosa Alexandra Calvo-Salazar, Maribel David,
Martha Isabel Zapata-Mesa, Carolina María Rodríguez-Naranjo,
Naira Yadira Valencia-Acosta*

- 234 A comparative study of contamination in three closed
systems for the preparation of hazardous drugs through
simulations with fluorescein

*Eva González-Haba-Peña, Silvia Manrique-Rodríguez,
Ana María Herranz-Alonso, Irene Iglesias-Peinado,
María Sanjurjo-Sáez*

- 239 Biochemical test as an efficient system to
improve safety in parenteral nutrition
for premature infants

*Carlota Salazar-Santander, María Teresa Miana-Mena,
Bernardino González-de-la-Presa, Carmen López-Cabezas*

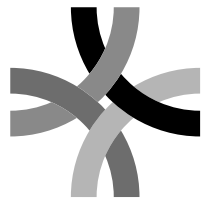
- 244 Budget impact analysis of dexamethasone
intravitreal implant for the treatment
of diabetic macular oedema

*Enrique Cervera, Fernando de Andrés-Nogales, Félix Armadá, Luis Arias,
Itziar Oyagüez, Concha Martínez*

Review

- 251 Immunotherapy for neurological diseases, present and future

Ricardo Constantino Ginestal-López



Contents *(cont.)*

Volume 42. Number 6.
November-December 2018

Consensus Document

261 Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients

*María José Otero, Ruth Vera, Cristina González-Pérez,
Francisco Ayala de la Peña, Ángeles Peñuelas, Nuria Quer, Grupo de Trabajo
SEFH-SEEO-SEOM para la seguridad del paciente oncológico*

269 **Annual Index**

Cómo citar este artículo:

- De Andrés-Lázaro AM, Miró Andreu O. La contribución del farmacéutico clínico a la atención del paciente en Urgencias.
- Farm Hosp. 2018;42(6):217-218.

**EDITORIAL**

Artículo bilingüe inglés/español

La contribución del farmacéutico clínico a la atención del paciente en Urgencias**Contribution of clinical pharmacists to patient's care in the Emergency Department**Ana María de Andrés-Lázaro¹, Òscar Miró Andreu²¹Farmacia, Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona. España. ²Área de Urgencias, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona. España.**Autor para correspondencia**Ana María de Andrés-Lázaro
Parc Sanitari Pere Virgili, Xaloc.
C/ Esteve Terradas, 30.
08023 Barcelona.Correo electrónico:
ana.de.andres@gmail.comRecibido el 26 de mayo de 2018;
aceptado el 12 de septiembre de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11081

Los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH) destacan como uno de los ámbitos en los que el paciente presenta un mayor riesgo de sufrir algún tipo de evento adverso. En nuestro entorno, el estudio EVADUR —un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, realizado en 21 SUH españoles— puso de manifiesto que, de 3.854 pacientes visitados en un SUH, aproximadamente en un 12% de los casos se produjo algún incidente o evento adverso¹. El 70% de estos incidentes se habrían podido evitar. El 24,1% de los eventos adversos que produjeron daño al paciente estaban relacionados con la medicación¹ y se estima que alrededor de un 30% de los pacientes que ingresan procedentes del SUH presentan un error de medicación². El momento de la preparación y administración de medicación han sido identificados como procesos críticos³.

Son muchos los factores que confluyen en un SUH contribuyendo a la ocurrencia de un mayor número de errores. El paciente se presenta como un desconocido para el facultativo, y a menudo su información clínica es difícil de obtener. A esto se suman aspectos relacionados con el entorno (interrupciones frecuentes, elevada presión asistencial, funcionamiento ininterrumpido, etc.) y con el personal (alta rotación, desgaste, problemas de comunicación, fatiga, etc.). En el caso de los errores de medicación, destaca la frecuente utilización de fármacos de alto riesgo, órdenes verbales, la necesidad de una rápida velocidad de atención y el uso de múltiples vías de administración. Por tanto, el manejo de la medicación se sitúa entre las primeras causas de iatrogenia en los SUH, aunque se trata de un factor prevenible.

Pese a que la presencia del farmacéutico en los SUH se remonta a los años 70, inicialmente sus funciones estaban limitadas a la gestión y distribución de los medicamentos. Afortunadamente, en los últimos años se ha observado una evolución hacia un perfil de farmacéutico clínico, capaz de ofrecer una amplia cartera de servicios. Esta incluye: adecuación de tratamientos a la guía farmacoterapéutica de cada centro, atención farmacéutica a pacientes, obtención de anamnesis farmacoterapéutica, garantizar la continuidad en las transiciones asistenciales, resolución de consultas,

revisión de prescripciones, asistencia en casos de intoxicación, formación de residentes y estudiantes, etc.⁴.

Actualmente, el farmacéutico asume el reto de incorporarse al SUH como parte integral del equipo multidisciplinar. Para ello, no solo debe aplicar sus competencias y conocimientos como experto en farmacoterapia (durante el pase de visita, en la revisión de órdenes médicas, resolución de consultas, etc.), sino que también debe poner en valor otras habilidades. Entre estas se encuentran la identificación de problemas relacionados con el medicamento (PRM), la implementación de programas de conciliación de la medicación habitual, llevar a cabo una atención centrada en la persona (mediante recomendaciones individualizadas para cada paciente), etc. Todo ello, sin olvidar su participación tanto en la docencia como en la investigación y desarrollo de protocolos de actuación en el SUH.

En nuestro entorno se ha producido un incremento gradual de la incorporación del farmacéutico clínico a los SUH. La creación en 2006 del grupo de trabajo REDFASTER ha contribuido al desarrollo y visibilidad de este perfil profesional. Entre sus objetivos se incluyen la mejora de la calidad de la atención al paciente a través del uso racional del medicamento en urgencias y el fomento de la colaboración asistencial, docente y de investigación con otros profesionales sanitarios. Según datos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), aproximadamente la quinta parte de los Servicios de Farmacia proveen, en algún grado, Atención Farmacéutica al SUH⁵.

Los beneficios de la incorporación del farmacéutico clínico como parte del equipo multidisciplinar del SUH incluyen mejoras tanto en resultados en salud como económicos. Mediante su participación directa en la revisión de tratamientos ha demostrado ser un agente capaz de reducir la tasa de error de medicación, al detectar los errores de medicación e interceptarlos antes de que alcancen al paciente⁶. Además, la mitad de los pacientes atendidos en estos servicios presentan algún PRM, principalmente causados por la falta de prescripción de un medicamento necesario o bien con la utilización de tratamientos desaconsejados en la nueva situación clínica.



La presencia del fármaco facilita tanto la identificación como la resolución precoz de estos PRM, suponiendo un ahorro de hasta el 20%⁷.

La implantación y liderazgo de programas de conciliación es otro de los campos desarrollados por los farmacéuticos. Se ha estimado que prácticamente la totalidad de los pacientes presentan discrepancias en sus listas de medicación habitual. El farmacéutico ha demostrado la capacidad de obtener una anamnesis farmacoterapéutica correcta y completa, identificando un mayor número de fármacos habituales por paciente respecto al médico, probablemente debido a la posibilidad de dedicar un mayor tiempo a la entrevista con el paciente o familiar. Asimismo, es frecuente detectar errores de conciliación en un elevado porcentaje de los pacientes tratados en el SUH, siendo la causa principal la omisión de un tratamiento necesario para el paciente. La aceptación de las intervenciones farmacéuticas por parte de los *urgenciólogos* es elevada y más de la mitad de los errores de conciliación detectados se consideran clínicamente relevantes⁸. En población de edad avanzada se ha demostrado que la conciliación de la medicación, realizada mediante la incorporación de un farmacéutico especialista, es capaz de reducir los PRM en los pacientes ancianos con alto riesgo de padecerlos que son atendidos en una unidad de corta estancia vinculada a un SUH⁹.

En los últimos años también se empieza a poner en valor el rol del farmacéutico en actividades clínicas. Las intervenciones realizadas están respaldadas por un elevado nivel de evidencia según las guías de práctica clínica disponibles e incluso se han asociado a una disminución teórica de la morbimortalidad¹⁰. También se han llevado a cabo iniciativas centradas en patologías altamente prevalentes como fibrilación auricular y diabetes. En el caso de la fibrilación auricular, un elevado porcentaje de pacientes puede presentar un resultado negativo asociado a la medicación, y en casi la mitad de los casos éstos están relacionados con el tratamiento de la fibrilación auricular. Dado el carácter evitable de algunos de estos resultados negativos asociados a la medicación, la detección por parte del farmacéutico podría contribuir a incrementar la calidad de la atención al paciente¹¹. En cuanto a la atención en pacientes diabéticos, la intervención

del farmacéutico contribuye a un incremento de la adherencia a las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias sobre el tratamiento hipoglucemiante prescrito¹². Finalmente, también destaca la creación de redes de trabajo, como la red de antidotos, que mediante una aplicación informática conecta diferentes servicios de farmacia para asegurar una actuación eficiente en casos de intoxicación¹³.

Pese a los resultados positivos, la realidad es que la presencia del farmacéutico en los SUH es todavía insuficiente. *A priori*, el principal escollo es la falta de recursos económicos de los centros. Sin embargo, no es la única barrera. La idiosincrasia del SUH requiere una cobertura horaria amplia y una reorganización tanto del Servicio de Farmacia como del SUH para acomodar esta nueva figura. Un punto de consenso es la necesidad de presencia física del farmacéutico en el SUH¹⁴, puesto que facilita la accesibilidad y permite una validación prospectiva de los tratamientos. Por tanto, el reto es desarrollar estrategias que permitan conciliar los recursos disponibles con la exigente demanda. Para ello, es necesario trabajar los criterios de priorización de pacientes en este entorno, por ejemplo seleccionando los pacientes de edad avanzada, con múltiples comorbilidades y polimedición¹⁵. Otra estrategia que se puede considerar es el desarrollo de herramientas de soporte a la decisión clínica (como sistemas de prescripción electrónica asistida), si bien la evidencia sobre su utilidad todavía es limitada¹⁵.

En resumen, en los últimos años el rol del farmacéutico clínico en los SUH ha evolucionado hasta constituir un miembro más del equipo multidisciplinar, valorado favorablemente por el resto de profesionales. Entre un amplio abanico de funciones destaca su participación en la revisión y optimización de tratamientos, así como su papel en la prevención de error de medicación. Desde la perspectiva del médico de urgencias, la figura del farmacéutico clínico en urgencias constituye sin duda una valiosa ayuda, pues los SUH son un área de especial riesgo de eventos adversos relacionados con los tratamientos farmacológicos, por lo que en este entorno de alto riesgo la labor de salvaguarda del farmacéutico clínico pueda ser coste beneficiosa.

Bibliografía

- Tomás Vecina S, Chanovas Borràs M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.
- Gutiérrez Pauls L, González Álvarez I, Requena Caturla T, Fernández Capitán MC. Errores de prescripción en pacientes que ingresan en un servicio de medicina interna procedentes de urgencias. *Farm Hosp*. 2006;30(2):85-91.
- Pérez-Díez C, Real-Campaña JM, Noya-Castro MC, Andrés-Paricio F, Abad-Sazatornil MR, Bienvenido Povar-Marco J. Errores de medicación en un servicio de urgencias hospitalario: estudio de situación para mejorar la seguridad de los pacientes. *Emergencias*. 2017;29:412-5.
- Morgan SR, Acquistio NM, Coralic Z, Basalyga V, Campbell M, Kelly JJ, et al. Clinical pharmacy services in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2018;36(10):1727-32.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informe 2015. Sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [consultado 10/5/2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
- Patanwala AE, Sanders AB, Thomas MC, Acquistio NM, Weant KA, Baker SN, et al. A prospective, multicenter study of pharmacist activities resulting in medication error interception in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;59:369-73.
- Ucha-San Martín M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2012;24:96-100.
- Urbieta Sanz E, Trujilano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Galicia Puyol S, Caballero Requejo C, Piñera Salmerón P. Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2014;38:430-7.
- Piqueras Romero C, Calderón Hernanz B, Segura Frago A, Juárez González R, Berrócal Javato MA, Calleja Hernández MA. Ensayo clínico controlado y aleatorizado para evaluar el efecto que tiene la intervención de un farmacéutico especialista en los problemas relacionados con la medicación de pacientes ancianos ingresados en una unidad de corta estancia de urgencias. *Emergencias*. 2015;27:364-70.
- Pérez León M, Alonso Ramos H, González Munguía S, Marrero Penichet SM, Molero Gómez R. Evaluación de la calidad de las intervenciones farmacéuticas en urgencias basada en la evidencia científica. *Farm Hosp*. 2014;38(2):123-9.
- Torres-Degayón V, Montero-Pérez FJ, Torres-Murillo JM, Faus-Dáder MJ, Baena-Parejo MI, Calleja-Hernández MA. Resultados negativos asociados a la medicación en los pacientes con fibrilación auricular permanente atendidos en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2016;28:75-82.
- Caballero Requejo C, Urbieta Sanz E, Trujilano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Onteniente Candela M, Piñera Salmerón P. Hypoglycemic treatment of diabetic patients in the Emergency Department. *Farm Hosp*. 2016;40(3):172-86.
- Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Pelóez M, Broto-Sumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué-Xarar S. Creación de una red virtual de antidotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña. *Farm Hosp*. 2017;41(3):317-33.
- García-Martín A, Maroun-Eid C, Campino-Villegas A, Oliva-Manuel B, Herrero-Ambrosio A, Quintana-Díaz M. Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2017;41(3):357-70.
- Bilbao Gómez-Martino C, Nieto Sánchez A, Fernández Pérez C, Borrego Hernando MI, Martín-Sánchez FJ. Perfil de riesgo y análisis comparativo de los errores de conciliación de medicamentos según el médico prescriptor y la herramienta de prescripción. *Emergencias*. 2017;29:384-90.

How to cite this article:

- : De Andrés-Lázaro AM, Miró Andreu O. Contribution of clinical
- : pharmacists to patient's care in the Emergency Department.
- : Farm Hosp. 2018;42(6):217-218.

**EDITORIAL**

Bilingual edition english/spanish

Contribution of clinical pharmacists to patient's care in the Emergency Department

La contribución del farmacéutico clínico a la atención del paciente en Urgencias

Ana María de Andrés-Lázaro¹, Òscar Miró Andreu²¹Pharmacy Unit, Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona. Spain. ²Emergency Unit, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona. Spain.**Author of correspondence**

Ana María de Andrés-Lázaro
Parc Sanitari Pere Virgili, Xaloc.
C/ Esteve Terradas, 30.
08023 Barcelona.

Email:
ana.de.andres@gmail.com

Recibido el 26 de mayo de 2018;
aceptado el 12 de septiembre de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11081

The Hospital Emergency Department (HED) stands out as one of the settings where patients are at a higher risk of experiencing some type of adverse event. In our setting, the EVADUR study (an observational, prospective, multicenter study, conducted in 21 Spanish HEDs), showed that some incident or adverse event occurred in approximately 12% of 3,854 patients seen¹. Of these incidents, 70% could have been prevented. Within adverse events that caused harm to the patient, 24.1% were drug-related¹, and it is estimated that around 30% of patients admitted to hospital through the HED will present some medication error (ME)². The processes of preparation of medication and its administration have been identified as critical³.

There are many factors that converge in a HED, and these contribute to making a higher number of errors. Patients who present are unknown to the physician, and their clinical information is often difficult to obtain. Additionally, there are aspects associated with the setting (frequent interruptions, high workload, uninterrupted activity, etc.) and with the staff (high rotation, burnout, communication problems, fatigue, etc.). In the case of MEs, it must be pointed out that high-risk drugs are often used, there are verbal orders, fast management is required, and multiple routes of administration are used. Therefore, use of medication is placed among the first causes of iatrogenesis in HEDs, though this is a factor that can be prevented.

Although the presence of the Pharmacist in HEDs dates back to the 70s, initially their role was limited to managing and dispensing medications. Fortunately, in recent years an evolution has been observed towards a Clinical Pharmacist profile, able to offer a wide portfolio of services. This includes: adapting treatments to the formulary of each center, pharmaceutical patient care, conducting pharmacotherapeutic anamnesis, ensuring continuity in patient care transitions, answering to consultations, review of prescriptions, patient care in cases of intoxication, training for residents and students, etc.⁴.

Currently, the Pharmacist has accepted the challenge of incorporating to the HED as a member of the multidisciplinary team. For this aim, they must not only apply their competence and knowledge as experts in pharmacotherapy (during medical rounds, review of medical orders, consultations),

but they must also put into practice other skills, including the detection of drug-related problems (DRPs), the implementation of programs for the reconciliation of regular medication, conducting patient-centered care (through individualized recommendations for each patient), etc.; all this, and without leaving out their involvement in education, research and development of protocols for action in the HED.

In our setting, there has been a gradual increase in the incorporation of the Clinical Pharmacist to HEDs. The creation of the REDFASTER team work in 2006 has contributed to the development and visibility of this professional profile: its objectives include an improvement in the quality of patient care through a rational use of medication in the Emergency Unit, and the encouragement of collaboration in care, education and research with other healthcare professionals. According to data by the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH), approximately a fifth of Pharmacy Units provide, to some extent, Pharmaceutical Care for HEDs⁵.

The benefits of the incorporation of the Clinical Pharmacist as a member of the multidisciplinary team in the HED include improvements both in health and economic outcomes. Through their direct involvement in the review of medications, the Pharmacist has demonstrated being an agent able to reduce the ME rate, by detecting and intercepting them before they reach the patient⁶. Moreover, half of patients managed in these units will present some DRP, mainly caused by lack of prescription of a necessary medication, or the use of treatments not recommended in their new clinical situation. The presence of the Pharmacist will ensure the detection as well as an early solution of these DRPs, representing savings of up to 20%⁷.

The implementation and leadership of reconciliation programs is another field developed by Pharmacists. It has been estimated that practically all patients present discrepancies in their lists of regular medication. The Pharmacist has demonstrated the ability to obtain a correct and complete pharmacotherapeutic anamnesis, identifying a higher number of regularly used drugs per patient than the clinician, probably due to the likelihood to spend a longer time interviewing the patient or relative. Likewise, it is easy



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.

to detect reconciliation errors in a high percentage of those patients treated at the HED; the main cause is the omission of a treatment necessary for the patient. There is a high acceptance of pharmaceutical interventions by the Emergency Specialists, and more than half of reconciliation errors detected are considered clinically relevant⁸. In the elderly population, it has been demonstrated that medication reconciliation, conducted through the incorporation of a Pharmacy Specialist, can reduce DRPs in elderly patients at high risk of experiencing them who are managed at a short-stay unit linked with a HED⁹.

In recent years, the role of the Pharmacist in clinical activities has also increased its value. The interventions conducted are supported by a high level of evidence, according to the clinical practice guidelines available, and have even been associated with a theoretical reduction in morbimortality¹⁰. There have also been initiatives focused on highly prevalent conditions, such as atrial fibrillation and diabetes. In the case of atrial fibrillation, a high percentage of patients can present a negative result associated with medication and almost half of these cases are associated with atrial fibrillation treatment. Given the preventable nature of some of these negative results associated with medication, detection by the Pharmacist could contribute to an increase in the quality of patient care¹¹. Regarding diabetic patient care, the Pharmacist intervention contributes to an increase in adherence to the recommendations by the Spanish Society of Emergency Medicine about the hypoglycemic treatment prescribed¹². Finally, we must also highlight the creation of a work network, such as the antidote network: through a com-

puter application, different Pharmacy Units are connected in order to ensure an effective action in cases of intoxication¹³.

Regardless of positive results, the reality is that there is still an insufficient presence of the Pharmacist in HEDs. *A priori*, the main barrier is the lack of economic resources in the centers; however, this is not the only barrier. The idiosyncrasy of HEDs requires wide time coverage and reorganization both of the Pharmacy Unit and the Emergency Unit, in order to fit this new figure. A point of consensus is the need for the physical presence of the Pharmacist at the HED¹⁴, because it facilitates access and allows a prospective validation of treatments. Therefore, it is necessary to work on the prioritization criteria for patients in this setting, for example selecting patients of advanced age, with multiple comorbidities and poly medication¹⁵. Another strategy to consider is the development of tools supporting clinical decision (such as assisted systems for electronic prescription); however, there is still limited evidence about their utility¹⁵.

Summing up, in recent years there has been an evolution in the role of the Clinical Pharmacist in HEDs, until they have become one more member of the multidisciplinary team, favorably valued by the rest of professionals. Among a wide range of actions, it is worth highlighting their involvement in treatment review and optimization, as well as their role in the prevention of MEs. From the perspective of Emergency Specialists, the profile of the Clinical Pharmacist in the Emergency unit represents a major help, undoubtedly, because HEDs are an area at special risk of adverse events associated with pharmacological treatments; therefore, in this high-risk setting, the protection activity conducted by the Clinical Pharmacist can be cost-effective.

Bibliography

- Tomás Vecina S, Chanovas Borràs M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.
- Gutiérrez Pañs L, González Álvarez I, Requena Caturra T, Fernández Capitán MC. Errores de prescripción en pacientes que ingresan en un servicio de medicina interna procedentes de urgencias. *Farm Hosp*. 2006;30(2):85-91.
- Pérez-Díez C, Real-Campaña JM, Noya-Castro MC, Andrés-Paricio F, Abad-Sazatornil MR, Bienvenido Povar-Marco J. Errores de medicación en un servicio de urgencias hospitalario: estudio de situación para mejorar la seguridad de los pacientes. *Emergencias*. 2017;29:412-5.
- Morgan SR, Acquisto NM, Coralic Z, Basalyga V, Campbell M, Kelly JJ, et al. Clinical pharmacy services in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2018;36(10):1727-32.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informe 2015. Sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [consultado 10/5/2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/biblioteca-virtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
- Patanwala AE, Sanders AB, Thomas MC, Acquisto NM, Weant KA, Baker SN, et al. A prospective, multicenter study of pharmacist activities resulting in medication error interception in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;59:369-73.
- Ucha-San Martín M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2012;24:96-100.
- Urbieto Sanz E, Trujilano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Galicia Puyol S, Caballero Requejo C, Piñera Salmerón P. Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2014;38:430-7.
- Piqueras Romero C, Calderón Hernanz B, Segura Frago A, Juárez González R, Berrocal Javato MA, Calleja Hernández MA. Ensayo clínico controlado y aleatorizado para evaluar el efecto que tiene la intervención de un farmacéutico especialista en los problemas relacionados con la medicación de pacientes ancianos ingresados en una unidad de corta estancia de urgencias. *Emergencias*. 2015;27:364-70.
- Pérez León M, Alonso Ramos H, González Munguía S, Marrero Penichet SM, Molero Gómez R. Evaluación de la calidad de las intervenciones farmacéuticas en urgencias basada en la evidencia científica. *Farm Hosp*. 2014;38(2):123-9.
- Torres-Degayón V, Montero-Pérez FJ, Torres-Murillo JM, Faus-Dáder MJ, Baena-Parrejo MI, Calleja-Hernández MA. Resultados negativos asociados a la medicación en los pacientes con fibrilación auricular permanente atendidos en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2016;28:75-82.
- Caballero Requejo C, Urbieto Sanz E, Trujilano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Onteniente Candela M, Piñera Salmerón P. Hypoglycemic treatment of diabetic patients in the Emergency Department. *Farm Hosp*. 2016;40(3):172-86.
- Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Broto-Sumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué-Xarau S. Creación de una red virtual de antidotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña. *Farm Hosp*. 2017;41(3):317-33.
- García-Martín A, Maroun-Eid C, Campino-Villegas A, Oliva-Manuel B, Herrero-Ambrosio A, Quintana-Díaz M. Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2017;41(3):357-70.
- Bilbao Gómez-Martino C, Nieto Sánchez A, Fernández Pérez C, Borrego Hernando MI, Martín-Sánchez FJ. Perfil de riesgo y análisis comparativo de los errores de conciliación de medicamentos según el médico prescriptor y la herramienta de prescripción. *Emergencias*. 2017;29:384-90.

Cómo citar este artículo:

• Negro-Vega E, Lozano-Blázquez A. Evaluar para formar.
• Farm Hosp. 2018;42(6):219-220.

**EDITORIAL**

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluar para formar**Evaluate to train**

Eva Negro-Vega, Ana Lozano-Blázquez

Grupo Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Las preguntas ¿por qué evaluar durante la residencia?, ¿para qué sirve, si no tiene valor curricular? si todos los tutores ponen la nota máxima no voy a perjudicar a mis residentes, no sé qué poner, no hay criterios... seguro que nos las hemos formulado todos los que participamos en la formación de especialistas. Probablemente hemos colaborado en mayor o menor medida a construir este discurso sin reflexionar sobre la importancia que tiene formar parte de un sistema de especialización¹ basado en programas formativos cuyo fin es dotar a los futuros profesionales de los conocimientos, habilidades y actitudes propias de su especialidad.

Las instituciones implicadas en la formación de los especialistas sanitarios están obligadas, legal¹, ética y socialmente, a garantizar la competencia profesional necesaria para lograr la calidad de los servicios sanitarios. El compromiso social de los profesionales implica responder a la demanda de una sociedad altamente tecnificada, con grandes cambios demográficos, epidemiológicos, sociales, jurídicos y de valores, que además demanda una distribución justa de unos recursos finitos. Esto exige un profesional permanentemente adaptado a nuevas necesidades, con conocimientos científicos, habilidades clínicas, manejo de la información, capaz de realizar un análisis crítico de las alternativas disponibles, con inquietud investigadora y con habilidades sociales y para el trabajo en equipo.

Como miembros de un servicio acreditado para la docencia, todos, y no solo los tutores, tenemos una gran responsabilidad sobre los residentes que se forman y van a ser los profesionales del mañana. La evaluación de su formación¹ es la garantía de que han alcanzado la autonomía necesaria para desarrollar con éxito su profesión y supone un reto que implica compromiso y transparencia, además de un nuevo enfoque en el que se evalúa "PARA" el aprendizaje, no "EL" aprendizaje. Formación-evaluación es un binomio indisoluble donde la evaluación se convierte en el motor del aprendizaje y el *feedback* tutor-residente en la clave de la mejora continua.

Autor para correspondencia

Eva Negro Vega.

Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Getafe. Carretera Madrid-Toledo Km 12,5. 28905 Getafe, Madrid

Correo electrónico:

eva.negro@salud.madrid.org

• Recibido el 9 de julio de 2018;

• aceptado el 17 de septiembre de 2018.

• DOI: 10.7399/fh.11117

La evaluación se aborda con dos enfoques complementarios: durante la acción, mediante la supervisión-observación, y después de la acción, con la medida de resultados, ya sea por el propio residente, otros profesionales o los registros de la actividad. Es imprescindible que los residentes conozcan de qué y cómo van a ser evaluados. Y es precisamente el cómo lo que el Grupo de Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ofrece en su reciente publicación *Manual de Herramientas de Evaluación para FIR*².

Se ha hecho un esfuerzo por adaptar unas herramientas, que son genéricas para todos los especialistas en ciencias de la salud, a las actividades propias de los farmacéuticos de hospital, diseñando formularios *ad hoc*². Estas herramientas: examen, observación directa, *audit*, portafolio y evaluación 360° tienen en común que proporcionan a los residentes *feedback* sobre su aprendizaje y facilitan la reflexión sobre su progreso y son, por lo tanto, instrumentos de evaluación formativa que ayudan a introducir medidas correctoras en caso de detectar deficiencias. Por otro lado, cada competencia de conocimientos, habilidades o actitudes, va a tener unas herramientas más adecuadas que otras, considerando siempre que cada competencia debe ser medida con más de una herramienta.

La publicación del manual ha coincidido con la Resolución de 21 de marzo de 2018³, de la Dirección General de Ordenación Profesional, por la que se aprueban las directrices básicas que deben contener los documentos acreditativos de las evaluaciones de los especialistas en formación. Es una oportunidad magnífica para revisar nuestros métodos de evaluación y empezar a aplicar las herramientas más adecuadas a cada uno de los ítems de valoración que recoge el nuevo Informe de Evaluación de la Rotación.

Esperamos que esta publicación sirva para avanzar en la evaluación de nuestros residentes y futuros especialistas y conseguir la formación excelente que todos se merecen.



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. Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la salud y se desarrollan determinados aspectos del Sistema de formación Sanitaria Especializada. BOE de 8 de febrero de 2008 [consultado 20/6/2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2008-3176>
2. Grupo de trabajo de Tutores de la SEFH. Herramientas de evaluación de residentes de Farmacia Hospitalaria. Madrid: SEFH; 2018 [consultado 20/6/2018]. Disponible en <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/tutores/>
3. Resolución de 21 de marzo de 2018, de la Dirección General de Ordenación Profesional, por la que se aprueban las directrices básicas que deben contener los documentos acreditativos de las evaluaciones de los especialistas en formación BOE 19 de abril 2018 [consultado 20/06/2018]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-5385

How to cite this article:

• Negro-Vega E, Lozano-Blázquez A. Evaluate to train.
• Farm Hosp. 2018;42(6):219-220.

**EDITORIAL**

Bilingual edition english/spanish

Evaluate to train**Evaluar para formar**

Eva Negro-Vega, Ana Lozano-Blázquez

Group of Tutors from the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)

Author of correspondence

Eva Negro Vega.

Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Getafe.
Carretera Madrid-Toledo Km 12,5. 28905 Getafe, Madrid

Email:

eva.negro@salud.madrid.org

• Recibido el 9 de julio de 2018;
• aceptado el 17 de septiembre de 2018.
• DOI: 10.7399/fh.11117

"Why evaluating during residency? What is the use, if it has no curricular value?" "If all tutors assign the maximum score, I am not going to harm my students"... "I don't know how to score, there are no criteria"... All of us involved in the training of specialists have certainly asked ourselves these questions, and probably we have all collaborated to build this speech to a higher or lower extent, without reflecting on the importance of being part of a specialization system¹ based on training programs, with the aim to provide future professionals with the knowledge, skills and attitudes specific to their specialty.

The institutions involved in the training of healthcare specialists are required legally¹, ethically and socially, to guarantee the professional competence necessary to achieve the quality of healthcare services. The social commitment of professionals involves answering to the demand of a highly technical society, with major demographic, epidemiological, social, legal and value changes, which also demands a fair distribution of limited resources. This requires a professional in permanent adaptation to new needs, with scientific knowledge, clinical abilities and information management, able to conduct a critical analysis of the options available, with research curiosity and social skills for team work.

All of us, as members of a service credited for education, and not only tutors, have a great responsibility regarding residents on training who will be the professionals of tomorrow. The evaluation of their training¹ guarantees that they have reached the autonomy necessary for a successful professional development, and represents a challenge that involves commitment and transparency, as well as a new approach where there is an evaluation "FOR" learning and not "ON" learning. Training-Evaluation is inseparably united: evaluation becomes the driver of learning, and the tutor-resident feedback becomes the key for continuous improvement.

Evaluation is addressed through two complementary approaches: during action, through supervision-observation, and after the action, with the measurement of results by the resident, other professionals, or the activity records. It is essential that residents are aware of the subject of the evaluation and how to conduct it. And this "how" is precisely what the Group of Tutors from the SEFH offers in their recent publication: "Guide of Evaluation Tools for FIRs (Pharmacy Residents)"².

An effort has been made to adapt tools, which are generic for all Health Sciences specialists, to the specific activities of Hospital Pharmacists, by designing *ad hoc* forms². These tools: exam, direct observation, audit, portfolio and 360° evaluation, have in common that they provide feedback to residents about their learning, and facilitate a reflection on their progress; and therefore, they are instruments for training evaluation that help to introduce correcting measures in case any deficiencies are detected. On the other hand, there will always be some tools more adequate than others for each competence in terms of knowledge, skills or attitudes, always considering that each competence must be measured with more than one tool.

The publication of this guide has coincided with the Resolution from March, 21st, 2018³, by the Dirección General de Ordenación Profesional, approving the basic guidelines that must be included in the supporting documents for the evaluation of specialists under training. This is a brilliant opportunity to review our evaluation methods, and to start applying the most adequate tools to each of the evaluation items listed in the new Report for Rotation Evaluation.

We hope that this publication will be useful to advance in the evaluation of our residents and future specialists, and to achieve the excellent training that they all deserve.



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. Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la salud y se desarrollan determinados aspectos del Sistema de formación Sanitaria Especializada. BOE de 8 de febrero de 2008 [consultado 20/6/2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2008-3176>
2. Grupo de trabajo de Tutores de la SEFH. Herramientas de evaluación de residentes de Farmacia Hospitalaria. Madrid: SEFH; 2018 [consultado 20/6/2018]. Disponible en <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/tutores/>
3. Resolución de 21 de marzo de 2018, de la Dirección General de Ordenación Profesional, por la que se aprueban las directrices básicas que deben contener los documentos acreditativos de las evaluaciones de los especialistas en formación BOE 19 de abril 2018 [consultado 20/06/2018]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-5385

Cómo citar este artículo:

- Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C.
- Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de
- fórmulas magistrales orales líquidas. Farm Hosp. 2018;42(6):221-227.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas

pH determination as a quality standard for the elaboration of oral liquid compounding formula

Silvia Vázquez-Blanco, Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Carlos Crespo-Diz

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España.

Autor para correspondencia

Silvia Vázquez-Blanco
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario
de Pontevedra.
Avenida Mourente s/n
36071 Pontevedra, España.

Correo electrónico:
silviavazquezblanco@gmail.com

Recibido el 5 de noviembre de 2017;
aceptado el 30 de junio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10932

Resumen

Objetivo: El pH es un factor crítico para todos aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas, ya que puede ejercer un efecto sobre la solubilidad del principio activo condicionando la estabilidad de los medicamentos, la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo. El objetivo de este trabajo es establecer el rango óptimo de pH de las fórmulas orales líquidas más frecuentemente elaboradas en el Servicio de Farmacia para estandarizar e incorporar dicho valor en los protocolos normalizados de trabajo como criterio de control de calidad.

Método: El estudio se desarrolló en tres fases. En una primera fase se realizó un estudio retrospectivo de los registros de elaboración de las fórmulas orales líquidas elaboradas, al menos 5 veces, desde enero de 2015 a diciembre de 2016 en nuestro Servicio de Farmacia, y se calculó el valor medio y la desviación estándar de los valores de pH registrados para cada fórmula. En una segunda fase se realizó una búsqueda bibliográfica para conocer el pH de máxima estabilidad del principio activo y comprobar si esta característica se registra como requisito de control de calidad en los procedimientos descritos en los formularios de referencia. En una tercera fase se comprobó si los pH determinados se correspondían con el de máxima estabilidad descrito en la literatura y se establecieron rangos de aceptación.

Resultados: Se revisaron un total de 31 fórmulas (14 soluciones/17 suspensiones). Se conoció el valor del pH de máxima estabilidad de 19 (61,3%) de los principios activos y/o fórmulas orales líquidas evaluadas, de las cuales 15 (78,9%) se encontraban dentro del mismo y las 4 restantes (21,1%) presentaron una desviación estándar de $\pm 0,5$ con respecto al valor de pH referenciado en la bibliografía. El rango de pH para un mismo procedimiento normalizado de trabajo oscilaba entre 0,32 y 1,51. Se estableció como control de calidad un rango de aceptación de pH de $\pm 0,75$.

Abstract

Objective: pH is a critical factor for all those medications prepared as aqueous liquid forms, because it has an impact on the solubility of the molecule, determining the stability of medications, the biological tolerability of the formulation, and the activity of the molecule. The objective of this study is to determine the optimum pH range for the oral liquid formulations more frequently prepared at the Pharmacy Unit, in order to standardize and incorporate said value into the standard protocols of action as a quality control criterion.

Method: The study was conducted in three stages. The first stage consisted in a retrospective study of the records of preparation of those oral liquid formulations prepared at least 5 times since January, 2015 to December, 2016, in our Pharmacy Unit; the main value and standard deviation of the pH values recorded for each formulation were calculated. In a second stage, there was a bibliographic search in order to understand the pH for the maximum stability of the molecule, and to confirm if this characteristic was recorded as a requirement for quality control in the procedures described in the formulation guidelines. In the third stage, it was confirmed if the pH values determined coincided with the maximum stability pH described in literature, and acceptance ranges were established.

Results: In total, 31 formulations were reviewed (14 solutions / 17 suspensions). The maximum stability pH value was known for 19 (61.3%) of the molecules and/or oral liquid formulations evaluated; 15 (78.9%) of these were within this range, and the remaining 4 (21.1%) presented a standard deviation of ± 0.5 regarding the pH value referenced in the bibliography. The pH range for the same standard work procedure ranged between 0.32 and 1.51. An acceptance pH range of ± 0.75 was determined as quality control.

PALABRAS CLAVE

Control de calidad; Estabilidad; Formulación magistral; Formularios; Indicador de calidad; pH.

KEYWORDS

Drug compounding; Drug stability; pH; Quality control; Quality indicator; Pharmaceutical formulary.



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

Conclusiones: Se ha establecido un rango óptimo de pH para las 31 fórmulas orales líquidas de mayor prescripción en nuestro hospital. Esta característica debería formar parte de la validación galénica de estas preparaciones, así como de su control de calidad rutinario, para asegurar la calidad y eficacia de las mismas.

Introducción

El pH de una solución acuosa es un factor crítico que se ha de tener en cuenta para todos aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad condiciona de manera decisiva la estabilidad de los medicamentos a administrar. Además, puede verse comprometida la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo (PA).

La solubilidad de los fármacos ácidos y básicos es pH dependiente y está en función de su constante de ionización, lo cual origina un equilibrio entre la especie ionizada y la no ionizada, produciendo la disolución del ácido y/o de la base. Las reacciones acuosas son generalmente catalizadas por el pH. Se han hecho estudios que miden las velocidades de degradación a distintos pH, manteniendo constante la temperatura, fuerza iónica y concentración del solvente. En estos estudios se concluye que, si el pH no se encuentra dentro de un rango de máxima estabilidad, predomina la forma no ionizada del fármaco, dando lugar a la formación de precipitados insolubles².

Cada PA tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad y fuera de ese rango puede perder actividad, debido a transformaciones físicas y químicas. La combinación con diluyentes, excipientes y otros medicamentos que posean un pH diferente puede desencadenar efectos no deseados y comprometer la estabilidad de la formulación. Se ha comprobado que, por ejemplo, el ácido fólico y la furosemida precipitan a pH inferior a 8 y a 7, respectivamente; el omeprazol se degrada a valores de pH inferiores a 7,8; el propranolol se descompone si está expuesto a valores de pH alcalinos y el captopril sufre degradación oxidativa en medios que presenten valores de pH superiores a 4³.

Por tanto, la determinación del pH es importante en la elaboración de formulaciones orales líquidas (FOL), ya que afecta a la solubilidad, actividad, absorción, tolerancia biológica y estabilidad del PA^{4,5}.

Sin embargo, la mayor parte de los formularios de reconocido prestigio sobre FOL para pacientes pediátricos: "Formulación Pediátrica Manuela Atienza", "Standardised formulations for New Zealand", "Nation-wide Children's Hospital", "Hospital for Sick Children" and "University of Michigan College of Pharmacy", no recogen valores de pH de máxima estabilidad de las preparaciones descritas en ellos. Por otro lado, el Formulario Nacional Español (FNE) incluye en su procedimiento PN/L/CP7001/00 la determinación de pH como control de calidad de soluciones, suspensiones y jarabes, pero exclusivamente para las formulaciones elaboradas en lotes^{6,11}.

Ante la falta de datos de compatibilidad entre los componentes de las FOL, planteamos que conocer los pH de máxima estabilidad de los medicamentos a administrar es un factor predictivo que puede evitar serios problemas de estabilidad y cuya determinación asegura la calidad y eficacia de las preparaciones elaboradas.

El objetivo de este trabajo es establecer el rango óptimo de pH de las FOL más frecuentemente elaboradas en el Servicio de Farmacia para estandarizar e incorporar dicho valor en los protocolos normalizados de trabajo (PNT) como criterio de control de calidad.

Métodos

1. Se realizó un estudio retrospectivo de los registros de elaboración de todas las FOL preparadas en el Servicio de Farmacia desde enero de 2015 a diciembre de 2016. Se seleccionaron aquellas FOL que se habían elaborado con una frecuencia igual o superior a 5 y se recogieron los valores de pH evaluados. Se calculó el valor medio y la desviación estándar para cada preparación, así como el rango, obtenido a través de la diferencia entre el valor máximo y el mínimo registrado. Estas determinaciones de pH se realizaron con un medidor sensiON™ pH31®.
2. Para conocer el pH de máxima estabilidad del PA, se revisaron como fuentes bibliográficas: la ficha técnica de la materia prima de nuestro

Conclusions: An optimal pH range has been determined for the 31 oral liquid formulations more widely prescribed in our hospital. This characteristic should be part of the galenic validation for these preparations, as well as of its routine quality control, in order to ensure their quality and efficacy.

principal proveedor (www.acofarma.com/es/formulacion-magistral/fichas-tecnicas) y los libros *Trissel's "Stability of Compounded Formulations"*, 2.ª edición, y *Handbook of Extemporaneous Preparation* (2010), así como las fichas técnicas de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) de medicamentos comerciales para administración en solución por vía intravenosa y el *United States Pharmacopeia 32th edition and National Formulary 27th edition (USP 32- NF 27)*^{12,16}.

También se consultaron los formularios de referencia más relevantes en formulación pediátrica anteriormente citados^{6,10}.

3. Finalmente, los valores de pH registrados se contrastaron con los valores de máxima estabilidad contemplados en la bibliografía y se estableció rango de aceptación para cada una de las FOL evaluadas.

Resultados

Se revisaron un total de 31 FOL según los criterios de la primera fase del estudio, de las cuales 14 eran soluciones y 17 eran suspensiones (Tabla 1). Para todas las FOL que se elaboraron durante el periodo de estudio y que cumplían los criterios de inclusión, se recogieron los datos de valor medio de pH, desviación estándar y rangos de pH para un mismo PNT (Tabla 2). Este último valor oscilaba entre 0,32 y 1,51.

Tras consultar las diferentes fuentes bibliográficas para conocer el pH de máxima estabilidad del PA, sólo se conocía el valor de 19 (61,3%) de los PA y/o FOL evaluadas.

En cuanto a los formularios de referencia consultados, se establecía un valor de pH como control de calidad para 3 (9,7%) de las FOL seleccionadas en "Formulación Pediátrica Manuela Atienza"; 10 (32,3%) en el "Standardised formulations for New Zealand", 1 (3,2%) en el "Nation-wide Children's Hospital", 1 (3,2%) en el "University of Michigan College of Pharmacy" y ninguna en el "Hospital for Sick Children".

Los datos de pH de máxima estabilidad de PA y de FOL referenciados en la bibliografía seleccionada se recogen en la tabla 3.

De las 19 FOL y/o PA para las que se conoció el rango de pH de máxima estabilidad, 15 (78,9%) se encontraban dentro del mismo y las 4 (21,1%) restantes presentaron una desviación estándar de $\pm 0,5$.

Basándonos en los datos recogidos en la bibliografía consultada y en la variabilidad de las determinaciones evaluadas, se estableció incluir el pH como control de calidad habitual en los PNT con un rango de aceptación de $\pm 0,75$.

Discusión

El pH es uno de los factores que más influyen en la estabilidad de una forma farmacéutica en solución acuosa. Conocer el pH de máxima estabilidad de un PA de las FOL es primordial para garantizar la calidad de la formulación elaborada y éste debe mantenerse estable durante todo el periodo de validez y conservación establecidas¹.

En la mayor parte de los formularios revisados no se incluye el pH como control a realizar, ni un rango de aceptación, sólo en el USP 32-NF 27 se describe un rango de pH para cada monografía. En el FNE se describe la determinación de pH (PN/L/CP/001/00) como procedimiento de control de producto y se exige para todas las soluciones, suspensiones, jarabes y geles elaborados en lotes^{11,16}.

Es de destacar la escasa bibliografía que aporta datos sobre los valores de pH de máxima estabilidad para un PA y/o FOL.

Puesto que hay muchos medicamentos como furosemida, propranolol, omeprazol y captopril que tienen un pH de máxima estabilidad conocido y muy delimitado, fuera del cual la formulación no es estable, consideramos que es un valor que debe ser conocido y evaluado, aunque sea una fórmula individualizada y no se elabore en lotes⁵. El PNT establecido debería incluir este criterio.

Tabla 1. Forma farmacéutica y composición de las formulaciones orales líquidas elaboradas en el Servicio de Farmacia

FORMULACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	COMPOSICIÓN
Acetazolamida 25 mg/ml	Suspensión	Acetazolamida 250 mg comp 10 comp Ácido cítrico monohidratado 800 mg Glicerina cs Agua estéril 30 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Ácido fólico 2,5 mg/ml	Solución	Ácido fólico 250 mg Nipagín sódico 100 mg Hidróxido sódico 1N cs Agua estéril csp 100 ml
Amlodipino 1 mg/ml	Suspensión	Amlodipino 10 mg comp 10 comp Agua estéril 5 ml Metilcelulosa 1% gel oral 50 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Captopril 1 mg/ml	Solución	Captopril 100 mg EDTA sal disódica 30 mg Vitamina C 500 mg Agua estéril csp 100 ml
Cefuroxima 50 mg/ml	Suspensión	Cefuroxima 500 mg comp 10 comp Glicerina cs Saborizante de fresa 0,1 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Clobazam 2,5 mg/ml	Suspensión	Clobazam 10 mg comp 25 comp Glicerina 5 g Sacarina sódica 400 mg Sorbitol líquido 70% 30 ml Carboximetilcelulosa 1% gel oral csp 100 ml
Clonidina 0,1 mg/ml	Suspensión	Clonidina 0,15 mg comp 40 comp Agua estéril 10 ml Jarabe simple Acofarma csp 60 ml
Desmopresina 1,33 µg/ml	Solución	Desmopresina amp 4 µg/ml 50 ml Glucosa 5% csp 150 ml
Dipiridamol 10 mg/ml	Suspensión	Dipiridamol 100 mg grageas 10 grageas Glicerina cs Ácido cítrico monohidrato 300 mg Agua estéril 5 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Espironolactona 5 mg/ml	Suspensión	Espironolactona 100 mg comp 5 comp Agua estéril 5 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Etambutol 100 mg/ml	Solución	Etambutol hidrocloreuro 5.000 mg Ácido cítrico monohidrato cristal 300 mg Agua estéril 30 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Etosuximida 50 mg/ml	Solución	Etosuximida 250 mg cáps 20 cáps Citrato sódico dihidrato 250 mg Sacarina sódica 150 mg Glicerina 12,5 mg Agua estéril 20 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Fenobarbital 10 mg/ml	Suspensión	Fenobarbital 0,1 mg comp 10 comp Glicerina cs Hidróxido sódico 1N cs Jarabe simple Acofarma 50 ml Agua estéril csp 100 ml
Flecainida 10 mg/ml	Solución	Flecainida acetato 1.000 mg Agua estéril 50 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml

Tabla 1 (cont.). Forma farmacéutica y composición de las formulaciones orales líquidas elaboradas en el Servicio de Farmacia

FORMULACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	COMPOSICIÓN
Fludrocortisona 20 µg/ml	Suspensión	Fludrocortisona 0,1 mg comp 20 comp Ácido cítrico monohidratado 600 mg Etanol 99% 0,5 ml Jarabe simple Acofarma 10 ml Esencia de limón 0,1 ml Metilcelulosa 1% gel oral csp 100 ml
Furosemida 4 mg/ml	Solución	Furosemida 250 mg/25 ml amp 40 ml Sacarina sódica 100 mg Agua conservante csp 100 ml
Gabapentina 50 mg/ml	Solución	Gabapentina 5.000 mg Sacarina sódica 100 mg Carboximetilcelulosa 1% gel oral 50 ml Saborizante de fresa 0,1 ml Jarabe simple Acofarma cps 100 ml
Griseofulvina 50 mg/ml	Suspensión	Griseofulvina 5.000 mg Glicerina 5.000 mg Sacarina sódica 200 mg Agua estéril 60 ml Esencia de melocotón 0,1 ml Hidróxido sódico 1N 0,05 ml Metilcelulosa 1% gel oral csp 100 ml
Hidrocortisona 2,5 mg/ml	Suspensión	Hidrocortisona 250 mg Glicerina 1 ml Ácido cítrico monohidrato 600 mg Jarabe simple 10 ml Agua estéril 10 ml Metilcelulosa 1% gel oral cps 100 ml
Isoniazida 50 mg/ml	Solución	Isoniazida 5.000 mg Agua conservante 50 ml Sorbitol líquido 70% 50 ml
Ketamina 10 mg/ml	Solución	Ketamina 50 mg/ml vial 20 ml Jarabe simple Acofarma 40 ml Esencia de limón 0,1 ml Agua estéril csp 100 ml
Lamotrigina 10 mg/ml	Suspensión	Lamotrigina 100 mg comp 10 comp Agua estéril 5 ml Saborizante de fresa 0,1 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Levodopa-carbidopa 5-1,25 mg/ml	Suspensión	Levodopa/carbidopa 25/100 mg comp 5 comp Ácido cítrico monohidrato 200 mg Agua estéril 25 ml Carboximetilcelulosa 1% gel oral 25 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Levotiroxina 25 µg/ml	Suspensión	Levotiroxina 100 µg comp 24 comp Levotiroxina 50 µg comp 2 comp Agua estéril 20 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Midazolam 1 mg/ml	Solución	Midazolam 15 mg/3 ml amp 12 ml Ácido cítrico 400 mg Jarabe simple Acofarma csp 60 ml
Omeprazol 2 mg/ml	Solución	Omeprazol sódico 200 mg Agua estéril csp 100 ml
Propranolol 1 mg/ml	Solución	Propranolol clorhidrato 100 mg Ácido cítrico monohidrato 1.000 mg Jarabe simple 40 ml Agua estéril 60 ml
Ranitidina 10 mg/ml	Solución	Ranitidina clorhidrato 110 mg Agua conservante 50 ml Jarabe simple Acofarma csp 100 ml

Tabla 1 (cont.). Forma farmacéutica y composición de las formulaciones orales líquidas elaboradas en el Servicio de Farmacia

FORMULACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	COMPOSICIÓN
Topiramato 10 mg/ml	Suspensión	Topiramato 1.000 mg
		Agua estéril 10 ml
		Carboximetilcelulosa 1% gel oral 40 ml
		Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Ursodesoxicólico 30 mg/ml	Suspensión	Ácido ursodeoxicólico 300 mg cáps 10 cáps
		Glicerina cs
		Jarabe simple Acofarma csp 100 ml
Zonisamida 10 mg/ml	Suspensión	Zonisamida 100 mg cáps 10 cáps
		Agua estéril 10 ml
		Saborizante de fresa 0,1 ml
		Jarabe simple Acofarma csp 100 ml

amp: ampollas; cáps: cápsulas; comp: comprimidos; cs: cantidad suficiente; csp: cantidad suficiente para.

Tabla 2. Media de pH, desviación estándar y rango de cada preparación

Fórmula	N.º muestras	Media de pH	Desviación estándar	Rango
Acetazolamida 25 mg/ml	5	5,54	0,46	0,95 (5,05-6,00)
Ácido fólico 2,5 mg/ml	20	8,62	0,18	0,71 (8,29-9,00)
Amlodipino 1 mg/ml	13	5,69	0,15	0,60 (5,42-6,03)
Captopril 1 mg/ml	11	3,08	0,93	0,32 (2,85-3,21)
Cefuroxima 50 mg/ml	5	5,51	0,15	0,35 (5,39-5,74)
Clobazam 2,5 mg/ml	20	6,79	0,19	0,73 (6,38-7,11)
Clonidina 0,1 mg/ml	12	5,60	0,15	0,53 (5,37-5,90)
Desmopresina 1,33 µg/ml	20	4,37	0,14	0,44 (4,13-4,57)
Dipiridamol 10 mg/ml	6	4,71	0,27	0,74 (4,18-4,92)
Espironolactona 5 mg/ml	20	5,15	0,17	0,66 (4,86-5,52)
Etambutol 100 mg/ml	5	2,71	0,15	0,36 (2,62-2,98)
Etosuximida 50 mg/ml	8	5,91	0,17	0,49 (5,70-6,19)
Fenobarbital 10 mg/ml	15	8,59	0,25	0,85 (8,15-9,00)
Flecainida 10 mg/ml	20	5,62	0,22	0,86 (5,30-6,16)
Fludrocortisona 20 mg/ml	20	3,17	0,23	0,84 (2,83-3,67)
Furosemida 4 mg/ml	18	9,21	0,32	0,92 (8,64-9,56)
Gabapentina 50 mg/ml	11	6,09	0,21	0,67 (5,85-6,52)
Griseofulvina 50 mg/ml	20	6,13	0,51	1,51 (5,51-7,02)
Hidrocortisona 2,5 mg/ml	20	3,07	0,11	0,53 (2,89-3,42)
Isoniazida 50 mg/ml	20	6,48	0,23	0,88 (6,09-6,97)
Ketamina 10 mg/ml	20	5,45	0,12	0,60 (5,14-5,74)
Lamotrigina 10 mg/ml	16	5,77	0,22	0,79 (5,49-6,28)
Levodopa-carbidopa 5-1,25 mg/ml	18	4,83	0,24	1,08 (4,02-5,10)
Levotiroxina 25 µg/ml	20	5,68	0,21	0,92 (5,06-5,98)
Midazolam 1 mg/ml	16	4,21	0,14	0,50 (4,00-4,50)
Omeprazol 2 mg/ml	20	10,88	0,29	1,15 (10,11-11,26)
Propranolol 1 mg/ml	20	3,48	0,21	0,79 (2,98-3,77)
Ranitidina 10 mg/ml	14	5,54	0,11	0,40 (5,28-5,68)
Topiramato 10 mg/ml	15	5,75	0,21	0,65 (5,49-6,14)
Ursodeoxicólico 30 mg/ml	20	5,69	0,15	0,51 (5,49-6,00)
Zonisamida 10 mg/ml	11	5,87	0,35	1,15 (5,35-6,50)

Tabla 3. Valores de pH de máxima estabilidad del principio activo y valores de pH de formulaciones orales líquidas descritos en la bibliografía consultada

Formulación	pH máxima estabilidad PA	pH FOL
Acetazolamida 25 mg/ml	4-5 ¹²	4-5 ^{7,16}
Ácido fólico 2,5 mg/ml	8-9 ¹²	8-8,5 ^{10,7}
Amlodipino 1 mg/ml	NC	NC
Captopril 1 mg/ml	<3,5 ¹²	3,8-4,3 ¹⁶
Cefuroxima 50 mg/ml	5-7,5 ¹³	3,5-7 ^{7,16}
Clobazam 2,5 mg/ml	NC	NC
Clonidina 0,1 mg/ml	4-5,5 ¹²	NC
Desmopresina 1,33 µg/ml	NC	NC
Dipiridamol 10 mg/ml	<3,3 ¹³	3,4-4,8 ^{7,16}
Espironolactona 5 mg/ml	NC	NC
Etambutol 100 mg/ml	NC	NC
Etosuximida 50 mg/ml	NC	3,8-4,3 ¹⁶
Fenobarbital 10 mg/ml	NC	>8,5 ⁸
Flecainida 10 mg/ml	NC	NC
Fludrocortisona 20 µg/m	NC	NC
Furosemida 4 mg/ml	9 ¹²	8-9 ⁷ 7-10 ¹⁶
Gabapentina 50 mg/ml	NC	6,5-8 ¹⁶
Griseofulvina 50 mg/ml	5,5-7,5 ¹²	5,5-7,5 ¹⁶
Hidrocortisona 2,5 mg/ml	3,4-4,5 ¹²	3,5 ⁷
Isoniazida 50 mg/ml	6-7 ¹²	6-7 ⁷
Ketamina 10 mg/ml	3,5-5,5 ¹²	3,5-4,1 ¹⁶
Lamotrigina 10 mg/ml	NC	NC
Levodopa-carbidopa 5-1,25 mg/ml	4,5-7 ¹³	NC
Levotiroxina 25 µg/ml	NC	NC
Midazolam 1 mg/ml	NC	<4,2 [2,9-3,7] ^{7,15,16}
Omeprazol 2 mg/ml	NC	9-10 ⁹
Propranolol 1 mg/ml	3 ¹²	2,8-3,5 ^{8,7}
Ranitidina 10 mg/ml	4,5-6 ¹³	6,7-7,5 ^{7,16}
Topiramato 10 mg/ml	NC	NC
Ursodesoxicólico 30 mg/ml	NC	NC
Zonisamida 10 mg/ml	NC	NC

FOL: fórmulas orales líquidas; NC: no conocido; PA: principio activo.

Para aquellas FOL para las cuales no se conoce un rango de pH de máxima estabilidad o el PA es insoluble, la determinación del pH sigue siendo un indicador de calidad, puesto que debe mantenerse estable y reproducible para un mismo PNT, como se ha demostrado en el estudio.

Aunque el Servicio de Farmacia evaluaba y registraba el pH de forma rutinaria para todas las FOL individualizadas, no estaba establecido un rango de aceptación para cada PNT. Este trabajo nos ha servido para protocolizar este criterio e incluir su evaluación como control de calidad.

Conocer el pH de máxima estabilidad en la elaboración de una FOL y establecer un rango de aceptación como control de calidad son requisitos indispensables para una correcta validación galénica y garantizar la eficacia del tratamiento.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

La mayor parte de los formularios de referencia pediátricos no incluyen la determinación del pH como control de calidad en la elaboración de fórmulas orales líquidas.

La búsqueda bibliográfica realizada en este estudio pone en evidencia la influencia que tiene el pH en la estabilidad de estas formulaciones y la importancia de conocer el rango de pH de máxima estabilidad del PA. El poder establecer dicho valor como control de calidad nos permitirá garantizar la reproducibilidad de un mismo procedimiento normalizado de trabajo y una correcta validación galénica de la fórmula elaborada.

Bibliografía

1. Loyd V, Allen Jr, Edmon OK. pH and Solubility, Stability and Absorption Part II. Science and Technology. 2011;1(8) [consultado 25/1/2017]. Disponible en: https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science_and_Tech_1112.cfm
2. Veiga Ochoa MD, Gil Alegre ME, Torrado Durán J. Preformulación. En: Vila Jato JL, editor. Tecnología Farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid: Síntesis; 2001; p. 27-73.
3. Allen LV. Preservatives, Antioxidants and pH. *Secundum Artem*. 2014;18(1):1-8 [consultado 25/1/2017]. Disponible en: <https://www.perrigo.com/business/pdfs/Sec%20Artem%2018.1.pdf>
4. García Palomo M, Cañete Ramírez C. Vehículos en formulaciones orales líquidas para pacientes pediátricos preparaciones estériles. *Boletín de Farmacotecnia*. 2014;4(3):1-7 [consultado 25/1/2017]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>
5. Dávila MC. Estabilidad, caducidad y conservación de Fórmulas Magistrales. En: Piñeiro Corrales G, coordinadora. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia. Madrid: Astellas Pharma; 2011; p. 133-48.
6. Atienza Fernández M, Martínez Atienza J. Formulación en Farmacia Pediátrica [página web en internet]. Madrid: Manuela Atienza; 2011 [2/5/2011, consultado 25/1/2017]. Disponible en: <http://formulacionpediatrica.es/procedimientos-pnt/>
7. Pharmaceutical Society of New Zealand incorporated. Standardised formulations for New Zealand [Base de datos en internet]. New Zealand: Chris Jay; 2010 [consultado 30/1/2017]. Disponible en: https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category_id=284
8. Nationwide Children's Hospital. Compounding Formulas [base de datos en internet]. Ohio: Nationwide Children's Hospital [consultado 30/1/2017]. Disponible en: <http://www.nationwidechildrens.org/outpatient-pharmacy-compounding-formulas>
9. Walsh K, Hook R. Sickkids [Base de datos en Internet]. Toronto: The Hospital for Sick Children; 1999 [2014; consultado 30/01/2017]. Disponible en: <http://www.sickkids.ca/pharmacy/compounding-service/index.html>
10. Arenz B. State-Wide initiative to standardize the compounding of oral liquids in Pediatrics. Michigan College [base de datos en internet]. Michigan; 2014 [2017; consultado 2/2/2017]. Disponible en: <http://www.mipedscompounds.org/about-initiative>
11. Sintas Ponte E, Vardulaki Operman A, Tarno Fernández ML, Núñez Velázquez A. Formulario Nacional Español. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaría General Técnica y Boletín Oficial del Estado; 2003.
12. Acofarma Distribución S.A. Fichas técnicas-Formulación Magistral [base de datos de internet]. Madrid: Carmen Bau; 2017 [consultado 29/1/2017]. Disponible en: <http://www.acofarma.com/es/formulacion-magistral/fichas-tecnicas>
13. Trissel LA. Stability of Compounded Formulations. 2ª ed. Washington: American Pharmaceutical Association; 2000.
14. Jackson M, Lowey A. Handbook of Extemporaneous Preparation, a guide to pharmaceutical compounding. London: Pharmaceutical Press; 2010.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [base de datos de internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 29/01/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
16. Food and Drug Administration. United States Pharmacopeia 32th edition and National Formulary. 27th edition. Washington DC: Silver Spring; 2008.

How to cite this article:

Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C.
pH determination as a quality standard for the elaboration of oral liquid
compounding formula. Farm Hosp. 2018;42(6):221-227.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

pH determination as a quality standard for the elaboration of oral liquid compounding formula

Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas

Silvia Vázquez-Blanco, Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Carlos Crespo-Diz

Pharmacy Unit. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. Spain.

Author of correspondence

Silvia Vázquez-Blanco
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario
de Pontevedra.
Avenida Mourente s/n
36071 Pontevedra, España.

Email:
silviavazquezblanco@gmail.com

Recibido el 5 de noviembre de 2017;
aceptado el 30 de junio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10932

Abstract

Objective: pH is a critical factor for all those medications prepared as aqueous liquid forms, because it has an impact on the solubility of the molecule, determining the stability of medications, the biological tolerability of the formulation, and the activity of the molecule. The objective of this study is to determine the optimum pH range for the oral liquid formulations more frequently prepared at the Pharmacy Unit, in order to standardize and incorporate said value into the standard protocols of action as a quality control criterion.

Method: The study was conducted in three stages. The first stage consisted in a retrospective study of the records of preparation of those oral liquid formulations prepared at least 5 times since January, 2015 to December, 2016, in our Pharmacy Unit; the main value and standard deviation of the pH values recorded for each formulation were calculated. In a second stage, there was a bibliographic search in order to understand the pH for the maximum stability of the molecule, and to confirm if this characteristic was recorded as a requirement for quality control in the procedures described in the formulation guidelines. In the third stage, it was confirmed if the pH values determined coincided with the maximum stability pH described in literature, and acceptance ranges were established.

Results: In total, 31 formulations were reviewed (14 solutions / 17 suspensions). The maximum stability pH value was known for 19 (61.3%) of the molecules and/or oral liquid formulations evaluated; 15 (78.9%) of these were within this range, and the remaining 4 (21.1%) presented a standard deviation of ± 0.5 regarding the pH value referenced in the bibliography. The pH range for the same standard work procedure ranged between 0.32 and 1.51. An acceptance pH range of ± 0.75 was determined as quality control.

Resumen

Objetivo: El pH es un factor crítico para todos aquellos medicamentos que se encuentran en formas líquidas acuosas, ya que puede ejercer un efecto sobre la solubilidad del principio activo condicionando la estabilidad de los medicamentos, la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo. El objetivo de este trabajo es establecer el rango óptimo de pH de las fórmulas orales líquidas más frecuentemente elaboradas en el Servicio de Farmacia para estandarizar e incorporar dicho valor en los protocolos normalizados de trabajo como criterio de control de calidad.

Método: El estudio se desarrolló en tres fases. En una primera fase se realizó un estudio retrospectivo de los registros de elaboración de las fórmulas orales líquidas elaboradas, al menos 5 veces, desde enero de 2015 a diciembre de 2016 en nuestro Servicio de Farmacia, y se calculó el valor medio y la desviación estándar de los valores de pH registrados para cada fórmula. En una segunda fase se realizó una búsqueda bibliográfica para conocer el pH de máxima estabilidad del principio activo y comprobar si esta característica se registra como requisito de control de calidad en los procedimientos descritos en los formularios de referencia. En una tercera fase se comprobó si los pH determinados se correspondían con el de máxima estabilidad descrito en la literatura y se establecieron rangos de aceptación.

Resultados: Se revisaron un total de 31 fórmulas (14 soluciones/17 suspensiones). Se conocía el valor del pH de máxima estabilidad de 19 (61,3%) de los principios activos y/o fórmulas orales líquidas evaluadas, de las cuales 15 (78,9%) se encontraban dentro del mismo y las 4 restantes (21,1%) presentaron una desviación estándar de $\pm 0,5$ con respecto al valor de pH referenciado en la bibliografía. El rango de pH para un mismo procedimiento normalizado de trabajo oscilaba entre 0,32 y 1,51. Se estableció como control de calidad un rango de aceptación de pH de $\pm 0,75$.

KEYWORDS

Drug compounding; Drug stability; pH; Quality control; Quality indicator; Pharmaceutical formulary.

PALABRAS CLAVE

Control de calidad; Estabilidad; Formulación magistral; Formularios; Indicador de calidad; pH.



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

Conclusions: An optimal pH range has been determined for the 31 oral liquid formulations more widely prescribed in our hospital. This characteristic should be part of the galenic validation for these preparations, as well as of its routine quality control, in order to ensure their quality and efficacy.

Introduction

The pH of an aqueous solution is a critical factor to be considered for all those medications prepared in aqueous liquid forms. The potential effect of pH on solubility will be a decisive factor for the stability of the medications to be administered. Moreover, the biological tolerability of the formulation can be compromised, as well as the activity of the active principle (AP).

The solubility of acid and basic drugs is pH-dependent, and based on its ionization constant, which creates a balance between the ionized and non-ionized species, and leads to the dilution of the acid and/or the base. Aqueous reactions are generally catalyzed by pH. There have been studies measuring the degradation rates at different pH values, keeping constant the temperature, ionic strength, and concentration of the solvent. The conclusion of these studies was that, if pH is not within a maximum stability range, the non-ionized form of the drug will prevail, leading to the creation of insoluble precipitates².

Each AP has a pH range for its maximum stability, and it can lose activity outside this range, due to physical and chemical transformations. The combination with diluents, excipients, and other medications with a different pH, can trigger undesired effects and compromise the stability of the formulation. It has been confirmed that, for example, folic acid and furosemide will precipitate at a pH below 8 and 7, respectively; omeprazole is degraded at pH values below 7.8; propranolol breaks down if exposed to alkaline pH values, and captopril experiences oxidative degradation in means presenting pH values above 4³.

Therefore, pH determination is important for the preparation of oral liquid formulations (OLFs), because it affects the solubility, activity, absorption, biological tolerability and stability of the AP^{4,5}.

However, most formulation guidelines with acknowledged prestige about OLFs for pediatric patients, such as: "Formulación Pediátrica Manuela Atienza", "Standardised formulations for New Zealand", "Nationwide Children's Hospital", "Hospital for Sick Children" and "University of Michigan College of Pharmacy", do not include any pH values for maximum stability of the preparations described. On the other hand, the Spanish National Formulary (FNE) includes in its procedure No. PN/L/CP7001/00 the determination of pH as quality control for solutions, suspensions and syrups, but exclusively for formulations prepared in lots⁶⁻¹¹.

Given the lack of compatibility data between OLF components, we hereby state that knowing the pH values for maximum stability of the medications to be administered is a predictive factor that can prevent serious stability problems, and that its determination will ensure the quality and efficacy of the formulations prepared.

The objective of this study is to determine the optimal pH range for the OLFs more frequently prepared at the Hospital Pharmacy Unit (HPU), in order to standardize and incorporate said value into the standard work procedures (SWPs) as a quality control criterion.

Methods

1. A retrospective study was conducted on the preparation records of all OLFs prepared at the HPU from January, 2015 to December, 2016. Those OLFs prepared with a ≥ 5 frequency were selected, and the pH values evaluated were collected. Mean value and standard deviation were calculated for each preparation, as well as the range, obtained through the difference between the maximum and minimum values recorded. These pH determinations were conducted with a sensION™ pH31 meter®.
2. In order to determine the maximum stability pH of the AP, the following bibliographic sources were reviewed: the product specifications of the molecules by our main provider (www.acofarma.com/es/formulacion-magistral/fichas-tecnicas) and the books: Trissel's "Stability of Compounded Formulations" 2nd edition, and "Handbook of Extemporaneous Preparation" (2010), as well as the product specifications by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) for

Conclusiones: Se ha establecido un rango óptimo de pH para las 31 fórmulas orales líquidas de mayor prescripción en nuestro hospital. Esta característica debería formar parte de la validación galénica de estas preparaciones, así como de su control de calidad rutinario, para asegurar la calidad y eficacia de las mismas.

branded medications to be administered intravenously as solution, and the United States Pharmacopeia 32th edition and National Formulary 27th edition (USP 32- NF 27)^{12,16}.

The most relevant pediatric formulation guidelines previously mentioned were also consulted⁶⁻¹⁰.

3. Finally, the pH values recorded were compared with the maximum stability values stated in the bibliography, and an acceptance range was determined for each of the OLFs evaluated.

Results

In total, 31 OLFs were reviewed according to the criteria of the first stage of the study: 14 solutions and 17 suspensions (Table 1). For all OLFs prepared during the period of the study, and which met the inclusion criteria, the following data were collected: pH mean value, standard deviation, and pH ranges for the same SWP (Table 2). The latter value ranged between 0.32 and 1.51.

After consulting the different bibliographical sources in order to find the maximum stability pH of the AP, only the value of the 19 (61.3 %) of the APs and/or OLFs evaluated was available.

Regarding the formulation guidelines consulted, a pH value as quality control was determined for 3 (9.7%) of the OLFs selected in the "Formulación Pediátrica Manuela Atienza"; 10 (32.3%), in the "Standardised formulations for New Zealand", 1 (3.2%) in the "Nationwide Children's Hospital", 1 (3.2%) in the "University of Michigan College of Pharmacy", and none in the "Hospital for Sick Children".

The data on maximum stability pH for APs and OLFs referenced in the bibliography selected appear in Table 3.

Of those 19 OLFs and/or PAs with a known pH range for maximum stability, 15 (78.9%) were within said range, and the remaining 4 (21.1%) presented a ± 0.5 standard deviation.

Based on the data collected in the bibliography consulted, and the variability of the determinations evaluated, it was determined to include pH as regular quality control for SWPs with a ± 0.75 acceptance range.

Discussion

The pH is one of the factors with higher impact on the stability of a formulation in aqueous solution. Knowing the maximum stability pH for an AP of OLFs is essential to guarantee the quality of the preparation; it must remain stable during all the validity and preservation period established¹.

In most of the formulation guidelines reviewed, pH is not included either as a control to be conducted or an acceptance range; a pH range for each monograph is only described in USP 32- NF 27. In the FNE, pH determination (PN/L/CP/001/00) is included as a product control procedure, and it is compulsory for all solutions, suspensions, syrups and gels prepared in lots^{11,16}.

It is worth highlighting that there is limited bibliography providing data on the pH values for maximum stability of an AP and/or OLF.

Given that there are many medications, such as furosemide, propranolol, omeprazole and captopril, with an already known and well defined pH for maximum stability, and the formulation is not stable unless within it, we consider that this is a value that must be known and evaluated, even for individualized formulations not prepared in lots⁵. The SWP established should include this criterion.

For those OLFs with unknown maximum stability pH range, or insoluble AP, pH determination is still a quality indicator, because it must stay stable and reproducible for the same SWP, as has been demonstrated in the study.

Even though the HPU evaluated and recorded pH routinely for all individual OLFs, there was no acceptance range established for each SWP. This study has been useful in order to include this criterion in the protocol, and its evaluation as quality control.

Table 1. Formulation and composition of the OLFs prepared at the HPU

PREPARATION	FORMULATION	COMPOSITION
Acetazolamide 25 mg/mL	Suspension	Acetazolamide 250 mg tablet 10 tablets Citric acid monohydrate 800 mg Glycerin q.s. Sterile water 30 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Amlodipine 1 mg/mL	Suspension	Amlodipine 10 mg tablet 10 tablets Sterile water 5 mL Methylcellulose 1% oral gel 50 mL Acofarma plain syrup q.s. 100 mL
Captopril 1 mg/mL	Solution	Captopril 100 mg EDTA disodium salt 30 mg Vitamin C 500 mg Sterile water q.s. for 100 mL
Cefuroxime 50 mg/mL	Suspension	Cefuroxime 500 mg tablet 10 tablets Glycerin q.s. Strawberry flavoring 0.1 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Clobazam 2.5 mg/mL	Suspension	Clobazam 10 mg tablet 25 tablets Glycerin 5 g Sodium saccharine 400 mg Liquid sorbitol 70% 30 mL Carboxymethyl cellulose 1% oral gel q.s. for 100 mL
Clonidine 0.1 mg/mL	Suspension	Clonidine 0.15 mg tablet 40 tablets Sterile water 10 mL Acofarma plain syrup q.s. for 60 mL
Desmopressin 1.33 µg/mL	Solution	Desmopressin amp 4 µg/mL 50 mL Glucose 5% q.s. 150 mL
Dipyridamole 10 mg/mL	Suspension	Dipyridamole 100 mg tablet 10 tablets Glycerin q.s. Citric acid monohydrate 300 mg Sterile water 5 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Ethambutol 100 mg/mL	Solution	Ethambutol hydrochloride 5,000 mg Citric acid monohydrate 300 mg Sterile water 30 mL Acofarma plain syrup q.s. 100 mL
Ethosuximide 50 mg/mL	Solution	Ethosuximide 250 mg caps 20 caps Sodium citrate dihydrate 250 mg Sodium saccharine 150 mg Glycerin 12.5 mg Sterile water 20 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Flecainide 10 mg/mL	Solution	Flecainide acetate 1,000 mg Sterile water 50 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Fludrocortisone 20 µg/mL	Suspension	Fludrocortisone 0.1 mg tablet 20 tablets Citric acid monohydrate 600 mg Ethanol 99% 0.5 mL Acofarma plain syrup 10 mL Lemon essence 0.1 mL Methylcellulose 1% oral gel q.s. for 100 mL
Folic acid 2.5 mg/mL	Solution	Folic acid 250 mg Nipagin sodium 100 mg Sodium hydroxide 1N q.s. Sterile water q.s. for 100 mL
Furosemide 4 mg/mL	Solution	Furosemide 250 mg/25 mL amp 40 mL Sodium saccharine 100 mg Preservative water q.s. for 100 mL

Table 1 (cont.). Formulation and composition of the OLFs prepared at the HPU

PREPARATION	FORMULATION	COMPOSITION
Gabapentin 50 mg/mL	Solution	Gabapentin 5,000 mg Sodium saccharine 100 mg Carboxymethyl cellulose 1% oral gel 50 mL Strawberry flavoring 0,1 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Griseofulvin 50 mg/mL	Suspension	Griseofulvin 5,000 mg Glycerin 5,000 mg Sodium saccharine 200 mg Sterile water 60 mL Peach essence 0.1 mL Sodium hydroxide 1N 0.05 mL Methylcellulose 1% oral gel q.s. for 100 mL
Hydrocortisone 2.5 mg/mL	Suspension	Hydrocortisone 250 mg Glycerin 1 mL Citric acid monohydrate 600 mg Plain syrup 10 mL Sterile water 10 mL Methylcellulose 1% oral gel q.s. for 100 mL
Isoniazid 50 mg/mL	Solution	Isoniazid 5,000 mg Preservative water 50 mL Liquid sorbitol 70% 50 mL
Ketamine 10 mg/mL	Solution	Ketamine 50 mg/mL vial 20 mL Acofarma plain syrup 40 mL Lemmon essence 0.1 mL Sterile water q.s. for 100 mL
Lamotrigine 10 mg/mL	Suspension	Lamotrigine 100 mg tablet 10 tablets Sterile water 5 mL Strawberry flavoring 0.1 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Levodopa-Carbidopa 5-1.25 mg/mL	Suspension	Levodopa/carbidopa 25/100 mg tablet 5 tablets Citric acid monohydrate 200 mg Sterile water 25 mL Carboxymethyl cellulose 1% oral gel 25 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Levothyroxine 25 µg/mL	Suspension	Levothyroxine 100 µg tablet 24 tablets Levothyroxine 50 µg tablet 2 tablets Sterile water 20 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Midazolam 1 mg/mL	Solution	Midazolam 15 mg/3 mL amp 12 mL Citric acid 400 mg Acofarma plain syrup q.s. for 60 mL
Omeprazole 2 mg/mL	Solution	Sodium omeprazole 200 mg Sterile water q.s. for 100 mL
Phenobarbital 10 mg/mL	Suspension	Phenobarbital 0.1 mg tablet 10 tablets Glycerin q.s. Sodium hydroxide 1N q.s. Acofarma plain syrup 50 mL Sterile water q.s. for 100 mL
Propranolol 1 mg/mL	Solution	Propranolol clorhydrate 100 mg Citric acid monohydrae 1,000 mg Plain syrup 40 mL Sterile water 60 mL
Ranitidine 10 mg/mL	Solution	Ranitidine clorhydrate 110 mg Preservative water 50 mL Acofarma plain syrup q.s. 100 mL
Spirolactone 5 mg/mL	Suspension	Spirolactone 100 mg tablet 5 tablets Sterile water 5 mL Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL

Table 1 (cont.). Formulation and composition of the OLFs prepared at the HPU

PREPARATION	FORMULATION	COMPOSITION
Topiramate 10 mg/mL	Suspension	Topiramate 1,000 mg
		Sterile water 10 mL
		Carboxymethyl cellulose 1% oral gel 40 mL
		Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Ursodeoxycholic acid 30 mg/mL	Suspension	Ursodeoxycholic acid 300 mg caps 10 caps
		Glycerin q.s.
		Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL
Zonisamide 10 mg/mL	Suspension	Zonisamide 100 mg caps 10 caps
		Sterile water 10 mL
		Strawberry flavoring 0,1 mL
		Acofarma plain syrup q.s. for 100 mL

amp: ampoules; caps: capsules; q.s. for: quantity sufficient for; q.s.: quantity sufficient.

Table 2. pH mean value, standard deviation and range for each compound preparation

Formulation	No. of samples	Ph mean value	Standard deviation	Range
Acetazolamide 25 mg/mL	5	5.54	0.46	0.95 (5.05-6.00)
Amlodipine 1 mg/mL	13	5.69	0.15	0.60 (5.42-6.03)
Captopril 1 mg/mL	11	3.08	0.93	0.32 (2.85-3.21)
Cefuroxime 50 mg/mL	5	5.51	0.15	0.35 (5.39-5.74)
Clobazam 2.5 mg/mL	20	6.79	0.19	0.73 (6.38-7.11)
Clonidine 0.1 mg/mL	12	5.60	0.15	0.53 (5.37-5.90)
Desmopressin 1.33 µg/mL	20	4.37	0.14	0.44 (4.13-4.57)
Dipyridamole 10 mg/mL	6	4.71	0.27	0.74 (4.18-4.92)
Ethambutol 100 mg/mL	5	2.71	0.15	0.36 (2.62-2.98)
Ethosuximide 50 mg/mL	8	5.91	0.17	0.49 (5.70-6.19)
Flecainide 10 mg/mL	20	5.62	0.22	0.86 (5.30-6.16)
Fludrocortisone 20 mg/mL	20	3.17	0.23	0.84 (2.83-3.67)
Folic acid 2.5 mg/mL	20	8.62	0.18	0.71 (8.29-9.00)
Furosemide 4 mg/mL	18	9.21	0.32	0.92 (8.64-9.56)
Gabapentin 50 mg/mL	11	6.09	0.21	0.67 (5.85-6.52)
Griseofulvin 50 mg/mL	20	6.13	0.51	1.51 (5.51-7.02)
Hydrocortisone 2.5 mg/mL	20	3.07	0.11	0.53 (2.89-3.42)
Isoniazid 50 mg/mL	20	6.48	0.23	0.88 (6.09-6.97)
Ketamine 10 mg/mL	20	5.45	0.12	0.60 (5.14-5.74)
Lamotrigine 10 mg/mL	16	5.77	0.22	0.79 (5.49-6.28)
Levodopa-carbidopa 5-1.25 mg/mL	18	4.83	0.24	1.08 (4.02-5.10)
Levothyroxine 25 µg/mL	20	5.68	0.21	0.92 (5.06-5.98)
Midazolam 1 mg/mL	16	4.21	0.14	0.50 (4.00-4.50)
Omeprazole 2 mg/mL	20	10.88	0.29	1.15 (10.11-11.26)
Phenobarbital 10 mg/mL	15	8.59	0.25	0.85 (8.15-9.00)
Propranolol 1 mg/mL	20	3.48	0.21	0.79 (2.98-3.77)
Ranitidine 10 mg/mL	14	5.54	0.11	0.40 (5.28-5.68)
Spironolactone 5 mg/mL	20	5.15	0.17	0.66 (4.86-5.52)
Topiramate 10 mg/mL	15	5.75	0.21	0.65 (5.49-6.14)
Ursodeoxycholic acid 30 mg/mL	20	5.69	0.15	0.51 (5.49-6.00)
Zonisamide 10 mg/mL	11	5.87	0.35	1.15 (5.35-6.50)

Table 3. Maximum stability pH values for the active principle and pH values of the oral liquid formulations described in the bibliography reviewed

Formulation	Maximum stability pH for the AP	pH of the OLF
Acetazolamide 25 mg/mL	4-5 ¹²	4-5 ^{7,16}
Amlodipine 1 mg/mL	NC	NC
Captopril 1 mg/mL	<3.5 ¹²	3.8-4.3 ¹⁶
Cefuroxime 50 mg/mL	5-7.5 ¹³	3.5-7 ^{7,16}
Clobazam 2.5 mg/mL	NC	NC
Clonidine 0.1 mg/mL	4-5.5 ¹²	NC
Desmopressin 1.33 µg/mL	NC	NC
Dipyridamole 10 mg/mL	<3.3 ¹³	3.4-4.8 ^{7,16}
Ethambutol 100 mg/mL	NC	NC
Ethosuximide 50 mg/mL	NC	3.8-4.3 ¹⁶
Flecainide 10 mg/mL	NC	NC
Fludrocortisone 20 µg/mL	NC	NC
Folic acid 2.5 mg/mL	8-9 ¹²	8-8.5 ^{10,7}
Furosemide 4 mg/mL	9 ¹²	8-9 ⁷ 7-10 ¹⁶
Gabapentin 50 mg/mL	NC	6.5-8 ¹⁶
Griseofulvin 50 mg/mL	5.5-7.5 ¹²	5.5-7.5 ¹⁶
Hydrocortisone 2.5 mg/mL	3.4-4.5 ¹²	3.5 ⁷
Isoniazid 50 mg/mL	6-7 ¹²	6-7 ⁷
Ketamine 10 mg/mL	3.5-5.5 ¹²	3.5-4.1 ¹⁶
Lamotrigine 10 mg/mL	NC	NC
Levodopa-carbidopa 5-1.25 mg/mL	4.5-7 ¹³	NC
Levothyroxine 25 µg/mL	NC	NC
Midazolam 1 mg/mL	NC	<4.2 [2.9-3.7] ^{7,15,16}
Omeprazole 2 mg/mL	NC	9-10 ⁹
Phenobarbital 10 mg/mL	NC	>8.5 ⁸
Propranolol 1 mg/mL	3 ¹²	2.8-3.5 ^{8,7}
Ranitidine 10 mg/mL	4.5-6 ¹³	6.7-7.5 ^{7,16}
Spironolactone 5 mg/mL	NC	NC
Topiramate 10 mg/mL	NC	NC
Ursodeoxycholic acid 30 mg/mL	NC	NC
Zonisamide 10 mg/mL	NC	NC

AP: active principle; OLFs: oral liquid formulations; UNKN: unknown.

Knowing the maximum stability pH in the preparation of an OLF, and determining an acceptance range as quality control, are indispensable requirements for an adequate galenic validation, and to guarantee treatment efficacy.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

1. Loyd V, Allen Jr, Edmon OK. pH and Solubility, Stability and Absorption Part II. Science and Technology. 2011;1(8) [consultado 25/1/2017]. Disponible en: https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science_and_Tech_1112.cfm

Contribution to scientific literature

The majority of pediatric formulation guidelines do not include pH determination as quality control for the preparation of oral liquid formulations.

The bibliographic search conducted in this study shows the impact of pH in the stability of these preparations, and the importance of knowing the pH range for maximum stability of the molecule. Being able to determine said value as quality control will allow us to guarantee the reproducibility of the same standard work procedure, and a correct galenic validation of the formulation prepared.

2. Veiga Ochoa MD, Gil Alegre ME, Torrado Durán J. Preformulación. En: Vila Jato JL, editor. Tecnología Farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid: Síntesis; 2001; p. 27-73.

3. Allen LV. Preservatives, Antioxidants and pH. *Secundum Artem*. 2014;18(1):1-8 [consultado 25/1/2017]. Disponible en: <https://www.perrigo.com/business/pdfs/Sec%20Artem%2018.1.pdf>
4. García Palomo M, Cañete Ramírez C. Vehículos en formulaciones orales líquidas para pacientes pediátricos preparaciones estériles. *Boletín de Farmacotecnia*. 2014;4(3):1-7 [consultado 25/1/2017]. Disponible en: <http://gruposde-trabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>
5. Dávila MC. Estabilidad, caducidad y conservación de Fórmulas Magistrales. En: Piñero Corrales G, coordinadora. *Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia*. Madrid: Astellas Pharma; 2011; p. 133-48.
6. Atienza Fernández M, Martínez Atienza J. Formulación en Farmacia Pediátrica [página web en internet]. Madrid: Manuela Atienza; 2011 [2/5/2011, consultado 25/1/2017]. Disponible en: <http://formulacionpediatrica.es/procedimientos-pnt/>
7. Pharmaceutical Society of New Zealand incorporated. Standardised formulations for New Zealand [Base de datos en internet]. New Zealand: Chris Jay; 2010 [consultado 30/1/2017]. Disponible en: https://www.psnz.org.nz/Category?Action=View&Category_id=284
8. Nationwide Children's Hospital. Compounding Formulas [base de datos en internet]. Ohio: Nationwide Children's Hospital [consultado 30/1/2017]. Disponible en: <http://www.nationwidechildrens.org/outpatient-pharmacy-compounding-formulas>
9. Walsh K, Hook R. Sickkids [Base de datos en Internet]. Toronto: The Hospital for Sick Children; 1999 [2014; consultado 30/01/2017]. Disponible en: <http://www.sickkids.ca/pharmacy/compounding-service/index.html>
10. Arenz B. State-Wide initiative to standardize the compounding of oral liquids in Pediatrics. Michigan College [base de datos en internet]. Michigan; 2014 [2017; consultado 2/2/2017]. Disponible en: <http://www.mipedscompounds.org/about-initiative>
11. Sintas Ponte E, Vardulaki Operman A, Tarno Fernández ML, Núñez Velázquez A. *Formulario Nacional Español*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaría General Técnica y Boletín Oficial del Estado; 2003.
12. Acofarma Distribución S.A. Fichas técnicas-Formulación Magistral [base de datos de internet]. Madrid: Carmen Bau; 2017 [consultado 29/1/2017]. Disponible en: <http://www.acofarma.com/es/formulacion-magistral/fichas-tecnicas>
13. Trissel LA. *Stability of Compounded Formulations*. 2.ª ed. Washington: American Pharmaceutical Association; 2000.
14. Jackson M, Lowey A. *Handbook of Extemporaneous Preparation, a guide to pharmaceutical compounding*. London: Pharmaceutical Press; 2010.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [base de datos de internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 29/01/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
16. Food and Drug Administration. *United States Pharmacopeia 32th edition and National Formulary*. 27th edition. Washington DC: Silver Spring; 2008.

Cómo citar este artículo:

- Calvo-Salazar RA, David M, Zapata-Mesa MI, Rodríguez-Naranjo CM, Valencia-Acosta NY. Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad. *Farm Hosp.* 2018;42(6):228-233.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad

Drug-related problems causing hospital admissions in the emergency rooms at of high complexity hospital

Rosa Alexandra Calvo-Salazar¹, Maribel David², Martha Isabel Zapata-Mesa¹, Carolina María Rodríguez-Naranjo¹, Naira Yadira Valencia-Acosta^{1,3}

¹Vigilancia Farmacológica, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín. Colombia. ²Practicante Vigilancia Farmacológica, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín. Colombia. ³Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia. Colombia.

Autor para correspondencia

Rosa Alexandra Calvo-Salazar
Calle 64 n.º 51D - 154, Bloque 10.
Medellín, Colombia

Correo electrónico:
racs@sanvicentefundacion.com

Recibido el 26 de febrero de 2018;
aceptado el 30 de junio de 2018.
DOI: 10.7399/fh.10996

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de ingresos hospitalarios asociados a problemas relacionados con medicamentos en los servicios de urgencias de un hospital de alta complejidad, realizando las intervenciones farmacéuticas pertinentes.

Método: Estudio observacional descriptivo de corte transversal. Se revisaron las historias clínicas de pacientes que ingresaron en los servicios de urgencias, seleccionando aquellas que reportaban ingresos por problemas relacionados con medicamentos. Estas se clasificaron según la adaptación del Tercer Consenso de Granada. Se realizó un perfil farmacoterapéutico a los pacientes hospitalizados y se establecieron las intervenciones farmacéuticas necesarias para evitar futuros problemas relacionados con medicamentos.

Resultados: El 3,8% de los pacientes fueron incluidos en el estudio. Los problemas relacionados con medicamentos tuvieron una evitabilidad del 87,7% y los más frecuentes fueron los de necesidad, con un 42,2%. Se realizó un perfil farmacoterapéutico a los pacientes hospitalizados (137) y se llevaron a cabo 150 intervenciones farmacéuticas, las cuales fueron aceptadas en un 95,3%. El riesgo más intervenido fue administrar un medicamento innecesario (62,7%).

Conclusiones: La falta de supervisión y análisis de problemas relacionados con los medicamentos podría ocasionar el fracaso del abordaje terapéutico y la no consecución de la mejoría de la salud y la calidad de vida de los pacientes. El químico farmacéutico cumple un papel fundamental en el cuidado de la salud de los pacientes, ayudando desde la prevención y el uso adecuado de los medicamentos. El programa de Atención Farmacéutica demuestra que brinda un aporte inestimable al servicio de la salud pública al mejorar la farmacoseguridad de los tratamientos, disminuyendo costes y problemas de salud pública.

Abstract

Objective: Determining hospital admissions prevalence associated with problems related to medicines in the emergency services of high complexity hospital; performing the pertinent pharmaceutical interventions.

Method: Descriptive observational cross-sectional study. The medical records of the patients admitted to the emergency services were reviewed. Those that reported hospitalization due to problems related to medication were selected. These were classified according to the Third Consensus of Granada adaptation. A pharma-therapeutic profile was made to hospitalized patients; performing the necessary pharmaceutical interventions to avoid future medication related problems.

Results: 3.8% of patients were included in the study. The problems related to medications had a preventability of 87.7% and the most frequent were those of need with 42.2%. A pharma-therapeutic profile was done to hospitalized patients (137). 150 pharmaceutical interventions were done, which had an acceptance of 95.3%. The most intervened risk was administering an unnecessary medication 62.7%.

Conclusions: Lack of supervision and analysis of problems related to medication could cause therapeutic approach failure, therefore, health and life quality improvement of the patients is not achieve. The pharmaceutical chemist plays a fundamental role in the health care of patients, helping to the prevention and proper use of medicines. The Pharmaceutical Care program proves that it provides an invaluable contribution to public health service by improving the pharmacological safety of treatments, reducing costs and public health problems.

PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Errores de medicación; Salud pública.

KEYWORDS

Medication errors; Pharmaceutical care; Public health.



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

Aunque los medicamentos se utilizan para prevenir, diagnosticar y curar enfermedades, su utilización puede causar problemas de salud denominados problemas relacionados con medicamentos (PRM), "cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que se asocia o se sospecha, asociado a una terapia realizada con medicamentos y que interfiere o potencialmente puede interferir con el resultado deseado para el paciente"¹. Un PRM puede ser el causante de un fracaso terapéutico e incluso puede desencadenar nuevos problemas médicos más complejos que la enfermedad que se estaba tratando en un principio².

La morbilidad asociada a la farmacoterapia constituye un grave problema de salud pública, ya que ocasiona una gran demanda de los servicios asistenciales, lo cual se ve reflejado en un importante costo sanitario, condicionado por el aumento de la estancia hospitalaria, siendo una de las primeras causas de muerte en los países desarrollados³, por encima de la diabetes y la neumonía.

En el sistema de salud de Estados Unidos, por cada dólar gastado en medicamentos 0,8 US\$ son utilizados para reparar los daños ocasionados por un medicamento⁴. Los errores asociados a la medicación provocan al menos una muerte diaria y daños en aproximadamente 1,3 millones de personas al año⁵.

En Colombia, según el reporte de farmacovigilancia del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), durante el primer bimestre del año 2017 se gestionaron 12.066 reportes de PRM⁶.

Por lo anterior, y considerando que la base fundamental sobre la que se establece el concepto de atención farmacéutica encarga a los farmacéuticos nuevas responsabilidades respecto a los pacientes, teniendo como objetivo clínico final prevenir la morbilidad y la mortalidad ocasionadas por los medicamentos mediante una práctica farmacéutica dirigida a asegurar una farmacoterapia apropiada, segura y efectiva para todos los pacientes⁵, el objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de ingresos hospitalarios asociados a PRM en los servicios de urgencias del Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) y realizar las intervenciones farmacéuticas (IF) pertinentes.

Métodos

Estudio observacional descriptivo de corte transversal, relacionado con el tratamiento de pacientes que consultaron al servicio de urgencias del HUSVF por PRM entre los meses de febrero y abril de 2017. Los PRM fueron clasificados de acuerdo con el Tercer Consenso de Granada en PRM¹ y la adaptación de este de acuerdo con el protocolo de farmacovigilancia institucional⁷.

Se revisaron diariamente las historias clínicas de los pacientes que ingresaron en el servicio de urgencias del HUSVF en el día anterior, incluyendo pacientes de todos los grupos etarios. El instrumento usado para la recolección de la información fue una base de datos diseñada en Office Excel[®], en la cual se consignaron los datos epidemiológicos encontrados en la historia clínica. Se analizó el perfil farmacoterapéutico de los pacientes que fueron hospitalizados. Se entrevistó al paciente o sus acompañantes para ampliar la información sobre el problema de salud.

De acuerdo con la información obtenida, se realizaron IF con el fin de conseguir el objetivo terapéutico deseado, disminuyendo los efectos indeseables y aumentando los beneficios del medicamento administrado. Las IF más relevantes fueron consignadas en la historia clínica del paciente.

Las IF se hicieron al programa institucional y fueron dirigidas al personal asistencial, al paciente o a la Empresa Promotora de Salud (EPS) correspondiente, para evitar futuros PRM; se clasificaron de la siguiente manera:

1. Intervenciones clínicas: dosis adecuada, pertinencia de uso del medicamento, interacción de medicamentos, horarios de administración y recomendaciones adecuadas de administración para el paciente.
2. Intervenciones técnicas: incompatibilidades en "Y".
3. Intervenciones administrativas: acciones encaminadas para la gestión administrativa del medicamento con la EPS.

La educación del paciente y sus acompañantes sobre el uso adecuado de medicamentos no se tuvo en cuenta como un tipo de intervención, puesto que como variable dentro del estudio sería difícil de medir cuantitativamente, además que el volumen de pacientes y el tiempo no eran suficientes para abarcarlos; sin embargo, en las entrevistas realizadas a los pacientes

para lograr otro tipo de intervenciones siempre se les orientó sobre el uso correcto de éstos. El personal asistencial también brindó educación, sumado a los grupos de educación del paciente sobre patologías especiales con que cuenta el hospital.

El procesamiento de datos se realizó mediante paquete estadístico SPSS versión 24.0.

Este proyecto fue aprobado por el comité de ética del HUSVF.

Resultados

Se revisaron 21.424 historias clínicas entre el 14 de febrero y el 30 de abril de 2017 de pacientes que ingresaron en los servicios de urgencias del HUSVF, 822 pacientes tuvieron como causa de ingreso un PRM, con una prevalencia de 3,8%. La media de la estancia hospitalaria de estos pacientes fue 4,6 días, 719 (87,5%) de los pacientes tuvieron menos de 10 días de estancia, siendo más frecuente el rango de días 0-1, con 374 pacientes (45,5%).

Las características sociodemográficas y clínicas se encuentran en la tabla 1.

En la tabla 2 se clasifican los PRM de acuerdo con la adaptación del Tercer Consenso de Granada. La categoría que reportó mayor frecuencia fue necesidad, con 346 ingresos (42,1%), seguido de la categoría de efectividad, 311 ingresos (37,8%), y dentro de la categoría de seguridad se resaltan las reacciones adversas a medicamentos (RAM), con 98 ingresos (11,9%). Las interacciones medicamentosas no deseadas fueron 12, correspondientes al 1,5% del total de los PRM.

El grupo farmacológico que se asoció en mayor porcentaje a PRM fue el de los psicofármacos, con 137 casos (16,7%), seguido de los antihipertensivos, con 105 casos (12,8%). Del total de PRM, el sistema más afectado fue el neurológico, con 208 casos (25,3%), de los cuales 198 eran prevenibles, seguido del sistema cardiovascular, con 132 casos (16%). Un total de 723 casos (87,7%) fueron considerados evitables.

De los 822 pacientes incluidos en el estudio, se realizó perfil farmacoterapéutico a los 138 (16,8%) que fueron hospitalizados, los demás, 684 (83,2%), fueron excluidos del análisis de IF. De los pacientes excluidos, 288 recibieron educación por el personal de enfermería sobre el PRM que llevó a la urgencia. Se realizó al menos una IF a 137 pacientes con perfil farmacoterapéutico. En total se realizaron 150 IF, 68 (45,3%) clínicas, 1 (0,7%) técnica y 81 (54%) administrativas. Una IF administrativa no fue posible realizarla, ya que el paciente no contaba con EPS a la cual reportar el caso.

El porcentaje de aceptación de las IF fue del 95,3%. En la figura 1 se muestran los riesgos intervenidos en el total de pacientes con IF, así como la lesión evitada en los casos en los cuales la IF fue aceptada.

Discusión

En los últimos años se han realizado varios estudios con el fin de evaluar la prevalencia de PRM de los pacientes que ingresan en los servicios de urgencias, los cuales han reportado una prevalencia entre el 1% y el 33,1%^{9,11}; en el presente estudio, la prevalencia fue del 3,8%. De todos modos, estos datos son difíciles de comparar entre sí, dado que el tiempo de los estudios, la metodología y la forma de clasificar los PRM son distintos en cada institución; lo que sí se evidencia es que son problemas que se deben intervenir, ya que tienen un impacto directo y negativo sobre la salud pública.

Además, se encontraron 822 PRM, es decir, 274 PRM/mes, en comparación con otros estudios, en donde se encuentran 71 PRM/mes¹¹, 43 PRM/mes y 404,9 PRM/mes¹², pero realizados en periodos de tiempo más largos, lo que demuestra la efectividad en la identificación del problema en estudio.

El mayor porcentaje de PRM lo presentaron las mujeres, dato consecuente con varios estudios, lo que puede relacionarse con una mayor susceptibilidad intrínseca a las reacciones adversas en este género^{9,11,13,14}.

Al analizar la frecuencia de PRM con base en la edad, se encontró mayor porcentaje en las edades comprendidas entre 18-59 años (46,5%), y el grupo con menor porcentaje estuvo representado por las personas entre 0-1 años (1,9%); algunos artículos asocian una mayor frecuencia de PRM en pacientes mayores de 60 años¹⁵; en este estudio sí se observa un porcentaje alto del 32,2%, pero no es el grupo con mayor incidencia, lo que muestra que la edad no es un factor determinante para que se presente un PRM.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que ingresaron en el servicio de urgencias del HUSVF por un problema relacionado con medicamentos entre febrero y abril de 2017

Característica	Frecuencia	Porcentaje	
Sexo	Mujer	441	53,65
	Varón	381	46,35
Grupo etario	Adulto 18-59 años	382	46,47
	Adulto mayor ≥ 60 años	265	32,24
	Niño 1-12 años	99	12,04
	Adolescente 13-17 años	60	7,30
	Lactante < 1 año	16	1,95
Estado civil	Soltero	420	51,09
	Casado	133	16,18
	Sin datos	106	12,90
	Viudo	57	6,93
	Unión libre	55	6,69
	Separado	33	4,01
	N/A	12	1,46
	Divorciado	6	0,73
	Ocupación	Ama de casa	186
Sin datos		180	21,90
Empleado		137	16,67
Estudiante		103	12,53
N/A		86	10,46
Pensionista		50	6,08
Ocupación mixta		38	4,62
Desempleado		26	3,16
Vendedor ambulante		16	1,95
Zona de residencia	Urbana	687	83,58
	Sin datos	100	12,17
	Rural	35	4,26
Soporte familiar	Sí	692	84,18
	N/A	66	8,03
	No	64	7,79
Tipo de vinculación	Subsidiado*	412	50,12
	Contributivo*	353	42,94
	Sin datos	57	6,93
Consumo de tabaco	No fuma	328	39,90
	Sin datos	265	32,24
	Exfumador	100	12,17
	Fumador activo	100	12,17
	Fumador pasivo	29	3,53
	Consumo de alcohol	No	369
Sin datos		255	31,02
N/A		106	12,90
Sí		92	11,19
Adherencia al tratamiento farmacológico	Sí	427	51,95
	No	296	36,01
	N/A	99	12,04
Número de medicamentos por paciente	1	346	42,09
	2-3	298	36,25
	4-5	120	14,60
	≥ 6	58	7,06

Sin datos: no se contaba con la información en la historia clínica. * **Régimen contributivo:** pertenecen a este régimen las personas vinculadas a través de contrato de trabajo, los funcionarios públicos, los pensionistas y jubilados y los trabajadores independientes con capacidad de pago. **Régimen subsidiado:** personas sin capacidad de pago para cubrir el monto total de la cotización⁹. N/A: No aplica.

Algunos autores sugieren que la polimedicación es una de las causas para que se presente PRM^{16,17}; en este estudio se encontró que el mayor porcentaje de pacientes tenían solo un medicamento, lo que indica que el riesgo no está asociado a la cantidad de medicamentos que un paciente pueda estar consumiendo, sino al efecto asociado a cada uno de estos.

En algunos estudios, la clasificación de PRM con mayor número de incidencia corresponde al de efectividad^{18,19}, mientras que en nuestro estudio el PRM con mayor porcentaje fue el de necesidad; esta situación se atribuye a que las EPS no entregaban a los pacientes los medicamentos necesarios para el tratamiento de sus patologías o les entregaban el tratamiento incompleto.

El porcentaje de interacciones medicamentosas no deseadas fue del 1,5% del total de los PRM, aunque en algunos artículos reportan el 33%²⁰; preocupa de este dato que todas las interacciones son prevenibles, lo que demuestra una vez más que las interacciones medicamentosas presentan un riesgo alto para los pacientes y que en la gran mayoría de las ocasiones no son tenidas en cuenta en la práctica clínica.

El sistema más afectado fue el neurológico, que no es reportado como uno de los sistemas más afectados en la bibliografía consultada, seguido del cardiovascular; este dato es consecuente con lo reportado en otro estu-

dio¹⁸, para lo cual es de vital importancia que las personas que estén en tratamiento con estos medicamentos tengan controles médicos más seguidos.

El porcentaje de PRM evitables estuvo por encima del que reportan varios estudios que determinan como evitables hasta el 73%¹⁹. Este resultado es muy importante, ya que indica que si se mejoran los puntos débiles que están relacionados con los medicamentos, como es la dispensación o la adherencia al tratamiento, se puede reducir esta cifra.

El porcentaje de intervenciones aceptadas en nuestro estudio fue del 95,3% y es similar al registrado en la gran mayoría de los estudios (84-99%)^{19,21}; cabe resaltar que otros estudios reportan un porcentaje de aceptación del 41,7%¹² y del 2,8%²². La aceptación de las IF se ve reflejada en la salud de los pacientes, ya que se disminuye el riesgo de efectos adversos, ayudando de esta manera a mejorar la adherencia del tratamiento farmacológico.

El tipo de intervención más relevante fue la clasificada como administrativa, con 54%, debida a que los pacientes no recibían los medicamentos por parte del servicio farmacéutico o había demoras en la autorización de estos en sus respectivas EPS, situación acorde con la crisis del sector salud por la que atraviesa el país. También cabe resaltar las intervenciones clínicas, relacionadas con horarios de administración, que iban dirigidas al personal

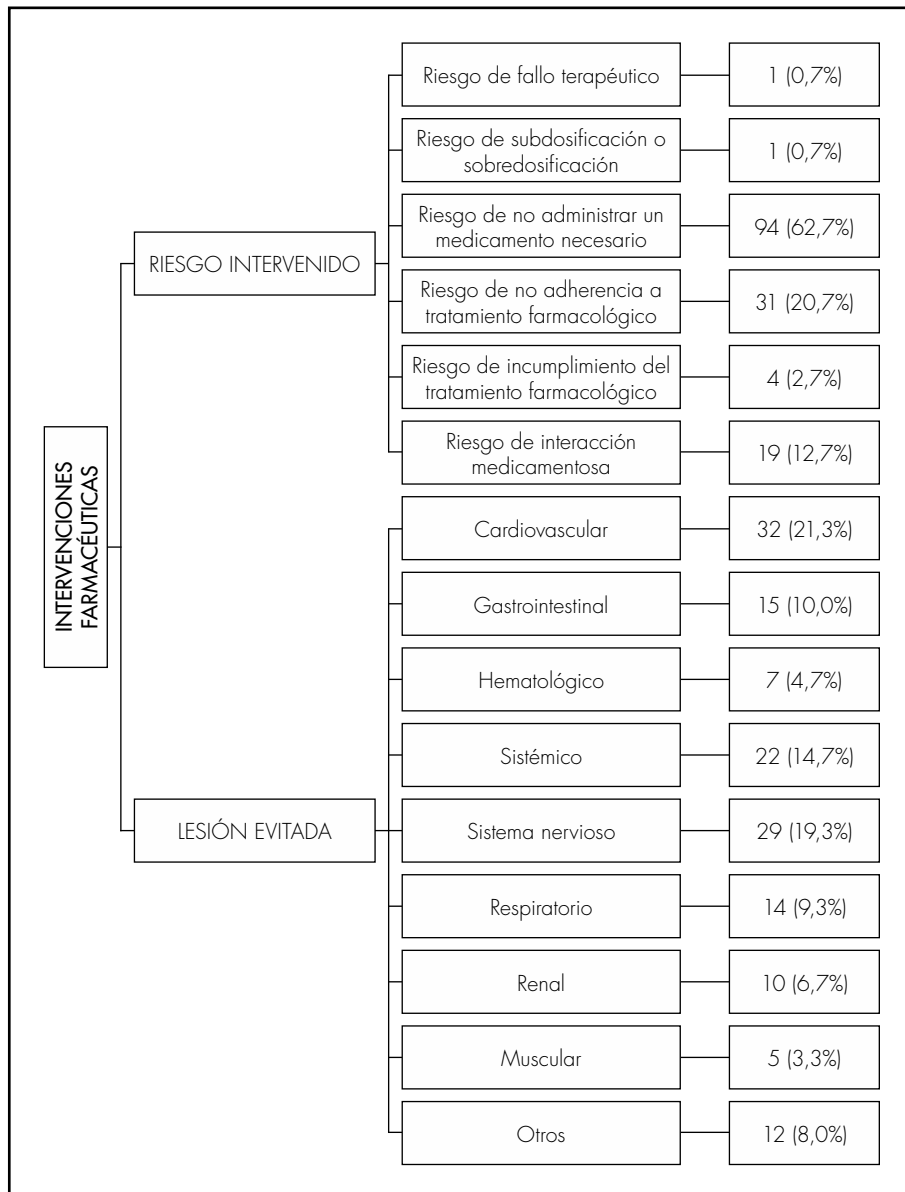


Figura 1. Riesgo intervenido y lesión evitada con el programa de intervención farmacéutica en pacientes con problemas relacionados con medicamentos captados en los servicios de urgencias del HUSVF entre febrero y abril de 2017.

Tabla 2. Problemas relacionados con medicamentos y sus causas que son motivo de ingreso en los servicios de urgencias del HUSVF entre febrero y abril de 2017

Categoría	Clasificación	Posible causa	N	(%)	
Necesidad	PRM 1: El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de no recibir un medicamento que necesita	Disponibilidad	1.1. Ausencia del medicamento (faltantes) en el servicio farmacéutico, lo que conduce a una dispensación incompleta o no entrega de los medicamentos en la cantidad, concentración y forma farmacéutica indicada por el médico	50	6,1
		Dispensación	1.2. Relacionado con el pedido o despacho	42	5,1
		Prescripción	1.3. No se prescribe por el médico encargado	41	5,0
	PRM 2: El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de recibir un medicamento que no necesita	Administración	1.4. No se administra un medicamento prescrito	0	0,0
		Uso	1.5. Incumplimiento por parte del paciente	213	25,9
		Prescripción	2.1. Se prescribe por el médico encargado un medicamento que no necesita	0	0,0
		Administración	2.2. Se administra un medicamento no prescrito	0	0,0
Efectividad	PRM 3: El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación	Prescripción	3.1. Interacción farmacológica antagónica	5	0,6
		Prescripción	3.2. Existencia de un medicamento más efectivo (de acuerdo con la relación riesgo/beneficio)	144	17,5
	PRM 4: El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación	Calidad	3.3. Menor concentración del principio activo (fallo terapéutico)	5	0,6
		Prescripción	4.1. Dosis, periodicidad y duración del tratamiento	114	13,9
		Administración	4.2. Duración, frecuencia, diluciones dosis y vía de administración	43	5,2
Seguridad	PRM 5: El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de la medicación	RAM	5.1. Reacción adversa idiosincrásica	98	11,9
		Prescripción	5.2. Presencia de contraindicación	0	0,0
		Prescripción	5.3. Interacción farmacológica sinérgica	7	0,9
	PRM 6: El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de una inseguridad cuantitativa de la medicación	Calidad	5.4. Contaminación, excipientes y vehículos	0	0,0
		Prescripción	6.1. Dosis, periodicidad y duración del tratamiento	15	1,8
		Administración	6.2. Duración, frecuencia, diluciones, dosis y vía de administración	45	5,5

PRM: problemas relacionados con medicamentos; RAM: reacciones adversas a medicamentos.

de enfermería (20,7%), y la relevancia que esto tiene frente al cuidado del paciente.

El riesgo que se evitó con las intervenciones farmacéuticas, con un 62,7%, fue el de la administración innecesaria de un medicamento, seguido por el riesgo de no adherencia al tratamiento farmacológico, con un 20,7%; este dato no se encontró en los estudios revisados y consideramos que es de vital importancia, ya que se pueden generar acciones de tipo transversal que lleven a la mitigación del riesgo en las instituciones de salud.

La mayoría de los pacientes tuvieron menos de 10 días de estancia hospitalaria, siendo más frecuente 0-1 días (45,5%); este dato es muy parecido a los días de estancia hospitalaria de otros artículos que reportan 7 días²³, lo que representa altos costos en la salud pública, ya que un gran porcentaje de estos pudieron evitarse realizando seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes.

Al analizar la gravedad de los PRM, de los 822 pacientes que se incluyeron en el estudio, 14 tuvieron un desenlace fatal y los PRM fueron un factor que contribuyó a la muerte de estos pacientes; este dato no se analiza en los estudios con los que se comparó éste, y que es de gran relevancia por que evidencia que el mal uso de los medicamentos tiene desenlaces fatales.

En conclusión, la falta de consideración y análisis de los PRM podría ocasionar el fracaso del abordaje terapéutico y, con ello, el fracaso en la búsqueda de la mejora de la salud y calidad de vida. Existen diversas estrategias para la implementación de la seguridad del paciente desde el punto de vista del medicamento. El químico farmacéutico cumple un papel fundamental en el cuidado de la salud de los pacientes, ayudando desde la prevención y uso adecuado de los medicamentos. Cada día se hace más

evidente la necesidad de utilizar esta fuerza profesional, como integrante de la multifactorialidad de la salud, para contribuir directamente no solo al empleo científico y racional de los medicamentos, sino además trabajar como parte de ese equipo en el logro de la salud integral de los pacientes. El programa de Atención Farmacéutica demuestra que brinda un aporte invaluable en el servicio de la salud pública al mejorar la farmacoseguridad de los tratamientos, disminuyendo costos y problemas de salud pública.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Al área de Vigilancia Farmacológica, directivas y personal asistencial del Hospital Universitario San Vicente Fundación por su ayuda y respaldo.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Muchos ingresos por PRM a los hospitales son evitables.

Las IF mejoraron la seguridad de los tratamientos, evitando complicaciones.

Bibliografía

1. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada; Grupo de Investigación en Farmacología. Universidad de Granada; Fundación Pharmaceutical Care [España]; Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFaC). Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5-17.
2. Visconti JA, Smith MC. The Economics of Adverse Drug Reactions—Case Studies. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2006 [consultado 13/8/2017];40(3):529-36. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.140011>
3. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen L, *et al.* The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* [Internet]. 2011 [consultado 13/8/2017];277(4):307-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9002493>
4. Bignone MA, Schiaffino S. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Buenos Aires. Programa 75 Aniversario de Gador SA, 1940-2015; 2016. 415 p.
5. Dader MJF, Romero FM. La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. *Pharm Care Esp.* 1999;1:52-61.
6. Farma Seguridad. 2017 [consultado 13/8/2017];6(1). Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/boletines/2017/Farmaseguridad-Vol-6-N-1-Ene-Feb-2017.pdf
7. Fundación Hospital Universitario San Vicente. Área Vigilancia Farmacológica HUSVF. Clasificación de problemas relacionados con medicamentos (PRM). Versión N.º 6 Medellín; p. 1-2.
8. República de Colombia. Ley 100 de 1993, por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial, N.º 41.148, [23 de diciembre de 1993] [consultado 13/8/2017]. Disponible en: [http://www.comisionseptimasenado.gov.co/salud/salud en ley 100 de 1993.pdf](http://www.comisionseptimasenado.gov.co/salud/salud%20en%20ley%20100%20de%201993.pdf)
9. Sotoca Momblona JM, Canivell Fusté S, Alemany Vilches L, Sisó Almirall A, Codina Jané C, Ribas Sala J. Problemas relacionados con la medicación que causan ingresos hospitalarios. *Aten Primaria.* 2009;41(3):141-6.
10. Baena Parejo MI, Faus Dáder MJ, Marín Iglesias R, Zarzuelo Zurita A, Jiménez Marín J, Martínez Olmos J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005 [consultado 13/8/2017];124(7):250-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13072035>
11. Gorgas Torner MQ, Odena Estradé E, Pastor Solernou F. Pharmaceutical care for drug-related problems in inpatients. *Farm Hosp.* 2003;27:280-9.
12. Pérez MDN, García AA, Urra JEC, Cebrián RG, Fernández MDI, Villar JL, *et al.* Análisis de los problemas, relacionados con medicamentos, detectados en un hospital general. *Rev Calid Asist* [Internet]. 2007 [consultado 13/8/2017];22(2):61-6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1134-282X\(07\)71194-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1134-282X(07)71194-6)
13. Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Preventable adverse drug events in hospitalized patients. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006 [consultado 13/8/2017];126(3):81-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16472480>
14. Parody Rúa E, Segu Tolosa JL. Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria. *Atención Primaria* [Internet]. 2005 [consultado 13/8/2017];35(9):472-7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656705704030>
15. Alonso Hernández P, Otero López MJ, Maderuelo Fernández JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: Incidencia, características y coste. *Farm Hosp.* 2002;26(2):77-89.
16. Tuneu Valls I, García-Peláez M, López Sánchez S, Serra Soler G, Alba Aranda G, de Irala Indart C, *et al.* Drug related problems in patients who visit an emergency room. *Pharm Care Esp.* 2000;2:177-92.
17. Jameson JP, VanNoord GR. Pharmacotherapy Consultation on Polypharmacy Patients in Ambulatory Care. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2001 [consultado 13/8/2017];35(7-8):835-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1345/aph.10259>
18. Cubero-Caballero S, Torres-Murillo JM, Campos-Pérez MA, Gómez del Río S, Calleja-Hernández MÁ. Problemas relacionados con los medicamentos en el área de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* [Internet]. 2006 [consultado 13/8/2017];30(3):187-92. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343\(06\)73970-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343(06)73970-8)
19. Baena MI, Marín R, Martínez Olmos J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2558 personas [Internet]. *Pharm Care Esp.* 2002 [consultado 13/8/2017];4:393-6. Disponible en: <http://pharmaceutical-care.org/revista/doccontenidos/articulos/393396.pdf>
20. Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2015 [consultado 13/8/2017];26(6):399-406. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.012>
21. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003 [consultado 13/8/2017];163(17):2014-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.17.2014>
22. García NI, Jané CC, Creus MT, Dalmou LM, Vila RG, Sala JR. Evaluación de la integración del farmacéutico en equipos de atención de unidades de hospitalización. *Farm Hosp.* 2002;26(1):18-27.
23. García V, Marquina I, Olabarrí A, Miranda G, Rubiera G, Baena MI. [Negative Results Associated With Medication in the Emergency Department of a Hospital]. *Farm Hosp* [Internet]. 2008 [consultado 13/8/2017];32(3):157-62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5085\(08\)70037-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5085(08)70037-6)

How to cite this article:

- Calvo-Salazar RA, David M, Zapata-Mesa MI, Rodríguez-Naranjo CM, Valencia-Acosta NY. Drug-related problems causing hospital admissions in the emergency rooms at of high complexity hospital.
- Farm Hosp. 2018;42(6):228-233.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Drug-related problems causing hospital admissions in the emergency rooms at of high complexity hospital

Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad

Rosa Alexandra Calvo-Salazar¹, Maribel David², Martha Isabel Zapata-Mesa¹, Carolina María Rodríguez-Naranjo¹, Naira Yadira Valencia-Acosta^{1,3}

¹Pharmacovigilance, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín. Colombia. ²Pharmacovigilance Resident, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín. Colombia. ³School of Pharmaceutical and Nutritional Sciences, Universidad de Antioquia. Colombia.

Author of correspondence

Rosa Alexandra Calvo-Salazar
Calle 64 n.º 51D - 154, Bloque 10.
Medellín, Colombia

Email:

racs@sanvicentefundacion.com

Recibido el 26 de febrero de 2018;
aceptado el 30 de junio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10996

Abstract

Objective: Determining hospital admissions prevalence associated with problems related to medicines in the emergency services of high complexity hospital; performing the pertinent pharmaceutical interventions.

Method: Descriptive observational cross-sectional study. The medical records of the patients admitted to the emergency services were reviewed. Those that reported hospitalization due to problems related to medication were selected. These were classified according to the Third Consensus of Granada adaptation. A pharma-therapeutic profile was made to hospitalized patients; performing the necessary pharmaceutical interventions to avoid future medication related problems.

Results: 3.8% of patients were included in the study. The problems related to medications had a preventability of 87.7% and the most frequent were those of need with 42.2%. A pharma-therapeutic profile was done to hospitalized patients (137). 150 pharmaceutical interventions were done, which had an acceptance of 95.3%. The most intervened risk was administering an unnecessary medication 62.7%.

Conclusions: Lack of supervision and analysis of problems related to medication could cause therapeutic approach failure, therefore, health and life quality improvement of the patients is not achieve. The pharmaceutical chemist plays a fundamental role in the health care of patients, helping to the prevention and proper use of medicines. The Pharmaceutical Care program proves that it provides an invaluable contribution to public health service by improving the pharmacological safety of treatments, reducing costs and public health problems.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de ingresos hospitalarios asociados a problemas relacionados con medicamentos en los servicios de urgencias de un hospital de alta complejidad, realizando las intervenciones farmacéuticas pertinentes.

Método: Estudio observacional descriptivo de corte transversal. Se revisaron las historias clínicas de pacientes que ingresaron en los servicios de urgencias, seleccionando aquellas que reportaban ingresos por problemas relacionados con medicamentos. Estas se clasificaron según la adaptación del Tercer Consenso de Granada. Se realizó un perfil farmacoterapéutico a los pacientes hospitalizados y se establecieron las intervenciones farmacéuticas necesarias para evitar futuros problemas relacionados con medicamentos.

Resultados: El 3,8% de los pacientes fueron incluidos en el estudio. Los problemas relacionados con medicamentos tuvieron una evitabilidad del 87,7% y los más frecuentes fueron los de necesidad, con un 42,2%. Se realizó un perfil farmacoterapéutico a los pacientes hospitalizados (137) y se llevaron a cabo 150 intervenciones farmacéuticas, las cuales fueron aceptadas en un 95,3%. El riesgo más intervenido fue administrar un medicamento innecesario (62,7%).

Conclusiones: La falta de supervisión y análisis de problemas relacionados con los medicamentos podría ocasionar el fracaso del abordaje terapéutico y la no consecución de la mejoría de la salud y la calidad de vida de los pacientes. El químico farmacéutico cumple un papel fundamental en el cuidado de la salud de los pacientes, ayudando desde la prevención y el uso adecuado de los medicamentos. El programa de Atención Farmacéutica demuestra que brinda un aporte inestimable al servicio de la salud pública al mejorar la farmacoseguridad de los tratamientos, disminuyendo costes y problemas de salud pública.

KEYWORDS

Medication errors; Pharmaceutical care; Public health.

PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Errores de medicación; Salud pública.



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

Even though medications are used to prevent, diagnose and treat diseases, their use can produce health problems, called drug-related problems (DRPs): "any undesirable event experienced by a patient that involves, or is suspected to involve, drug therapy, and that interferes or could potentially interfere with achieving the desired goals for the patient"¹. A DRP can be the cause of treatment failure, and can even trigger new medical problems, more complex than the disease that was being initially treated².

Pharmacotherapy-associated morbidity represents a serious public health problem, because it leads to a high demand of healthcare services, and this entails major healthcare expenses, determined by an increase in hospital stay; it is one of the main causes of death in developed countries³, above diabetes and pneumonia.

In the American health system, 0.8 US\$ per dollar spent on medications are used to repair the damage caused by a medication⁴. Medication-related errors cause at least 1 death per day, and damages to approximately 1.3 million persons per year⁵.

In Colombia, according to the Pharmacovigilance Report by the National Institute for Drugs and Food Vigilance (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*, INVIMA), 12,066 DRP reports were processed during the first two months of 2017⁶.

Based on this, and considering that the essential basis for the concept of pharmaceutical care assigns new responsibilities to Pharmacists regarding patients, and having as final clinical objective the prevention of morbidity and mortality caused by medications, through a pharmaceutical practice targeted to ensuring an adequate pharmacotherapy, which is safe and effective for all patients⁵, the objective of this study was to determine the prevalence of hospital admissions associated with DRPs in the Emergency Unit of the *Hospital Universitario San Vicente Fundación* (HUSVF) and to conduct any relevant Pharmaceutical Interventions (PIs).

Methods

An observational descriptive cross-sectional study, associated with the treatment of patients who attended the Emergency Unit of the HUSVF due to DRPs between February and April, 2017. DRPs were classified according to the Third Consensus of Granada on DRPs¹, and its adaptation according to the Pharmacovigilance Protocol of the institution⁷.

There was a daily review of the clinical records of all patients admitted to the Emergency Unit of the HUSVF on the day before, including patients of all age groups. The tool used for data collection was a database designed in Office Excel[®], where the epidemiological data from the clinical records were recorded. There was an analysis of the pharmacotherapeutic profile of those patients who were hospitalized. The patient or their relatives were interviewed, in order to obtain more information about their health problem.

According to the information obtained, PIs were conducted in order to achieve the desired therapeutic objective, thus reducing any undesirable effects and increasing the benefits of the medication administered. The most relevant PIs were recorded in the clinical record of the patient.

PIs were adjusted to the institutional program, and were targeted to the healthcare staff, the patient, or the relevant EPS (Health Promotion Company), in order to prevent any future DRPs. They were classified as follows:

1. **Clinical Interventions:** Adequate dose, relevance of the use of the medication, drug-drug interactions, administration schedule, and adequate recommendations for patients regarding administration.
2. **Technical Interventions:** Incompatibilities in "Y".
3. **Administrative Interventions:** Actions targeted to the administrative management of the medication with the EPS.

The education for patients and relatives regarding the adequate use of medications was not taken into account as a type of intervention, because it would be difficult to measure it quantitatively as a variable within the study; besides, there would not be enough time to include the patient load. However, during the interviews with patients in order to achieve other types of interventions, they were always orientated about their adequate use. The healthcare staff also provided education,

in addition to the patient education groups available in the hospital for specific conditions.

Data processing was conducted through the SPSS statistical package, version 24.0.

This project was approved by the Ethics Committee of the HUSVF.

Results

There was a review of 21,424 clinical records between 14th February, and 30th April, 2017, of patients admitted through the Emergency Unit of the HUSVF; of these, 822 patients had a DRP as cause for admission, with a 3.8% prevalence. The mean hospital stay of these patients was 4.6 days; 719 (87.5%) of patients had < 10 days of stay, and the most frequent range was 0-1 days with 374 patients (45.5%).

Their sociodemographical and clinical characteristics appear in table 1.

Table 2 is a classification of DRPs according to the adaptation of the Third Consensus of Granada. The category with the highest frequency reported was need, with 346 admissions (42.1%); followed by the efficacy category, with 311 admissions (37.8%). And within the safety category, adverse reactions to medications (ARMs) stood out with 98 admissions (11.9%). There were 12 undesired drug interactions, representing 1.5% of the total DRPs.

The pharmacological group with the highest proportion of association with DRPs was psychotropic drugs, with 137 cases (16.7%), followed by drugs for hypertension, with 105 cases (12.8%). Of the total DRP cases, the neurological system was the most affected, with 208 cases (25.3%), and 198 of these could have been prevented; followed by the cardiovascular system, with 132 cases (16.0%), of which 723 cases (87.7%) could have been prevented.

Of the 822 patients included in the study, a pharmacotherapeutic profile was conducted to those 138 (16.8%) that were hospitalized; the remaining 684 (83.2%) were excluded from the PI analysis, and 288 of these patients excluded received education by the nursing staff about the DRP that led them to the Emergency Unit. At least one PI was conducted for 137 patients with a pharmacotherapeutic profile. In total, 150 PIs were conducted: 68 were clinical (45.3%), 1 was technical (0.7%) and 81 were administrative (54%). It was impossible to conduct one administrative PI because the patient because the patient did not have EPS to report the case to.

There was a 95.3% proportion of PI acceptance. Figure 1 shows the risks object of interventions in all patients with PI, as well as the lesion prevented in those cases where the PI was accepted.

Discussion

Some studies have been conducted in recent years, with the aim to assess the prevalence of DRPs in patients admitted through the Emergency Units; these studies have reported a prevalence between 1.0% and 33.1%^{9,11}; in the present study, the prevalence was 3.8%. Anyway, these data are difficult to compare, because the time of the studies, their methodology and the way to classify DRPs are different in each center; however, it is evident that these are problems that require an intervention, as they have a direct and negative impact on public health.

Moreover, 822 DRPs were found, that is to say, 274 DRPs/month, compared with other studies with 71 DRPs/month¹¹, 43 DRPs/month and 404.9 DRPs/month¹², but over longer periods of time, which demonstrated the efficacy in the identification of the problem under study.

The highest percentage of DRPs appeared in women, and this is consistent in different studies; this fact can be associated with a higher intrinsic sensitivity to adverse reactions in this gender^{9,11,13,14}.

When analyzing the frequency of DRPs according to age, the higher percentage was found in the age range between 18 and 59-year old (46.5%), and the group with the lowest percentage was represented by persons between 0 and 1 years of age (1.9%). Some articles have reported a higher frequency of DRPs in patients > 60-year-old¹⁵; in this study we have observed a high percentage of 32.2%, but it is not the group with the highest incidence, and this shows that age is not a determining factor for the presence of DRPs.

Table 1. Sociodemographical and clinical characteristics of patients admitted at the Emergency Unit of the HUSVF due to a DRP between February and April, 2017

Characteristics	Frequency	Percentage	
Gender	Female	441	53.65
	Male	381	46.35
Age range	Adult: 18-to-59-year-old	382	46.47
	Elderly adult: ≥ 60-year-old	265	32.24
	Child: 1-to-12-year-old	99	12.04
	Adolescent: 13-to-17-year-old	60	7.30
	Infant: < 1-year-old	16	1.95
Marital Status	Single	420	51.09
	Married	133	16.18
	No data	106	12.90
	Widow/widower	57	6.93
	Consensual union	55	6.69
	Separated	33	4.01
	N/A	12	1.46
	Divorced	6	0.73
	Occupation	Homemaker	186
No data		180	21.90
Employee		137	16.67
Student		103	12.53
N/A		86	10.46
Retired		50	6.08
Mixed occupation		38	4.62
Unemployed		26	3.16
Traveling salesperson		16	1.95
Place of residence	Urban	687	83.58
	No data	100	12.17
	Rural	35	4.26
Family support	Yes	692	84.18
	N/A	66	8.03
	No	64	7.79
Type of affiliation	Subsidized*	412	50.12
	Contributive*	353	42.94
	No data	57	6.93
Smoking status	Non-smoker	328	39.90
	No data	265	32.24
	Ex-smoker	100	12.17
	Active smoker	100	12.17
	Passive smoker	29	3.53
Use of alcohol	No	369	44.89
	No data	255	31.02
	N/A	106	12.90
	Yes	92	11.19
Adherence to pharmacological treatment	Yes	427	51.95
	No	296	36.01
	N/A	99	12.04
Number of medications per patient	1	346	42.09
	2 to 3	298	36.25
	4 to 5	120	14.60
	≥ 6	58	7.06

No data: This information was not available in the clinical record. *** Contributive regimen:** Including those persons affiliated through a work contract, public servants, retired persons and pensioners, and independent workers with the ability to pay. **Subsidized regimen:** Persons without the ability to pay and cover the total amount of the contribution⁸. N/A: Not applicable.

Drug-related problems causing hospital admissions in the emergency rooms at of high complexity hospital

Some authors suggest that polymedication is one of the causes for the presence of DRPs^{16,17}; in this study, we found that the highest percentage of patients were only with 1 medication, which showed that risk is not associated to the number of medications that a patient might be taking, but to the effect associated to each of them.

In some studies, the DRP classification with the highest incidence was efficacy^{18,19}, while in our study, the DRP with the highest percentage was need; the reason for this was that the EPS did not provide patients with the medications required for treating their conditions, or it did not supply their complete treatment.

The percentage of undesired drug interactions was 1.5% of the total DRPs; some articles reported 33.0%²⁰; the concern about this piece of data is that all interactions can be prevented, and this demonstrates once again that drug interactions present a high risk for patients, and that in most cases they are not taken into account in clinical practice.

The neurological system was the most affected; this was not reported as one of the most affected systems in the bibliography reviewed. The cardiovascular system was the second most affected, and this is consistent with the reports from another study¹⁸; therefore, it is highly important that those persons

on treatment with these medications undergo a more frequent medical monitoring.

The percentage of avoidable DPRs was above the one reported by some studies, determining as avoidable up to 73.0%¹⁹. This result is very important, because it shows that this figure can be reduced by improving the weak points associated with medications, such as dispensing and treatment adherence.

The percentage of accepted interventions in our study was 95.3%, similar to those recorded in the majority of studies (84.0-99.0%)^{19,21}; it is worth highlighting that other studies reported an acceptance rate of 41.7%¹² and 2.8%²². The acceptance of PIs has an impact on patient health, because there is a reduction in the risk of adverse effects, and this helps to improve the adherence to pharmacological treatment.

They most relevant type of intervention was the one classified as administrative, with 54.0%; this was caused by patients not receiving their medications by the Pharmacy Unit, or delays in their authorization by their respective EPS, a situation consistent with the crisis in the health sector currently occurring in this country. Clinical interventions should also be pointed out, associated with administration time, which targeted the nursing staff (20.7%), and the relevance of this in terms of patient care.

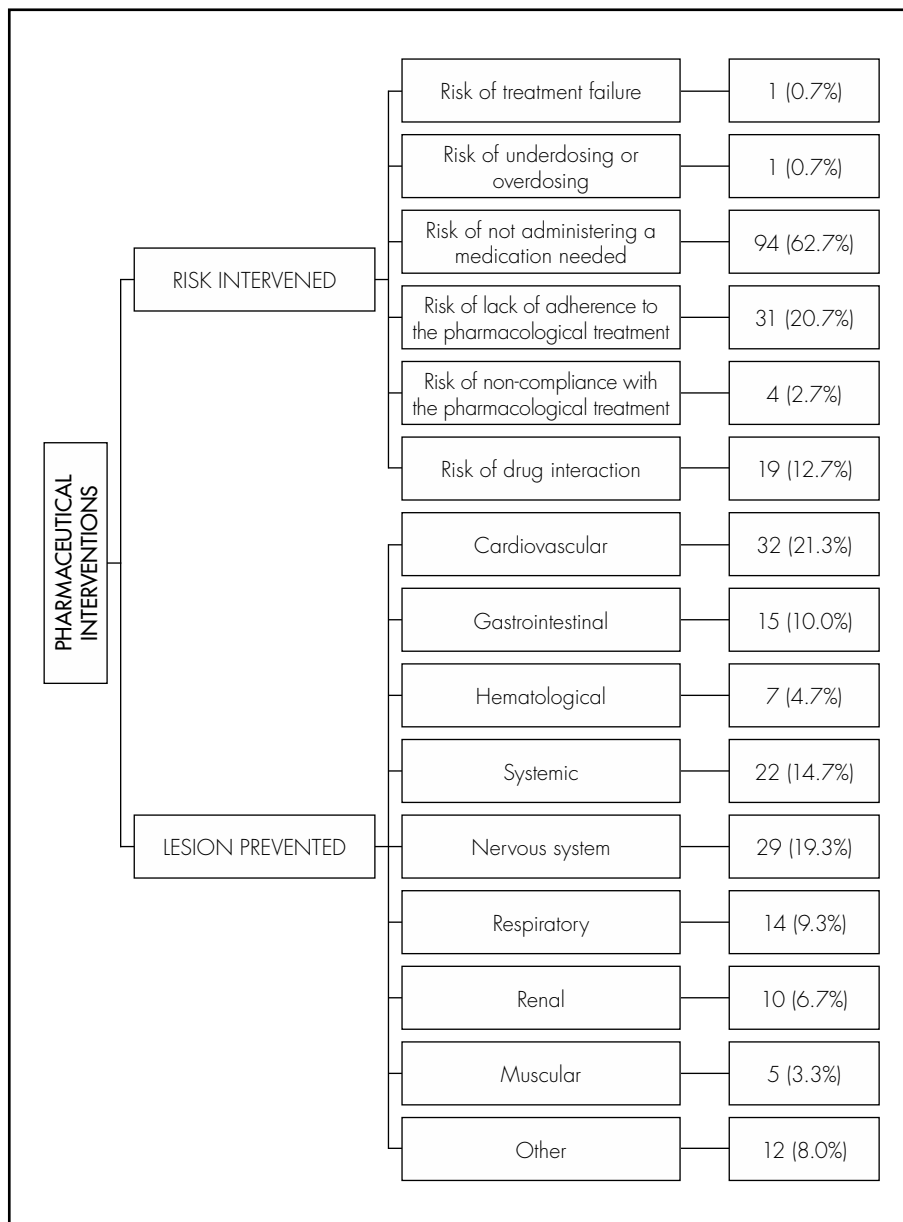


Figure 1. Risk intervened and lesion prevented with the PI program in patients with DRPs from the Emergency Units of the HUSVF between February and April, 2017.

Table 2. Drug-related problems and their causes that led to admission at the Emergency Unit of the HUSVF between February and April, 2017

Category	Classification	Potential cause	N	(%)	
Need	DRP 1: The patient suffers a health problem as a consequence of not receiving a medication they need	Availability	1.1. Lack of the medication in the Pharmacy Unit, which leads to incomplete dispensing or not providing the medications in the amount, concentration, and formulation prescribed by the physician	50	6.1
		Dispensing	1.2. Associated with the order or dispatch	42	5.1
		Prescription	1.3. Not prescribed by the treating physician	41	5.0
	DRP 2: The patient suffers a health problem as a consequence of receiving a medication they don't need.	Administration	1.4. A medication prescribed is not administered	0	0.0
		Use	1.5. Non-compliance by the patient	213	25.9
		Prescription	2.1. The treating physician prescribes a medication not needed	0	0.0
Efficacy	DRP 3: The patient suffers a health problem as a consequence of a non-quantitative lack of efficacy of the medication	Administration	2.2. A medication not prescribed is administered	0	0.0
		Prescription	3.1. Antagonistic drug interaction	5	0.6
			3.2. Existence of a more effective medication (according to the risk-benefit ratio)	144	17.5
	DRP 4: The patient suffers a health problem as a consequence of a quantitative lack of efficacy of the medication	Quality	3.3. Lower concentration of the active principle (treatment failure)	5	0.6
		Prescription	4.1. Dosing, frequency and length of treatment	114	13.9
		Administration	4.2. Length, frequency, dilution, dosing, and way of administration	43	5.2
Safety	DRP 5: The patient suffers a health problem as a consequence of a non-quantitative lack of safety of the medication	ADR	5.1. Idiosyncratic adverse reaction	98	11.9
		Prescription	5.2. Presence of contraindications	0	0.0
			5.3. Synergic pharmacological interaction	7	0.9
		Quality	5.4. Contamination, excipients and vehicles	0	0.0
	DRP 6: The patient suffers a health problem as a consequence of a quantitative lack of safety of the medication	Prescription	6.1. Dosing, frequency and length of treatment	15	1.8
		Administration	6.2. Length, frequency, dilution, dosing, and way of administration	45	5.5

ADR: adverse reactions to medications; DRP: drug-related problems.

The risk prevented with pharmaceutical interventions by 62.7% was the unnecessary administration of a drug, followed by the risk of Lack of adherence to pharmacological treatment, with 20.7%; this result was not found in the studies reviewed, and we consider it to be highly important, because cross-sectional-type actions can be generated to reduce this risk in health centers.

The hospital stay for the majority of patients was < 10 days, and the most frequent was 0-1 days (45.5%); this is very similar to the 7 days of hospital stay reported by other articles²³, which represents high costs for the public health setting; and a great proportion of these could have been prevented by conducting a pharmacotherapeutic follow-up of patients.

When analyzing DRP severity, 14 of the 822 patients included in the study had a fatal outcome, and DRPs were a factor contributing to the death of these patients. This result was not analyzed in the studies with which this study was compared, and it is highly relevant, because it shows that a bad use of medications leads to fatal outcomes.

The conclusion is that the lack of consideration and analysis of DRPs could lead to a failure of the therapeutic approach, and therefore to the failure in the search for an improvement in health and quality of life. There are different strategies for implementing patient safety from the perspective of medication. The pharmacist plays an essential role in patient healthcare, helping with the prevention and adequate use of medications. There is an increasing need to integrate this professional

group into multifactorial healthcare, in order to contribute directly not only to a scientific and rational use of medications, but also in terms of working as part of this team for the comprehensive health of patients. The PI program has demonstrated to offer an invaluable contribution to the public health system, by improving drug safety in treatments, and reducing costs and problems in public health.

Funding

No funding.

Acknowledgements

To the Pharmacovigilance Unit, managers, and staff of the *Hospital Universitario San Vicente Fundación*, for their help and support.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

Many hospital admissions due to DRP could be prevented. PIs improved treatment safety, and prevented complications.

Bibliography

1. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada; Grupo de Investigación en Farmacología. Universidad de Granada; Fundación Pharmaceutical Care (España); Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFaC). Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5-17.
2. Visconti JA, Smith MC. The Economics of Adverse Drug Reactions—Case Studies. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2006 [accessed 13/8/2017];40(3):529-36. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.140011>
3. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen L, *et al*. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* [Internet]. 2011 [accessed 13/8/2017];277(4):307-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9002493>
4. Bignone MA, Schiaffino S. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Buenos Aires. Programa 75 Aniversario de Gador SA, 1940-2015; 2016. 415 p.
5. Dader MJF, Romero FM. La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. *Pharm Care Esp.* 1999;1:52-61.
6. Farma Seguridad. 2017 [accessed 13/8/2017];6(1). Available at: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/boletines/2017/Farma-seguridad-Vol-6-N-1-Ene-Feb-2017.pdf
7. Fundación Hospital Universitario San Vicente. Área Vigilancia Farmacológica HUSVF. Clasificación de problemas relacionados con medicamentos (PRM). Versión N.º 6 Medellín; p. 1-2.
8. República de Colombia. Ley 100 de 1993, por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones. *Diario Oficial*, N° 41.148, (23 de diciembre de 1993) [accessed 13/8/2017]. Available at: [http://www.comisionseptimasenado.gov.co/salud/salud en ley 100 de 1993.pdf](http://www.comisionseptimasenado.gov.co/salud/salud%20en%20ley%20100%20de%201993.pdf)
9. Sotoca Momblona JM, Canivell Fusté S, Alemany Vilches L, Sisó Almirall A, Codina Jané C, Ribas Sala J. Problemas relacionados con la medicación que causan ingresos hospitalarios. *Aten Primaria.* 2009;41(3):141-6.
10. Baena Parejo MI, Faus Dáder MJ, Marín Iglesias R, Zarzuelo Zurita A, Jiménez Martín J, Martínez Olmos J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005 [accessed 13/8/2017];124(7):250-5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1157/13072035>
11. Gorgas Torner MQ, Odena Estradé E, Pastor Solernou F. Pharmaceutical care for drug-related problems in inpatients. *Farm Hosp.* 2003;27:280-9.
12. Pérez MDN, García AA, Urra JEC, Cebrián RG, Fernández MDI, Villar JL, *et al*. Análisis de los problemas, relacionados con medicamentos, detectados en un hospital general. *Rev Calid Asist* [Internet]. 2007 [accessed 13/8/2017];22(2):61-6. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1134-282X\(07\)1194-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1134-282X(07)1194-6)
13. Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Preventable adverse drug events in hospitalized patients. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006 [accessed 13/8/2017];126(3):81-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16472480>
14. Parody Rúa E, Segu Tolosa JL. Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria. *Atención Primaria* [Internet]. 2005 [accessed 13/8/2017];35(9):472-7. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656705704030>
15. Alonso Hernández P, Otero López MJ, Maderuelo Fernández JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: Incidencia, características y coste. *Farm Hosp.* 2002;26(2):77-89.
16. Tuneu Valls I, García-Peláez M, López Sánchez S, Serra Soler G, Alba Aranda G, de Irala Indart C, *et al*. Drug related problems in patients who visit an emergency room. *Pharm Care Esp.* 2000;2:177-92.
17. Jameson JP, VanNoord GR. Pharmacotherapy Consultation on Polypharmacy Patients in Ambulatory Care. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2001 [accessed 13/8/2017];35(7-8):835-40. Available at: <https://doi.org/10.1345/aph.10259>
18. Cubero-Caballero S, Torres-Murillo JM, Campos-Pérez MA, Gómez del Río S, Calleja-Hernández MÁ. Problemas relacionados con los medicamentos en el área de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* [Internet]. 2006 [accessed 13/8/2017];30(3):187-92. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343\(06\)73970-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343(06)73970-8)
19. Baena MI, Marín R, Martínez Olmos J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2558 personas [Internet]. *Pharm Care Esp.* 2002 [accessed 13/8/2017];4:393-6. Available at: <http://pharmaceutical-care.org/revista/doccontenidos/articulos/393396.pdf>
20. Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2015 [accessed 13/8/2017];26(6):399-406. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.012>
21. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003 [accessed 13/8/2017];163(17):2014-8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.17.2014>
22. García NI, Jané CC, Creus MT, Dalmau LM, Vila RG, Sala JR. Evaluación de la integración del farmacéutico en equipos de atención de unidades de hospitalización. *Farm Hosp.* 2002;26(1):18-27.
23. García V, Marquina I, Olabarri A, Miranda G, Rubiera G, Baena MI. [Negative Results Associated With Medication in the Emergency Department of a Hospital]. *Farm Hosp* [Internet]. 2008 [accessed 13/8/2017];32(3):157-62. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5085\(08\)70037-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5085(08)70037-6)

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• González-Haba-Peña E, Manrique-Rodríguez S, Herranz-Alonso AM, Iglesias-Peinado I, Sanjurjo-Sáez M. A comparative study of contamination in three closed systems for the preparation of hazardous drugs through simulations with fluorescein. *Farm Hosp.* 2018;42(6):234-238.



ORIGINALS

English

A comparative study of contamination in three closed systems for the preparation of hazardous drugs through simulations with fluorescein

Estudio comparativo de contaminación de tres sistemas cerrados para la preparación de fármacos peligrosos mediante simulación con fluoresceína

Eva González-Haba-Peña¹, Silvia Manrique-Rodríguez¹, Ana María Herranz-Alonso¹, Irene Iglesias-Peinado², María Sanjurjo-Sáez¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid. Spain. ²Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Eva González-Haba Peña.
Servicio de Farmacia.
Hospital Gregorio Marañón.
Instituto de Investigación Sanitaria
Gregorio Marañón.
C/ Dr. Esquerdo 46,
28009 Madrid, Spain.

Email:
eva.gonzalezhaba@salud.madrid.org

• Recibido el 1 de abril de 2018;
• aceptado el 8 de agosto de 2018.

• DOI: 10.7399/fh.11024

Abstract

Objective: The objective of this study was to compare the environmental contamination generated during the preparation of cytostatic agents using three different methods through simulations using fluorescein, and the time required for preparation of each method.

Method: A comparative study of the processing of fluorescein mixtures using three types of closed systems was conducted at the centralized unit for hazardous drugs of the Pharmacy Department of a General Teaching Hospital. Environmental contamination was detected in critical points of connection, and in splashes produced at any other points. The main variable was qualitative detection of contamination through ultraviolet light when three methods were compared (method A: ChemoClave[®], method B: SmartSite[®] valve and Texium[®] connector, method C: PhaSeal[™] with BD luer extension). A final number of 60 mixtures were prepared to detect differences of at least 5%.

Results: Qualitative contamination at the critical points during preparation, was seen in groups A and B for every mixture that was processed. No contamination at all in critical points was seen in any of the mixtures prepared using PhaSeal[™]. Statistically significant differences were found between arms A and C ($p < 0.001$) and arms B and C ($p < 0.001$); no differences were found between arms A and B.

Conclusions: The combination of PhaSeal[™] system in conjunction with the BD luer extension for administering hazardous drugs from a tree modality system has been shown to be the system with the lowest level of contamination during processing without increasing the time required for preparation of the mixture.

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue comparar la contaminación ambiental generada durante la preparación de fluoresceína y el tiempo de preparación usando tres sistemas cerrados de transferencia diferentes.

Método: Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con tres tipos de sistemas cerrados en una unidad de mezclas peligrosas de un Servicio de Farmacia de un Hospital General Universitario. Se consideró contaminación ambiental la detectada en los puntos críticos de conexión y las salpicaduras generadas en cualquier otro punto distinto. La variable principal fue la detección cualitativa mediante luz ultravioleta de la contaminación generada cuando se comparan tres sistemas (sistema A: ChemoClave[®], sistema B: válvula SmartSite[®] y conector Texium[®], sistema C: PhaSeal[™] con alargadera luer BD). Se prepararon 60 mezclas para poder detectar diferencias de al menos el 5%.

Resultados: Se detectó contaminación en los puntos críticos durante la preparación en todas las mezclas de los grupos A y B. No se detectó contaminación en ninguna de las mezclas en las que se usó el sistema cerrado PhaSeal[™]. Se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos A y C ($p < 0,001$) y entre los grupos B y C ($p < 0,001$); no se encontraron diferencias entre los grupos A y B.

Conclusiones: La combinación del sistema PhaSeal[™] y la alargadera luer BD para administrar fármacos peligrosos en la modalidad de árbol ha mostrado ser el sistema con el menor nivel de contaminación durante la preparación, sin que esto se traduzca en aumento en el tiempo de elaboración.

KEYWORDS

Hazardous substances; Equipment and supplies;
Antineoplastic agents; Drug compounding; Drug contamination.

PALABRAS CLAVE

Sustancias peligrosas; Equipos y suministros;
Agentes antineoplásicos; Preparación de fármacos;
Contaminación de fármacos.



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

Occupational exposure to antineoplastic drugs that have carcinogenic, mutagenic, teratogenic and/or reprotoxic properties is a concern for all health care professionals involved in their preparation and administration on a continuing basis¹.

Although antineoplastic agents constitute the largest group of hazardous drugs (HDs), there are at present other very diverse categories of medications currently in use in our country that affect a wide range of health professions and clinical areas².

Several factors can play a role in the environmental contamination generated after the handling of HDs: installations, maintenance, staff training, personal protective equipment, decontamination, handling protocols and closed system drug-transfer devices (CSTDs)³.

In its standard on handling HDs (USP 800), the United States Pharmacopeia (USP) requires the use of CSTDs for administering HDs, and recommends the adoption of CSTDs during HDs compounding as long as the pharmaceutical forms allow for it⁴. Several studies have shown the effectiveness of closed transfer systems in minimizing environmental contamination^{5,11}.

The USP 800 guidelines recognize the importance of conducting studies for CSTDs and not simply considering them as interchangeable systems. In recognition of these differences, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) is developing performance protocols that may be useful for this purpose; however, these protocols are not yet complete¹².

In Spain, as in the rest of Europe, there are no specific regulations regarding closed systems. They are usually considered as medical devices regulated under Royal Decree 1591/2009 and belonging to Class IIa devices. The closed systems currently available are ChemoClave[®] (ICU Medical Inc., San Clemente, CA), PhaSeal[™] (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ), the Texium[®] connector (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ), the SmartSite[®] valve (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ), Equashield[®] (Equashield LLC, Seaview Blvd., Port Washington, NY) and Tevadaptor[®] (Teva Medical Ltd, HaMerkaz, Israel). At present the systems with the ONB code are PhaSeal[™], Equashield[®] and Tevadaptor[®], but they are not in widespread use in our country^{13,14}. This product code is issued by the Food and Drug Administration (FDA) and certifies that the devices allow antineoplastic and other HDs to be reconstituted and transferred while reducing the exposure of health care personnel.

As concerns the handling of HDs, their administration has an important role to play in ensuring the safety of health care professionals as, although the level of exposure is lower than during their preparation, the level of protection is also lower. Two drug administration systems are very extended in our country: the ChemoClave[®] valve system by ICU Medical and tree modalities, the most common of which is the BD system that uses the SmartSite[®] valve¹⁵.

The primary objective of this study was to qualitatively compare the environmental contamination generated during the preparation of cytostatic agents using three different methods through simulations using fluorescein:

1. Method A: valve administration system (ChemoClave[®] by ICU Medical).
2. Method B: administration system using the tree modality (SmartSite[®] valve and Texium[®] connector by BD).
3. Method C: administration system using the tree modality (PhaSeal[™] by BD).

Secondary objectives were the measurement of the degree of contamination and the time required for preparation of each method.

Table 1. Components used in the reconstitution and dilution/transfer to the infusion

	Reconstitution	Transfer to bag
Method A	<ul style="list-style-type: none"> - 20 mm universal spike with vial access CLAVE[®] connector with a 0.22 µm vent filter - Spiros[®] syringe closed male connector 	<ul style="list-style-type: none"> - Bag spike with a 0.22 µm vent and a CLAVE[®] connector
Method B	<ul style="list-style-type: none"> - 20 mm anchoring spike with a SmartSite[®] valve port with a 0.22 µm vent filter - Texium[®] syringe closed male connector 	<ul style="list-style-type: none"> - BD luer extension set with a SmartSite[®] valve
Method C	<ul style="list-style-type: none"> - 20 mm PhaSeal Protector[™] 50 vial access - PhaSeal injector[™] 	<ul style="list-style-type: none"> - BD luer extension set with a SmartSite[®] valve - PhaSeal[™] connector to connect to extension line SmartSite[®] valve

Methods

A comparative study of the processing of fluorescein mixtures using three types of closed systems was conducted at the centralized unit for hazardous drugs preparation of the Pharmacy Department (PD) of a General and Teaching Hospital.

Table 1 provides details about the devices that were used.

Saline solutions with luer connections (Fleboflex[®] luer) were used for methods B and C. For method A, Fleboflex[®] saline was used as the bag spike with the CLAVE[®] connector requires using a conventional connection.

Figure 1 shows the various components being compared.

Fluorescein was chosen as the tracer to measure contamination throughout the entire process. Fluorescein allows visual detection as it becomes fluorescent when exposed to ultraviolet light.

Two types of environmental contamination were evaluated¹⁶:

1. Contamination at critical connection points (septum valve of the vial spike, syringe connector and valve of the infusion bag). This was considered to be local contamination, of lesser risk.
2. Splash contamination detected anywhere other than at critical points: on the vial, the handler's gloves, work surface, etc. It is considered to be contamination that is more extensive and variable and as such, more difficult to control.

The sample size was calculated on the basis of the percentage of contamination in each group. Contamination is expected to be found only at the critical points. According to preliminary studies it is expected that contamination in groups A and B will be around at least 50% and that in group C it will reach a maximum of 10%¹⁷. Assuming an alpha risk of 5% and power at 80% in a bilateral contrast, 19 preparations are needed for each group in order to detect statistically significant differences between proportions of at least 5%.

All of the procedures were performed in biosafety cabinets (BSCs), simulating actual work conditions. Two highly qualified nurses with similar



Figure 1. Images of the three types of closed systems used in the study.

experience and an oncology pharmacist who usually work in the cytostatic drug preparation area participated in the simulation.

A total of 60 mixtures were processed using vials of fluorescein in a simulation of the preparation of HDs.

Amber glass vials with 25 mg of fluorescein powder were prepared beforehand. To ensure there was no fluorescein contamination on the outside of the vials, they were scanned with UV light before bringing them into the BSC⁶.

The fluorescein mixtures were processed in the BSC after scrubbing the cabinet with alkaline detergent and disinfecting it with alcohol. A sterile drape with an absorbent upper side and impermeable bottom was then placed. Each nurse then prepared 10 fluorescein mixtures of each of the three methods by performing the following procedures: inserting the spike into the vial of fluorescein, reconstituting the vials using 50 mL of saline solution (0.05% concentration), removing 40 mL of the solution using a 60 mL syringe with the proper connector, transferring the solution to an infusion bag with 250 mL 5% glucose solution using the CLAVE[®] valve of the bag's access spike (Method A), the SmartSite[®] valve of the extension line (Method B) or the PhaSeal[™] connector (Method C)⁶.

A UV light lamp (UV light 365 nm, Cole-Parmer) was used to detect fluorescein. The light of the BSC was turned off after each preparation and any contamination was detected with the UV lamp. From a qualitative perspective, it was deemed that there was contamination at the critical points if it was visually present at any of the 3 points. In addition, secondarily, a further quantitative analysis was made by placing the critical points on filter paper and measuring them at their largest diameter. A cotton swab was inserted into the PhaSeal[™] connector to check for contamination. Figure 2 shows detection of fluorescence through UV light.

Another secondary variable was the measurement of the time required to prepare the mixture for each method.

The pharmacist was responsible for supervising the processing of the mixtures and the measuring of the fluorescence generated by each preparation. To reduce variability in the interpretation of the results, the same person performed all of the assessments and photographs were taken to increase control over the process.

The statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics for Windows software, Version 21.0, Armonk, NY: IBM Corp. Frequencies were used for categorical variables (presence or absence of contamination) and measures of central tendency and dispersion were used for the quantitative variables (size of the drops, local contamination and preparation time). Mean and standard deviation were calculated if they followed a normal distribution and if they did not, median and 25th and 75th percentiles were calculated. Results with p-value <0.05 were considered to be statistically significant.

The statistical analysis of the main variable, the comparison of the qualitative contamination between the three groups, was performed using the chi square exact Fisher's test. An alpha value of 5% (p<0.05) was applied to compare possible differences between variables.



Figure 2. Detection of fluorescence through UV light.

Table 2. Contamination, and time of the different methods. Time of preparation in the three methods are indicated through mean and standard deviations in parentheses

	Method A	Method B	Method C
Contamination critical points	Yes (20/20)	Yes (20/20)	No (0/20)
Mixture time mean (seconds)	83.3 (7.5)	88.6 (9.4)	85.4 (6.6)

The dimension of the contamination at the critical points of the three groups was compared with the Mann-Whitney U test, as they do not follow a normal distribution.

The preparation times for the three groups were analyzed using Student's t test for independent samples.

Results

Table 2 gives a qualitative description of the presence of contamination at the critical points during preparation and the time required for preparation of each of the three methods.

Table 3 examines the quantitative local contamination at the various critical points in greater depth.

There was no splashing or spilling in any of the three groups during preparation.

With regard to qualitative contamination at the critical points during preparation, contamination was seen in groups A and B for every mixture that was processed. No contamination at all was seen in any of the mixtures on any of the critical points prepared using PhaSeal[™]. Statistically significant differences were found between arms A and C (p<0.001) and arms B and C (p<0.001); no differences were found between arms A and B.

However, when we analyzed the size of the contamination at the critical points during preparation, we found greater contamination in arm A than in arm B at the critical points of the connector and the vial spike and these differences were statistically significant (p<0.001). The differences in the bag transfer device between groups A and B were not statistically significant (p=0.100).

The increase in the average time required for the preparation of a mixture in arms B and C with regard to arm A was 5.25 and 2.05 seconds respectively, but these differences did not reach statistical significance (p=0.058; p=0.363). The differences between arms B and C were not statistically significant either (p=0.219).

Discussion

In order to adequately assess closed systems, criteria to determine that a closed system is effective should be established. Although it would be ideal for all contamination to be totally contained, it is quite unlikely that this is feasible and therefore a limit as low as is reasonably achievable should be set⁴.

Since no standard exists for the assessment of closed systems with respect to reducing contamination, there are no recommendations on which one to use⁴. In the absence of a standard, a number of methods have been proposed that have allowed the effectiveness of several devices marketed as closed systems to be assessed. Most of the studies that attempt to demonstrate that there is less environmental contamination when closed sys-

Table 3. Local contamination in critical points. Size of contamination points in the different methods are indicated through median and interquartile ranges 25-75 in parentheses

	Method A	Method B	Method C
Syringe connector (cm)	0.40 (0.20-0.50)	0.10 (0.06-0.19)	0.00 (0.00-0.00)
Vial spike (cm)	0.10 (0.06-0.20)	0.02 (0.00-0.05)	0.00 (0.00-0.00)
Bag spike/bag valve (cm)	0.08 (0.00-0.20)	0.02 (0.00-0.05)	0.00 (0.00-0.00)

tems are used have assessed surface contamination, employing sampling techniques that allow an assessment of the residual contamination by cytotoxic drugs. Other studies have used surrogate markers such as fluorescein, titanium tetrachloride and radioactive technetium¹⁸.

Our study was performed with fluorescein, a marker which, although not considered to be overly sensitive, is useful for detecting contamination and the formation of droplets during handling and provides a simple and inexpensive method that can be used as a first step to easily identify which systems are not closed. In addition, fluorescein, unlike other markers, does not cause any harm to those handling it¹⁸.

The use of drug administration systems with a tree modality, in which the different HDs are connected through safety valves to an administration tree, is very extended in our country. This is considered to be a closed system as the bags are not disconnected after the infusion has ended. The drugs are prepared in the BSC and added to the bag through a safety valve after the extension tube has been purged with clean saline solution. For a system to be considered as being entirely closed, its critical point through which the drug is added must be free of any contamination.

The other type of drug administration system that is used in our country is the ChemoClave[®] valve administration system. In this drug administration system the various mixtures that constitute the patient's treatment are added on one by one, through a series of connections and disconnections. The already processed hazardous drug is sent by the PD in an infusion bag with a spike that does not require purging and which is connected in the nursing unit to an extension via a closed male luer connector (Spiros[®]) to the CLAVE[®] valve of the bag's spike. The extension is then connected to the pump administration set available at the hospital, via its one-way connector to the infusion bag's spike¹⁵. In an earlier study we had already pointed out that such an administration system cannot be considered closed as the connection between the bag's CLAVE[®] valve and the extension's Spiros[®] connector is not dry¹⁷.

The study of contamination at critical points has revealed that there is contamination at said points during preparation both with the ChemoClave[®] system and the system that uses Texium[®] and SmartSite[®]. No contamination was found with PhaSeal[™], whose connections were found to be totally dry and is the only system that leaves the BSC without any visible contamination.

The quantitative analysis showed that the B system is less contaminated at the critical points of the connector and the vial spike than the A system. This is consistent with a previous study performed with fluorescein¹³.

With regard to processing time, the system that took the least time was the A system, which does not require purging of the system. However, no statistically significant differences were found, probably because although methods B and C require purging, their extensions with a luer connector make the connection to the saline bag easier than a conventional spike. A

previous study of handling staff preferences, we found that luer connections were preferred to conventional connections because they reduce the risk of mechanical injury and make handling easier¹⁵. No differences were found in the time required for preparation of the mixture between arms B and C, probably because although the filtration system with Texium[®] and SmartSite[®] is simpler, it has a greater resistance to flow than the PhaSeal[™] system.

The use of filters to equalize pressure when transferring HDs is highly contested with regard to their ability for achieving truly effective filtering of the aerosol gas contained in the air that is passed out of the system¹⁹. In our view, what is even more relevant is the fact that the connections of these filter systems are not dry and this therefore translates into environmental contamination inside the BSC and likely spreads outside of it.

Due to the importance of ensuring that the closed system selected is capable of containing the HDs from reconstitution to administration²⁰, it is of vital importance that systems with dry connections be used during processing, so that the infusion bags with the HD leave the BSC without any contamination and that administration be carried out with a system that is really closed.

In our study, the combination of PhaSeal[™] system in conjunction with the BD luer extension for administering HDs from a tree modality system has been shown to be the system with the lowest level of contamination during processing without increasing the time required for preparation of the mixture.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

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

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

Bibliography

1. Howard J. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Publication Number 2004-165, Cincinnati; 2004 [accessed 30/03/2018]. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
2. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona; 2016 [accessed 30/03/2018]. Available at: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>
3. 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
4. USP. General Chapter 800 Hazardous Drugs: Handling in Healthcare Settings; 2016 [accessed 30/03/2018]. Available at: <http://www.usp.org/compounding/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare>
5. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(22):2314-20.
6. Spivey S, Connor T. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. *Hosp Pharm.* 2003;38(2):135-9. DOI: [org/10.1177/001857870303800213](https://doi.org/10.1177/001857870303800213)
7. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(18):1736-44. DOI: 10.2146/ajhp050258
8. Nygren O, Olofsson E, Johansson L. Spill and leakage using a drug preparation system based on double-filter technology. *Ann Occup Hyg.* 2008;52(2):95-8. DOI: 10.1093/annhyg/mem067
9. Siderov J, Kirska S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16(1):19-25. DOI: 10.1177/1078155209352543
10. Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):39-48. DOI: 10.1177/1078155210361431
11. Clark BA, Sessink PJM. Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(2):99-104. DOI: 10.1177/1078155212468367

12. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Centers for Disease Control and Prevention. A performance test protocol for closed system transfer devices used during pharmacy compounding and administration of hazardous drugs (draft) [accessed 30/03/2018]. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/pdfs/performance-test-protocol-closed-system-transfer-devices.pdf>
13. Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B, Hernández-Griso M, Pérez-Labaña F, Climente-Martí M. Evaluation of two closed-system drug transfer device in the antineoplastic drug elaboration process. *Farm Hosp.* 2016;40(1):36-43. DOI: 10.7399/fh.2016.40.1.9059
14. Forte Pérez-Minayo M, Castillo Bazán E, Hernández Segurado M, Arias Moya MA, Pelegrín Torres P, Bécares Martínez FJ. Use of closed systems in the Hospital Pharmacy. *Farm Hosp.* 2016;40(2):102-10. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9994
15. González-Haba E, Manrique-Rodríguez S, Herranz A, Casado C, Sánchez MN, Sanjurjo M. Evaluation and selection of closed-systems for safe cytostatics handling. *Eur J Clin Pharm.* 2015;17(4):279-88.
16. Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, Cropet C, Perol D, Chaumard N, et al. The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(1) 37-45. DOI: 10.1177/1078155211401454
17. González-Haba Peña E, Manrique Rodríguez S, Herranz Alonso AM, Pérez Castián P, Moreno Gálvez M, Iglesias Peinado, et al. Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein. *Farm Hosp.* 2016;40(6):496-503. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10607
18. Power L. Closed-System Transfer Devices. For Safe Handling of Injectable Hazardous Drugs. *Pharmacy Practice News.* 2013 [accessed 30/03/2018]. Available at: http://www.pharmacypracticenews.com/download/cstd_ppn0613_wm.pdf
19. Nota técnica de Prevención 1.051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2015 [accessed 30/03/2018]. Available at: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>
20. Davis J, McLauchlan R, Connor TH. Exposure to hazardous drugs in Health-care: An issue that will not go away. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):9-13. DOI: 10.1177/1078155210388462

Cómo citar este artículo:

- Salazar-Santander C, Miana-Mena MT, González-de-la-Presa B, López-Cabezas C. Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos. Farm Hosp. 2018;42(6):239-243.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos

Biochemical test as an efficient system to improve safety in parenteral nutrition for premature infants

Carlota Salazar-Santander¹, María Teresa Miana-Mena¹, Bernardino González-de-la-Presa², Carmen López-Cabezas¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona. España. ²Laboratorio CORE, CDB, Hospital Clínic, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Carlota Salazar-Santander
C/Villarroya 170, 08036 Barcelona

Correo electrónico:
salazar@clinic.cat

Recibido el 28 de febrero de 2018;
aceptado el 22 de junio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11004

Resumen

Objetivo: Se describe el proceso de validación del control bioquímico de las bolsas de nutrición parenteral para verificar la correcta composición de ingredientes críticos antes de la administración, así como su impacto en la seguridad tras dos años desde la implantación en una población de recién nacidos prematuros.

Método: Para la validación de la técnica se usaron 35 muestras de nutrición parenteral sin lípidos, que se procesaron en el laboratorio de Urgencias, siguiendo los procedimientos rutinarios utilizados para medir las concentraciones de glucosa y electrolitos en plasma y orina. Para analizar su impacto en la seguridad se realizaron análisis pre y post implantación mediante análisis modal de falla, efectos y criticidad. También se evaluaron los resultados fuera de rango y sus potenciales repercusiones en la seguridad del paciente.

Resultados: El análisis de regresión no muestra error sistemático de medida para glucosa, calcio y potasio; en cambio, para el sodio y el magnesio sí existe un error sistemático, por lo que ambos fueron descartados para los análisis rutinarios. Los resultados del análisis modal de fallos y efectos, atribuibles a la implantación del control bioquímico, mostraron una disminución del riesgo del proceso del 11%.

Se analizaron 1.734 nutriciones, correspondientes a 218 neonatos prematuros; se encontraron 58 (3,3%) resultados fuera del rango de aceptación, de los cuales 7 se consideraron errores de preparación potencialmente peligrosos.

Conclusiones: El control bioquímico de glucosa y electrolitos es un método eficiente y reproducible que evita que posibles errores de preparación afecten al paciente.

Abstract

Objective: The biochemical test validation process of parenteral nutrition bags is described to verify the correct composition of critical components before its administration, as well as its impact on safety after two years since its implantation in a population of premature infants.

Method: For the validation of the technique, 35 samples of parenteral nutrition without lipids were processed by the emergency laboratory, following the routine procedures used to measure the concentrations of glucose and electrolytes in plasma and urine. To analyze its impact on safety, pre-implantation and post-implantation risk analysis was carried out using failure mode, effects and criticality analysis (FMECA). Likewise, all out-of-range results and their potential repercussions on patient safety were evaluated.

Results: Regression analysis showed no systematic measurement error for glucose, calcium and potassium; however, there is a constant systematic error for sodium and magnesium, thus both were discarded for routine analysis. Failure mode, effects and criticality analysis results showed a decrease in the risk of the process of 11% for the biochemical test. We tested 1,734 parenteral nutritions from 218 premature neonates; 58 (3.3%) results were out of the acceptance range, and 7 were considered to be potentially dangerous compounding errors.

Conclusions: The biochemical test of glucose and electrolytes is an efficient and reproducible method that prevents possible compounding errors from reaching the patient.

PALABRAS CLAVE

Análisis modal de fallos y efectos; Análisis químico; Control de calidad; Nutrición parenteral; Prematuro; Seguridad.

KEYWORDS

Chemical analysis; healthcare failure mode, effect and criticality analysis; Infant; Parenteral nutrition; Quality control; Premature; 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

La nutrición parenteral (NP) es esencial para la supervivencia de los recién nacidos prematuros cuyos requerimientos nutricionales no pueden ser cubiertos a través del tracto gastrointestinal.

Sociedades científicas como la European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) y la European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) proporcionan guías específicas para la prescripción de los aportes nutricionales en este grupo de pacientes^{1,2}. Sin embargo, la NP también se asocia a un elevado riesgo de efectos adversos, como infecciones o desequilibrios metabólicos, que pueden poner en riesgo a un paciente intrínsecamente muy vulnerable³. Por este motivo, cualquier error de prescripción, preparación o contaminación microbiológica podría ser fatal.

Por otra parte, la complejidad de la formulación constituye un riesgo en sí misma. Las causas principales de esta complejidad son: la manipulación de un elevado número de ingredientes con volúmenes muy pequeños, los problemas de estabilidad fisicoquímica y el elevado riesgo de contaminación durante la preparación⁴.

En los últimos años, la introducción de sistemas semiautomatizados para la preparación de las mezclas de NP ha constituido un avance importante en la mejora de la trazabilidad y la seguridad del proceso^{5,7}; sin embargo, la implementación de estos sistemas en la elaboración de nutriciones para prematuros de bajo peso es complicada, debido al manejo de volúmenes inferiores a 1 ml en la mayoría de los componentes. Por este motivo, la preparación de NP en recién nacidos prematuros es un proceso esencialmente manual, siendo imprescindible la implantación de controles de calidad que disminuyan la probabilidad de errores y garanticen la seguridad de los pacientes. Controles en proceso, como el doble chequeo o algún sistema que asegure la trazabilidad de los ingredientes, son alternativas válidas en ausencia de los sistemas semiautomatizados de preparación⁸. El control microbiológico también es una práctica necesaria para asegurar la idoneidad de la técnica aséptica durante la elaboración de la nutrición. En cuanto al producto acabado, el control gravimétrico, valorando el peso final de las bolsas con un margen de aceptación del 5%, es el más extendido^{8,10}; sin embargo, su utilidad es bastante limitada para la detección de errores de preparación, teniendo en cuenta el pequeño volumen de la mayoría de los componentes.

Las NP contienen habitualmente aminoácidos, glucosa, lípidos, electrolitos (sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio), oligoelementos y vitaminas, además de fármacos como carnitina y heparina. El análisis bioquímico de la composición de las NP podría ser un adecuado método de control, ya que aseguraría, en caso de error en la fabricación, la correcta composición de ingredientes críticos como la glucosa o algunos electrolitos potencialmente peligrosos. La medición en NP de la concentración de estos componentes se puede hacer mediante adaptaciones de las técnicas convencionales usadas en el laboratorio clínico para medir dichas concentraciones en muestras biológicas, siendo una alternativa sencilla al alcance de casi todos los hospitales. El uso de los procedimientos de medida de un laboratorio de Urgencias, que ya está habituado a trabajar con tiempos de respuesta cortos, permitiría la obtención de los resultados rápidamente y con un coste muy bajo.

El objetivo de este estudio es describir la validación analítica de la técnica utilizada en el control bioquímico de las NP de recién nacidos prematuros y evaluar el impacto en la seguridad del paciente tras su implantación en un hospital de tercer nivel.

Métodos

Validación de la técnica

Los ingredientes clínicamente más relevantes que se midieron por este procedimiento fueron glucosa, sodio, potasio, magnesio y calcio.

Las mediciones se llevaron a cabo mediante el analizador automático Dimension EXL (Siemens® Diagnostics) del laboratorio de Urgencias de nuestro hospital, que permite, entre otros parámetros, medir las concentraciones de glucosa y electrolitos en plasma y orina.

Las técnicas empleadas para medir la glucosa y el calcio fueron la espectrometría de absorción molecular GLUC Dimension® Ref. DF40 y CA Dimension® Ref. DF23A, respectivamente. Para medir la concentración de sodio y potasio se usó el procedimiento de potenciometría indirecta Quic-

kLYTE Dimension® Ref. S600. Estos procedimientos se usaron sin modificaciones para medir en NP las concentraciones de calcio, magnesio, sodio y potasio, mientras que para la glucosa las muestras de NP se diluyeron previamente 1:20 con agua destilada.

Para la validación de los procedimientos de medida se usaron 35 muestras de NP sin lípidos, que fueron réplicas de muestras reales y que se fabricaron con doble chequeo como garantía de su correcta elaboración. Debido al uso de este doble chequeo y a la utilización de material volumétrico y de pesada que tiene una incertidumbre de medida muy pequeña, se consideró que la fabricación de las muestras usadas para la validación estaba exenta de error. Para calcular la inexactitud de los procedimientos de medida se analizó la diferencia entre la concentración teórica de las muestras y la concentración medida usando el procedimiento de regresión lineal no paramétrico de Passing-Bablok^{11,12}.

Al mismo tiempo, y con el fin de hacer interpretables los resultados obtenidos en la práctica diaria, se consensuaron con los neonatólogos cuáles debían ser los márgenes de error clínicamente aceptables para cada componente.

Evaluación de la implementación

Análisis de riesgo

Se realizó un análisis de riesgo siguiendo el método *failure mode, effect and criticality analysis* (FMECA) a fin de cuantificar el riesgo del proceso antes y después de la implantación.

Este análisis se hizo sobre la base de un rediseño global del proceso de prescripción y preparación de la NP pediátrica en el que, además de la instauración del control bioquímico de las mezclas, se puso en marcha un programa de prescripción electrónica y un sistema de doble chequeo en la preparación.

Un equipo multidisciplinar, formado por farmacéuticos y técnicos de farmacia implicados en el proceso de preparación de NP pediátricas, identificó mediante un diagrama de Ishikawa todos los posibles errores durante la prescripción, validación y elaboración de las mezclas. A continuación, asignaron un valor a cada posible error en cuanto a su probabilidad de ocurrir (de 1 a 10), gravedad de las consecuencias para el paciente en caso de ocurrir (de 1 a 10) y dificultad de detección del error durante el proceso (de 10 a 1). Tras la multiplicación de estos tres ítems se obtiene el índice de criticidad (IC), que cuantifica la magnitud del riesgo del proceso.

La diferencia entre el IC antes y después de la implantación del control nos da una idea del impacto en la reducción del riesgo global.

Valoración de la efectividad

Se evaluaron todas las nutriciones pediátricas realizadas en el período de 2 años postimplantación. Las mezclas analizadas no contenían lípidos, ya que en nuestro centro se administran de forma separada. Se registraron las siguientes variables relativas a los pacientes: peso el día de inicio de la NP, edad gestacional y duración de la nutrición. Por otro lado, se cuantificó el tiempo de respuesta desde la solicitud del análisis al laboratorio hasta su validación en el aplicativo informático del hospital y el coste medio por determinación. Finalmente, se evaluaron todas las preparaciones con resultados fuera del rango de aceptación, analizando las causas y el posible impacto en la seguridad del paciente.

Resultados

Validación de la técnica

Los neonatólogos consideraron un $\pm 10\%$ sobre la concentración teórica como rango clínicamente aceptable para los componentes analizados, aunque desviaciones superiores podían ser aceptables en función de las características y situación clínica del prematuro.

Las tablas 1 y 2 muestran la concentración media de los ingredientes medidos en las muestras utilizadas para la validación y las rectas de regresión de cada componente.

En el análisis de regresión se observa para todos los parámetros un coeficiente de correlación superior a 0,975. Los resultados de las rectas de regresión indican que para la glucosa y el calcio los procedimientos no muestran errores sistemáticos de medida. Para el potasio se observa un error sistemático proporcional positivo del 3,7%, que no se consideró clíni-

Tabla 1. Concentración media de los ingredientes analizados en las muestras.

	Media	Rango
Calcio	32,29 mg/dl	12,90-92 mg/dl
Glucosa	10.397 mg/dl	7.894-12.888 mg/dl
Magnesio	2,28 mg/dl	1,08-3,28 mg/dl
Potasio	12,84 mmol/l	7-39,70 mmol/l
Sodio	28,50 mmol/l	14-90 mmol/l

comente relevante. Para el sodio existe un error sistemático constante positivo de 3 mmol/l, irrelevante a concentraciones elevadas, pero que puede ser significativo a concentraciones pequeñas, por lo que se desestimó para el control. El magnesio presenta un error sistemático mixto, siendo el error proporcional del 11,3% y, por tanto, superior al rango de aceptación ($\pm 10\%$), por lo que también se eliminó de las determinaciones.

Las inexactitudes relativas observadas para el magnesio, sodio y potasio podrían deberse al efecto de la distinta matriz usada en las muestras (solución parenteral versus plasma), y se consideró que podrían corregirse con el uso de calibradores adecuados. Sin embargo, esta medida correctora se ha postpuesto, ya que el objetivo buscado con la implantación de este método de control era disponer de una técnica fácilmente integrable a la rutina del laboratorio de Urgencias del hospital, sin tener que realizar demasiadas manipulaciones a las muestras para proceder a su análisis. De esta manera, en la medida de lo posible, se usa el mismo procedimiento que el que se utiliza en las muestras biológicas. Por otro lado, la correlación de glucosa, calcio y potasio, considerados los ingredientes más críticos, era perfectamente aceptable.

Para la implementación del control en la rutina del Servicio de Farmacia y el laboratorio se creó un sistema automático de cálculo en el aplicativo informático del hospital (SAP®). En la solicitud se indica el volumen de cada uno de los ingredientes a determinar y el volumen total de la bolsa. A partir de estos datos y de la concentración de las soluciones de partida, se calcula automáticamente la concentración teórica de los ingredientes. Los resultados de medida obtenidos en el analizador se integran automáticamente en el aplicativo del hospital, de manera que se visualiza la diferencia porcentual entre la concentración medida y la esperada (Figura 1).

Evaluación de la implementación

Análisis de riesgo

Se identificaron 31 posibles errores a lo largo del proceso, como se muestra en el diagrama de Ishikawa representado en la figura 2. Para los 31 posibles fallos se calculó el IC, en base a su probabilidad de ocurrir, gravedad y dificultad de detección. El IC global antes de los cambios fue 4.964, mientras que tras las medidas instauradas se redujo a 1.715; ello supone una reducción del 65,5% en el riesgo global, del cual un 11% se atribuye a la implantación del control bioquímico.

Valoración de la efectividad

Se analizaron un total de 1.734 bolsas de NP, correspondientes a 218 neonatos, de edad gestacional 30 ± 4 semanas. El peso medio el primer día de la NP fue $1,35 \pm 0,8$ kg, siendo < 1 kg en 94 pacientes (43%). La duración media de la NP fue de 7,95 días.

Prestación	Resultados	Unidad	Interv. de ref.
LÍQUIDOS BIOLÓGICOS			
Concentración medida muestra Glu	9.748	mg/dl	
Concentración teórica muestra Glu	9.642	mg/dl	
Diferencia % Glu	1		$\pm 10\%$
Concentración medida muestra Na	30.0	mEq/L	
Concentración teórica muestra Na	27.7	mEq/L	
Diferencia % Na	8.4		$\pm 30\%$
Concentración medida muestra Ca	13.6	mg/dl	
Concentración teórica muestra Ca	13.8	mg/dl	
Diferencia % Ca	-1.5		$\pm 10\%$
Concentración medida muestra K	10.2	mEq/L	
Concentración teórica muestra K	10.4	mEq/L	
Diferencia % K	-1.8		$\pm 10\%$

Figura 1. Ejemplo de resultados que se muestran a través del sistema informático del hospital. Glu: glucosa; Na: sodio; Ca: calcio; K: potasio.

Las mezclas utilizadas tenían una media de $12,4 \pm 1,1$ ingredientes, de los cuales el 50% tenía un volumen inferior a 1 ml. El volumen total medio de las bolsas de NP analizadas fue de $162,2 \pm 27,1$ ml. Este volumen incluye 50 ml de volumen de purga que se añaden en cada bolsa. Se analizaron todas las NP preparadas, enviando al laboratorio de Urgencias una muestra de 5 ml.

El tiempo medio de respuesta medido desde la recepción de la muestra en el laboratorio hasta la validación del resultado en el programa informático fue de $55,3 \pm 7,4$ minutos. El coste por determinación se estimó en 0,25 €.

De las 1.734 muestras analizadas, se encontraron 58 (3,3%) resultados fuera del rango de aceptación para glucosa, calcio y potasio ($\pm 10\%$).

En 34 de los 58 casos, la desviación estuvo ligeramente por encima del rango de aceptación (entre el 10 y el 15%) y los neonatólogos no consideraron que tuviera ninguna repercusión clínica, por lo que se aceptó la preparación como correcta. En 17 casos, el resultado fuera de rango se identificó como un error de transcripción al hacer la solicitud en el programa informático, o bien a un error de identificación de los pacientes al hacer la solicitud. Por último, los 7 casos restantes se identificaron como errores de preparación potencialmente peligrosos, por lo que se desecharon las bolsas y se procedió a la repetición de las mismas. De estos, 3 errores estuvieron relacionados con la concentración de calcio en la muestra, otros 3 con la concentración de potasio, y un caso con la de glucosa.

Discusión

La complejidad de las mezclas y la fragilidad del paciente hacen de la prescripción y elaboración de NP pediátricas en recién nacidos prematuros un proceso crítico que requiere revisión continua para garantizar la seguridad.

El análisis bioquímico de las nutriciones puede aportar un gran valor añadido al proceso, al asegurar la correcta composición de ingredientes críticos como la glucosa o el potasio. El hecho de que no sea una práctica

Tabla 2. Rectas de regresión correspondientes a la inexactitud relativa de los distintos procedimientos de medida y sus coeficientes de correlación.

	Recta regresión Conc esp = a (IC a) Conc med + b (IC b)	Coefficiente correlación
Calcio	Conc esp = 1,067 (1,000-1,097) Conc Me - 0,77 (-1,24-0,26)	0,997
Glucosa	Conc esp = 0,940 (0,797-1,034) Conc Me + 896 (-77-2.514)	0,975
Magnesio	Conc esp = 1,113 (1,052-1,217) Conc Me + 0,28 (0,16-0,35)	0,978
Potasio	Conc esp = 1,037 (1,015-1,056) Conc Me + 0,15 (-0,04-0,21)	0,999
Sodio	Conc esp = 1,041 (0,996-1,083) Conc Me + 3 (2,1-4,4)	0,987

a: error proporcional; b: error constante; Conc esp: concentración específica; Conc med: concentración medida; IC: intervalo de confianza.

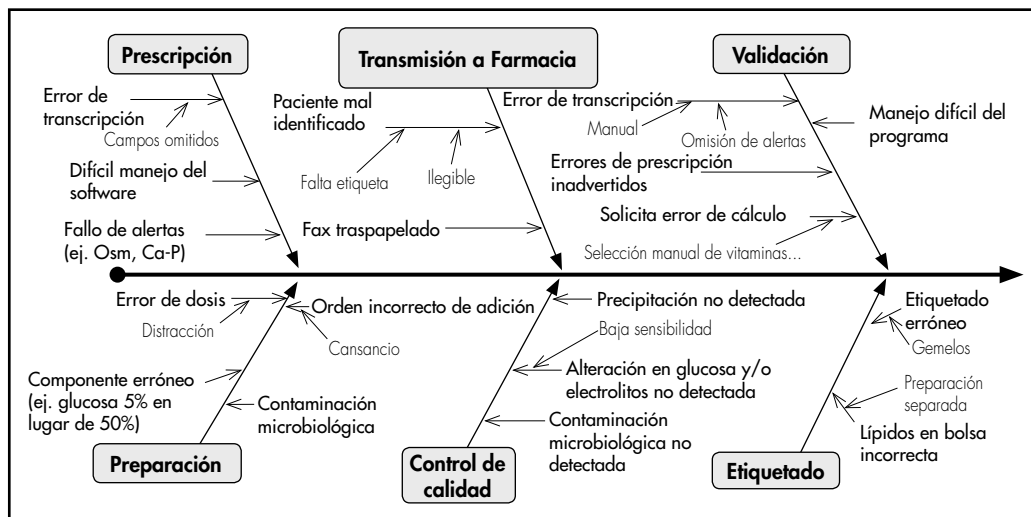


Figura 2. Diagrama de Ishikawa identificando los puntos críticos.

habitual en nuestros hospitales puede ser debido a la dificultad de integrarlo en la rutina diaria o a su elevado coste, según los instrumentos de medida que se utilicen.

Por otro lado, en muchas ocasiones se establecen controles aleatorios en un porcentaje definido de preparaciones. Este estudio demuestra que es factible implementar el control bioquímico de todas las bolsas elaboradas a un coste realmente asequible, gracias a la colaboración interdisciplinar entre el laboratorio de Urgencias y el Servicio de Farmacia. El tiempo de respuesta, inferior a 1 hora en la mayoría de los casos, permite detectar posibles errores antes del momento de la administración y repetir la preparación en caso necesario.

El análisis de riesgos mostró que, aunque la implementación del control bioquímico tiene influencia en la disminución global del riesgo del proceso, otras medidas, como la prescripción electrónica o la introducción de controles en proceso, como el doble chequeo en nuestro caso, pudieron tener igual o incluso más peso específico en la reducción del riesgo.

También fue útil para mostrar que, pese a las medidas introducidas, siempre queda un riesgo remanente (un 34% en nuestro caso) que debe estudiarse, valorando adecuadamente sus causas, para poner en marcha las medidas oportunas, con el objetivo de disminuirlo o eliminarlo.

Aunque los resultados del FMECA no son extrapolables a otros centros, el hecho de integrar el análisis de riesgos de nuestros procesos a la práctica habitual de nuestro entorno es una actividad recomendada por diversas organizaciones, como la Joint Commission o el Consejo de Europa^{13,14}, como herramienta de soporte a la mejora continua.

A pesar de no disponer de información sobre errores de medicación relacionados con la NP que llegasen al paciente antes y después de la implantación del control bioquímico, consideramos que los datos presentados, en cuanto a disminución del riesgo del proceso y errores evitados, avalan los beneficios de la intervención.

Como muestran los resultados, nuestra población estaba formada fundamentalmente por recién nacidos prematuros con peso inferior a 1,5 kg, cuya indicación de NP es precisamente su condición de prematuridad. El elevado número de ingredientes y el pequeño volumen de la mayoría de ellos hacen evidente la dificultad que entraña la preparación de estas mezclas. Este es un problema ampliamente reconocido, que se ha intentado paliar de diversas formas. La adecuada formación y evaluación periódica de los preparadores es una de ellas, aunque otros autores han explorado las ventajas de la automatización en la preparación, o el uso de mezclas estandarizadas^{15,17}. Sin duda, próximas investigaciones deberán aclarar el papel de estas opciones en la práctica clínica. Mientras tanto, y siempre desde una perspectiva interdisciplinar, los equipos responsables de la NP en neonatos deberán seguir luchando por mejorar la seguridad a través de la innovación y la mejora continua del proceso.

Como conclusión, el control bioquímico de glucosa y electrolitos es un método eficiente y reproducible que permite el análisis de ingredientes críticos en todas las nutriciones. Los resultados se conocen antes de la

administración, lo que permite evitar que posibles errores de preparación lleguen al paciente. En nuestra experiencia de dos años, permitió detectar siete errores de preparación de consecuencias potencialmente graves en estos pacientes neonatos.

Declaración de autoría

Todos los autores han contribuido a la redacción del trabajo, según las normas de publicación de la revista. También han aprobado la versión final del artículo, por lo que todos reúnen los requisitos de autoría. En su nombre, declaro que el trabajo es original y no ha sido previamente publicado ni está en proceso de revisión por otra revista.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a José Luis Bedini, María Lombraña, Mireia Mensa, Susana Ceamanos y Rodolfo Juncos. Todos ellos contribuyeron, de una u otra forma, al éxito del proyecto.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

- Parte de este trabajo fue premiado con el tercer premio a la mejor comunicación en el 21º EHP Congress.
- También fue parcialmente presentado como presentación póster en el 31º Congreso de la SENPE.

Aportación a la literatura científica

Con este estudio se pretende dar a conocer una técnica que permite reducir el riesgo inherente al proceso de elaboración de nutriciones parenterales destinadas a pacientes sumamente vulnerables, como son los neonatos. El control bioquímico se incorpora a controles de calidad ya existentes en este proceso, como el microbiológico y gravimétrico, pero con valor añadido, en cuanto a que permite detectar errores en la composición de la mezcla, a diferencia de los anteriores. En nuestro entorno, el análisis bioquímico de las bolsas de NP ha hecho posible la identificación de siete errores potencialmente peligrosos antes de su llegada al paciente. Además, de forma previa a su incorporación se llevó a cabo un análisis de riesgos que permitió mejorar la seguridad del proceso mediante la identificación de los puntos críticos del mismo. La descripción de los pasos seguidos para la implantación del control bioquímico en nuestra institución podría facilitar la tarea a otros servicios de farmacia hospitalaria que quisieran incorporarla a sus procesos habituales.

Bibliografía

1. Lapillonne A, Carnielli VP, David Embleton N, Mihatsch W. Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003478.
2. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(Suppl 2):S1-87.
3. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of Parenteral Nutrition in Neonates: An Overview. *Nutrients*. 2012;4(10):1490-503.
4. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding iv admixtures at five hospitals. *Am J Health-Syst Pharm*. 1997;54:904-12.
5. Raimbault M, Thibault M, Lebel D, Bussièrès JF. Automated compounding of parenteral nutrition for pediatric patients: characterization of workload and costs. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(4):389-94.
6. Bethune K, Duncombe R. The use of automated compounding devices. *Hosp Pharm Eur*. 2002;1:39-40.
7. Crill CM, Hak EB, Helms RA. Accuracy of parenteral nutrition solutions compounded with automated systems and by hand. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(22):2345-8.
8. Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñero Corrales G, *et al*. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. *Farm Hosp*. 2009;33(Supl 1):81-107.
9. Muñoz PG, López IG, Costa CM, Villares JM, Giner CP, Maristany CP, *et al*. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2007;22(6):710-9.
10. Quintana I, Martínez G, López Sáez A, Pérez Ruixo JJ, Jiménez Torres NV. Control gravimétrico en la nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2003;18(4):215-21.
11. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1988;26(11):783-90.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples; Approved Guideline, Second Edition. Document EP09-A2-IR. Pennsylvania, USA: CLSI;2010.
13. Adachi W, Lodolce AE. Use of failure mode and effects analysis in improving the safety of i.v. drug administration. *Am J Health Sys Pharm*. 2005;62(9):917.
14. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [consultado diciembre 2016]. Disponible en: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>
15. Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, Boukhouna S, Geffray A, Guerrault MN, *et al*. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2006;165(8):512-8.
16. Krohn K, Babl J, Reiter K, Koletzko B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clin Nutr*. 2005;24(2):274-80.
17. Kreissl A, Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Jilma B, Berger A, *et al*. Clinical Experience With Numeta in Preterm Infants: Impact on Nutrient Intake and Costs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:536-42.

How to cite this article:

- Salazar-Santander C, Miana-Mena MT, González-de-la-Presa B,
- López-Cabezas C. Biochemical test as an efficient system to
- improve safety in parenteral nutrition for premature infants.
- Farm Hosp. 2018;42(6):239-243.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Biochemical test as an efficient system to improve safety in parenteral nutrition for premature infants

Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos

Carlota Salazar-Santander¹, María Teresa Miana-Mena¹, Bernardino González-de-la-Presa², Carmen López-Cabezas¹

¹Pharmacy Service, Hospital Clínic, Barcelona. Spain. ²CORE Laboratory, CBD, Hospital Clínic, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Carlota Salazar-Santander
C/Villarroel 170, 08036 Barcelona

Email:
salazar@clinic.cat

• Recibido el 28 de febrero de 2018;
• aceptado el 22 de junio de 2018.

• DOI: 10.7399/fh.11004

Abstract

Objective: The biochemical test validation process of parenteral nutrition bags is described to verify the correct composition of critical compounds before its administration, as well as its impact on safety after two years since its implantation in a population of premature infants.

Method: For the validation of the technique, 35 samples of parenteral nutrition without lipids were processed by the emergency laboratory, following the routine procedures used to measure the concentrations of glucose and electrolytes in plasma and urine. To analyze its impact on safety, pre-implantation and post-implantation risk analysis was carried out using failure mode, effects and criticality analysis (FMECA). Likewise, all out-of-range results and their potential repercussions on patient safety were evaluated.

Results: Regression analysis showed no systematic measurement error for glucose, calcium and potassium; however, there is a constant systematic error for sodium and magnesium, thus both were discarded for routine analysis. Failure mode, effects and criticality analysis results showed a decrease in the risk of the process of 11% for the biochemical test. We tested 1,734 parenteral nutritions from 218 premature neonates; 58 (3.3%) results were out of the acceptance range, and 7 were considered to be potentially dangerous compounding errors.

Conclusions: The biochemical test of glucose and electrolytes is an efficient and reproducible method that prevents possible compounding errors from reaching the patient.

Resumen

Objetivo: Se describe el proceso de validación del control bioquímico de las bolsas de nutrición parenteral para verificar la correcta composición de ingredientes críticos antes de la administración, así como su impacto en la seguridad tras dos años desde la implantación en una población de recién nacidos prematuros.

Método: Para la validación de la técnica se usaron 35 muestras de nutrición parenteral sin lípidos, que se procesaron en el laboratorio de Urgencias, siguiendo los procedimientos rutinarios utilizados para medir las concentraciones de glucosa y electrolitos en plasma y orina. Para analizar su impacto en la seguridad se realizaron análisis pre y post implantación mediante análisis modal de falla, efectos y criticidad. También se evaluaron los resultados fuera de rango y sus potenciales repercusiones en la seguridad del paciente.

Resultados: El análisis de regresión no muestra error sistemático de medida para glucosa, calcio y potasio; en cambio, para el sodio y el magnesio sí existe un error sistemático, por lo que ambos fueron descartados para los análisis rutinarios. Los resultados del análisis modal de fallos y efectos, atribuibles a la implantación del control bioquímico, mostraron una disminución del riesgo del proceso del 11%.

Se analizaron 1.734 nutriciones, correspondientes a 218 neonatos prematuros; se encontraron 58 (3,3%) resultados fuera del rango de aceptación, de los cuales 7 se consideraron errores de preparación potencialmente peligrosos.

Conclusiones: El control bioquímico de glucosa y electrolitos es un método eficiente y reproducible que evita que posibles errores de preparación afecten al paciente.

KEYWORDS

Chemical analysis; healthcare failure mode, effect and criticality analysis; Infant; Parenteral nutrition; Quality control; Premature; Safety.

PALABRAS CLAVE

Análisis modal de fallos y efectos; Análisis químico; Control de calidad; Nutrición parenteral; Prematuro; Seguridad.



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

Parenteral nutrition (PN) is essential to the survival of neonates whose nutritional requirements cannot be met via the oral route.

Scientific societies, such as the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), provide specific guidelines for the prescription of PN in this group of patients^{1,2}. However, PN is associated with a high risk of adverse effects, such as infections or metabolic imbalances, which can put intrinsically very vulnerable patients at risk³. Any prescription error, compounding error, or microbiological contamination could prove lethal for such vulnerable patients.

Furthermore, the complexity of compounding PNs constitutes a risk in itself. The main causes of this complexity are the handling of a large number of compounds in very small volumes, physicochemical stability issues, and a high risk of contamination during the compounding process⁴.

In recent years, the introduction of semi-automated systems for the compounding of PN mixtures has strongly improved traceability and the safety of the process^{5,7}. However, the implementation of these systems for compounding PN for low-birth-weight preterm neonates is challenging because it entails dealing with components of less than 1 mL in volume. For this reason, PN for preterm neonates is typically compounded by hand. Thus, it is essential to implement quality controls to reduce the likelihood of errors and to guarantee patient safety. In-process controls, such as double-checks or systems that ensure the traceability of the ingredients, are valid alternatives in the absence of semi-automated compounding systems⁸. Microbiological testing is also needed to ensure that the final product is sterile. A gravimetric test with an acceptance margin of 5% for the final weight of the bags is the most widespread type of test of the finished product^{9,10}. However, given that most of the compounds are used in very low volumes, its ability to detect compounding errors is quite limited.

Parenteral nutrition typically contains amino acids, glucose, lipids, electrolytes (sodium, potassium, calcium, phosphorus, and magnesium), trace elements, vitamins, and drugs such as carnitine and heparin. The biochemical analysis of the composition of PNs could be an effective control method to ensure the correct composition of critical compounds, such as glucose or some potentially dangerous electrolytes, and to prevent compounding errors. The concentrations of these compounds in PN can be measured by adapting conventional techniques used in clinical laboratories to measure their concentrations in biological samples. This is a simple alternative that is available in almost all hospitals. Emergency laboratories already work within short response times, and the measurement procedures used can rapidly obtain results at a very low cost.

The aim of this study was to describe the validation of the procedure used in the biochemical testing of PN for preterm neonates, and to assess the impact on patient safety of its implementation in a tertiary hospital.

Methods

Validation of the procedure

The most clinically relevant compounds measured in this process were glucose, sodium, potassium, magnesium, and calcium.

They were measured in the emergency laboratory of our hospital using the Dimension EXL automatic analyser (Siemens Diagnostics), which allows us to measure, for example, glucose and electrolyte concentrations in plasma and urine.

Glucose and calcium were measured by molecular absorption spectrometry using the Dimension EXL (GLUC Ref DF40 and CA Ref DF23A, respectively). Sodium and potassium concentrations were measured by the indirect potentiometry method using the Dimension QuikLYTE (Ref S600). The procedures used to measure calcium, magnesium, sodium, and potassium concentrations in PN were not modified, whereas glucose was measured after diluting the PN samples with distilled water at a ratio of 1:20.

To validate the measurement procedures, we used 35 samples of lipid-free PN, which were replicas of real samples and were compounded using double-checks to guarantee their correct composition. The in-process double-checks and the use of volumetric and weighing material with negligible measurement uncertainty allowed us to assume that the samples used for validation were free of compounding errors. Measurement inaccuracy was calculated using Passing-Bablok non-parametric linear regression to

analyse the difference between theoretical concentrations and measured concentrations^{11,12}.

In order to interpret the results obtained in daily practice, we also reached a consensus with neonatologists on the clinically acceptable margins of error for each compound.

Assessment of the implementation

Risk analysis

The failure mode, effect, and criticality analysis (FMECA) method was used to quantify the pre-implementation and post-implementation risks of the process.

This analysis was based on a global redesign of the paediatric PN prescription and compounding process, which included an electronic prescription program and a double-check system in addition to the implementation of biochemical mixture tests.

A multidisciplinary team of pharmacists and pharmacy technicians with expertise in compounding paediatric PN used an Ishikawa diagram to identify all possible errors during the prescription, validation, and compounding of the mixtures. Subsequently, they assigned a value to each possible error in terms of its likelihood (from 1 to 10), severity of its consequences for the patient (from 1 to 10), and difficulty in detecting the error during the process (from 10 to 1). These three items were multiplied to obtain the criticality index (CI), which quantifies the magnitude of the risk of the process.

The difference between the pre- and post-implementation CI provides an estimation of the impact of the implementation on overall risk reduction.

Assessment of effectiveness

We assessed all paediatric PNs compounded in the first 2 years post-implementation. The mixtures did not contain lipids because they are administered separately in our hospital. We recorded the following variables: patient weight on day PN started, gestational age, and duration of nutrition. We also quantified the response time from the moment a laboratory analysis was requested until the time of its validation in the hospital's computer system, as well as the mean cost of analysis. Finally, we assessed all preparations with out-of-range results and analysed their causes and possible impact on patient safety.

Results

Validation of the procedure

The neonatologists used a theoretical concentration of $\pm 10\%$ as the clinically acceptable range for the components under analysis, although larger deviations could be acceptable depending on the characteristics and clinical situation of the preterm neonate.

Tables 1 and 2 show the mean concentrations of the samples used for validation and the regression lines for each compound, respectively.

The regression analysis obtained a correlation coefficient of more than 0.975 for all parameters. No systematic measurement errors were found for glucose and calcium. A positive systematic proportional error of 3.7% was found in the case of potassium; however, this result was not considered to be clinically relevant. A positive systematic constant error of 3 mmol/L was found in the case of sodium. This level of error is irrelevant at high concentrations, but can be significant at small concentrations. Thus, sodium was not included in the biochemical test. A mixed systematic error was found in the case of magnesium, with a proportional error of 11.3%. This error is

Table 1. Mean concentration of each ingredient in the samples analysed.

	Mean	Range
Calcium	32.29 mg/dl	12.90-92 mg/dl
Glucose	10,397 mg/dl	7,894-12,888 mg/dl
Magnesium	2.28 mg/dl	1.08-3.28 mg/dl
Potassium	12.84 mmol/l	7-39.70 mmol/l
Sodium	28.50 mmol/l	14-90 mmol/l

Table 2. Regression lines for the relative inaccuracy of the different measurement procedures and their correlation coefficients

	Regression line Conc Theo = a (Cl a) Conc Med + b (Cl b)	Correlation coefficients
Calcium	Conc Theo = 1.067 (1.000-1.097) Conc Me - 0.77(-124-0.26)	0.997
Glucose	Conc Theo = 0.940 (0.797-1.034) Conc Me + 896 (-77-2514)	0.975
Magnesium	Conc Theo = 1.113 (1.052-1.217) Conc Me + 0.28 (0.16-0.35)	0.978
Potassium	Conc Theo = 1.037 (1.015-1.056) Conc Me + 0.15 (-0.04-0.21)	0.999
Sodium	Conc Theo = 1.041 (0.996-1.083) Conc Me + 3 (2.1-4.4)	0.987

a: proportional error; b: constant error; Cl: confidence interval; Conc Me: measured concentration; Conc Theo: theoretical concentration.

higher than the acceptance range ($\pm 10\%$), and so magnesium was also not included in the biochemical test.

The relative inaccuracies observed for magnesium, sodium, and potassium could be due to the effect of the different matrix used for the samples (plasma). Therefore it was considered that they could be corrected with the use of suitable calibrators. However, this corrective measure was postponed because the aim of implementing this control method was to make available a technique that was easy to integrate into the routine of the hospital's emergency laboratory without the need for excessive manipulation of the samples under analysis. In this way, the procedure closely resembles that used for biological samples. Furthermore, excellent correlation coefficients were found for glucose, calcium, and potassium, which are considered to be the most critical compounds.

The biochemical test was implemented within the standard routine of the pharmacy service and laboratory service by the addition of automatic calculation software to the hospital's computer system (SAP®). The request form indicated the volume of each of the ingredients to be determined and the total volume of the bag. Based on these data and the starting solution concentrations, the theoretical concentration of the ingredients was calculated automatically. The measurements obtained by the analyser were automatically uploaded to the hospital's computer system, such that the difference in percentage between expected and measured concentrations could be visualised (Figure 1).

Assessment of the implementation

Risk analysis

As shown in the Ishikawa diagram in figure 2, a total of 31 possible errors were identified throughout the process. A CI was calculated for each of the 31 possible errors based on their likelihood, severity, and difficulty of detection. The pre- and post-implementation global CIs were 4.964 and 1.715, respectively. This reduction represents a 65.5% decrease in overall risk, of which 11% was due to the implementation.

Assessment of effectiveness

A total of 1734 PN bags were used in the analysis, involving 218 neonates with a gestational age of 30 ± 4 weeks. On the first day of PN, mean weight was 1.35 ± 0.8 kg. In total, 94 patients (43%) weighed less than 1 kg. The mean duration of PN was 795 days.

The mixtures used had a mean of 12.4 ± 1.1 compounds, of which 50% had a volume of less than 1 mL. The PN bags analysed had a mean total volume of 162.2 ± 27.1 mL. This volume includes the 50 mL of purge volume that is added to each bag. All compounded PNs were analysed and 5-mL samples were sent to the emergency laboratory.

The mean response time from reception of the sample at the laboratory to validation of the result by the software was 55.3 ± 7.4 minutes. The estimated cost of each determination was € 0.25.

Of the 1734 samples analysed, 58 (3.3%) were found to be out-of-range for glucose, calcium, and potassium ($\pm 10\%$).

In 34 of the 58 cases, the deviation was slightly above the acceptance range (between 10% and 15%); however, the neonatologists considered that the deviation would not have any clinical repercussions, and so the compounding was accepted as correct. In 17 cases, the out-of-range result was identified either as a transcription error when using the software to enter the request, or as an identification error regarding the patient for whom the request was made. Finally, the 7 remaining cases were identified as potentially dangerous compounding errors, and so the bags were discarded and the PN was compounded again. Of these 7 errors, 3 were related to the calcium concentration in the sample, 3 to the potassium concentration, and 1 to the glucose concentration.

Discussion

The complexity of the mixtures and the fragility of the patient make the prescription and compounding of paediatric PNs for preterm neonates a critical process that requires continuous review to guarantee safety.

The biochemical analysis of nutrition can provide great added value to this process by ensuring the correct composition of critical ingredients, such

Pharmacologic	Result	Unit	Reference interval
BIOLOGICAL LIQUIDS			
Mean measured Gluc concentration in sample	9.748	mg/dL	
Theoretical Gluc concentration in sample	9.642	mg/dL	
Difference in Gluc concentration, %	1		$\pm 10\%$
Mean measured concentration of Na in sample	30.0	mEq/L	
Theoretical Na concentration in sample	27.7	mEq/L	
Difference in Na concentration, %	8.4		$\pm 30\%$
Measured Ca concentration in sample	13.6	mg/dL	
Theoretical Ca concentration in sample	13.8	mg/dL	
Difference in Ca concentration, %	-1.5		$\pm 10\%$
Measured K concentration in sample	10.2	mEq/L	
Theoretical K concentration in sample	10.4	mEq/L	
Difference in K concentration, %	-1.8		$\pm 10\%$

Figure 1. Example of results as shown in the hospital software. Gluc, glucose; Na, sodium; Ca, calcium; K, potassium.

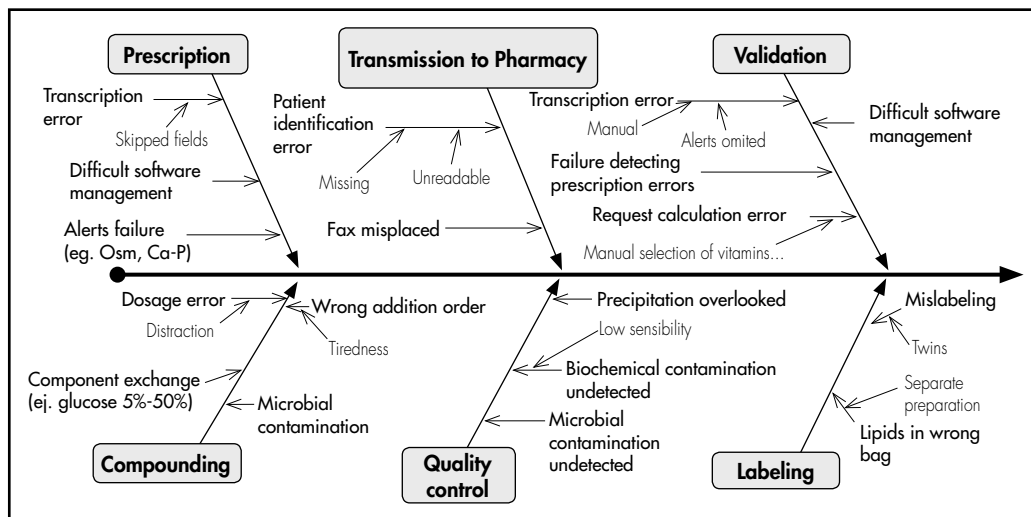


Figure 2. Ishikawa diagram identifying the critical points.

as glucose or potassium. The fact that it is not a standard practice in hospitals may be due to either the difficulty of integrating it into daily routines or its high cost, depending on the measurement instruments used.

However, tests are randomly conducted on a specific percentage of PN. This study shows that it is feasible to implement biochemical test for all PN bags at a genuinely affordable cost, due to interdisciplinary collaboration between the emergency laboratory and pharmacy services. The response time, which is less than 1 hour in most cases, means that possible errors can be detected before the time of administration and the PN can be compounded again if needed.

Although the risk analysis showed that the implementation of a biochemical test reduces the overall risk inherent to the process, other measures, such as electronic prescription or the introduction of in-process controls (e.g. double-checks in the present study), could have the same or an even greater effect on risk reduction.

It is relevant to note that despite the introduction of the new measures, a certain level of risk always remained (34% in our case). These risks should be studied, their causes clearly determined, and suitable measures implemented with the aim of reducing or eliminating them.

Although the results of the FMECA cannot be extrapolated to other hospitals, various institutions such as the Joint Commission or the Council of Europe^{13,14} have recommended the integration of risk analysis into standard practice in hospitals as a support tool for continuous improvement.

Although we did not collect data on PN medication errors that reached the patient before or after the implementation of the biochemical test, we consider that the results corroborate the benefits of the intervention in relation to risk reduction in the PN compounding process and error avoidance.

The data show that the study population mainly consisted of preterm neonates weighing less than 1.5 kg, whose indication for PN is, by definition, their prematurity. The challenge of compounding these PN resides in the high number of ingredients and small volumes involved in their preparation. This well-known problem has been approached in various ways. These approaches include the appropriate training and periodic assessment of the professionals who compound PN, although other authors have investigated the advantages of automation or the use of standardized mixtures¹⁵⁻¹⁷. Future research will undoubtedly determine the performance of these options in clinical practice. Until then, interdisciplinary teams responsible for neonatal PN should continue to innovate and apply continuous improvement strategies to meet the challenge of improving the safety of the compounding process.

In conclusion, the biochemical test of glucose and electrolytes is an efficient and reproducible method. This kind of biochemical testing can be used to analyse critical ingredients in all PN. The results would be known before the administration of PN, thus preventing potential compounding

errors from reaching the patient. In our 2-year experience, the use of biochemical testing allowed us to detect 7 compounding errors with potentially severe consequences in these neonatal patients.

Statement of authorship

All the authors have contributed to writing the article, as stated in the journal's publication guidelines. They have also approved the final version of the article, thus fulfilling the authorship requirements. I would like to state on their behalf that this study has not been previously published, nor is it under peer-review by any other journal.

Funding

No funding.

Acknowledgements

Our thanks to José Luis Bedini, María Lombraña, Mireia Mensa, Susana Ceamanos and Rodolfo Juncos. All of them contributed, in one way or another, to the success of the project.

Conflicts of interests

No conflict of interest.

- Part of this work was awarded the third prize for the best communication at the 21st EHP Congress.
- It was also partially presented as a poster at the 31st Congress of the Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE).

Contribution to the scientific literature

This study investigated a technique to reduce the risks inherent to the process of compounding parenteral nutrition for extremely vulnerable patients, such as neonates. To this process we added a biochemical test to current quality controls, such as microbiological and gravimetric tests. Unlike these tests, the biochemical test has the added value of detecting errors in the composition of the mixture. In our hospital, the biochemical analysis of parenteral nutrition bags allowed us to identify 7 potentially dangerous errors before they reached the patient. Before implementing the biochemical test, we conducted a risk analysis that allowed us to improve the safety of the process by identifying its critical points. The description of the steps followed to implement this biochemical test in our hospital may be of help to other hospital pharmacy services that wish to include this type of quality control in their standard procedures.

Bibliography

1. Lapillonne A, Carnielli VP, David Embleton N, Mihatsch W. Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003478.
2. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(Suppl 2):S1-87.
3. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of Parenteral Nutrition in Neonates: An Overview. *Nutrients*. 2012;4(10):1490-503.
4. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding iv admixtures at five hospitals. *Am J Health-Syst Pharm*. 1997;54:904-12.
5. Raimbault M, Thibault M, Lebel D, Bussi eres JF. Automated compounding of parenteral nutrition for pediatric patients: characterization of workload and costs. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(4):389-94.
6. Bethune K, Duncombe R. The use of automated compounding devices. *Hosp Pharm Eur*. 2002;1:39-40.
7. Crill CM, Hak EB, Helms RA. Accuracy of parenteral nutrition solutions compounded with automated systems and by hand. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(22):2345-8.
8. Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fern andez Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor MJ, Piñeiro Corrales G, *et al*. Consenso español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. *Farm Hosp*. 2009;33(Supl 1):81-107.
9. Muñoz PG, López LG, Costa CM, Villares JM, Giner CP, Maristany CP, *et al*. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2007;22(6):710-9.
10. Quintana I, Martínez G, López Sáez A, Pérez Ruixo JJ, Jiménez Torres NV. Control gravimétrico en la nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2003;18(4):215-21.
11. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1988;26(11):783-90.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patients Samples; Approved Guideline, Second Edition. Document EP09-A2-IR. Pennsylvania, USA: CLSI;2010.
13. Adachi W, Lodolce AE. Use of failure mode and effects analysis in improving the safety of i.v. drug administration. *Am J Health Sys Pharm*. 2005;62(9):917.
14. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [consultado diciembre 2016]. Disponible en: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>
15. Lenclen R, Crauste-Manciet S, Nancy P, Boukhouna S, Geffray A, Guerrault MN, *et al*. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2006;165(8):512-8.
16. Krohn K, Babl J, Reiter K, Koletzko B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clin Nutr*. 2005;24(2):274-80.
17. Kreissl A, Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Jilma B, Berger A, *et al*. Clinical Experience With Numeta in Preterm Infants: Impact on Nutrient Intake and Costs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:536-42.

Cómo citar este artículo:

• Cervera E, de Andrés-Nogales F, Armadá F, Arias L, Oyagüez I,
• Martínez C. Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo
• de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético.
• Farm Hosp. 2018;42(6):244-250.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético

Budget impact analysis of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema

Enrique Cervera¹, Fernando de Andrés-Nogales², Félix Armadá³, Luis Arias⁴, Itziar Oyagüez², Concha Martínez⁵

¹Servicio de Oftalmología, Consorci Hospital General Universitari de Valencia, Valencia, España. ²Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España. ³Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁴Servicio de Oftalmología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ⁵Pricing and Market Access, Allergan, S.A.U., Tres Cantos, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Fernando de Andrés-Nogales
Pharmacoeconomics & Outcomes
Research Iberia (PORIB)
Paseo Joaquín Rodrigo 4, letra I,
28224 Pozuelo de Alarcón, Madrid

Correo electrónico:
fdeandres@porib.com

• Recibido el 13 de marzo de 2018;
• aceptado el 19 de julio de 2018.
• DOI: 10.7399/fh.11016

Resumen

Objetivo: Determinar el impacto económico tras la inclusión del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético en un área sanitaria en España.

Método: Se diseñó un modelo de impacto presupuestario a tres años para estimar los costes directos en pacientes adultos con edema macular diabético, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, considerando terapias intravítreas actualmente utilizadas (aflibercept/ranibizumab/dexametasona). La población diana se obtuvo a partir de la prevalencia (6,41%) e incidencia (0,82%) del edema macular diabético publicadas para una población de 25.000 pacientes adultos. Se asumió un 20%, 30% y 40% anual de pacientes tratados con dexametasona, respectivamente. El coste total incluyó: coste farmacológico (precio de venta del laboratorio con deducción obligatoria y fraccionamiento de viales, según frecuencia de inyecciones necesarias cada año de tratamiento), administración intravítreo, seguimiento de pacientes y manejo de eventos oculares (cataratas, hipertensión ocular, endoftalmitis, hemorragia intravítreo y desprendimiento de retina) y cardiovasculares. El consumo de recursos según la práctica habitual fue estimado por expertos en retina y vítreo. Los costes unitarios (€, 2016) se obtuvieron de la literatura y de bases de datos nacionales. Los análisis de sensibilidad evaluaron la robustez del modelo.

Resultados: La inclusión del implante intravítreo de dexametasona supondría reducciones de 35.030 € (-4,2%), 10.743 € (-1,8%) y 5.051 € (-0,9%) cada año, respectivamente, disminuyendo principalmente por el menor número anual de inyecciones requeridas con dexametasona. La reducción anual promedio supondría 350 €, 96 € y 41 € por paciente.

Abstract

Objective: To assess the economic impact following the inclusion of an intravitreal implant of dexamethasone for the treatment of diabetic macular oedema in a healthcare area in Spain.

Method: A 3-year budget impact model was designed to estimate healthcare direct costs for adult patients with diabetic macular oedema from the National Health System perspective. The approved therapies in use (aflibercept/ranibizumab/dexamethasone) were considered. The target population was estimated from published diabetic macular oedema prevalence (6.41%) and incidence (0.82%) for a population of 25,000 adults. Dexamethasone was assumed to be used annually in 20%, 30% and 40% of patients, respectively. Annual total costs included: drug acquisition (based on frequency of injections per every year, considering ex-factory prices with mandatory deduction and split of vials), intravitreal administration, patient monitoring, management of cardiovascular and ocular adverse events (cataracts, increased intraocular pressure, endophthalmitis, vitreous haemorrhage and retinal detachment). Detailed resource consumption reflecting clinical practice was provided from local experts in retina and vitreous. Unitary costs (€, 2016) were obtained from national databases and literature. Sensitivity analyses were performed to assess model robustness.

Results: The inclusion of intravitreal dexamethasone implant would lead to annual cost savings of €35,030 (-4.2%), €10,743 (-1.8%) and €5,051 (-0.9%), years 1-3 respectively. Total costs were reduced mainly by the fewer annual injections required by dexamethasone. The average annual incremental costs were -€350, -€96 and -€41 per patient.

PALABRAS CLAVE

Presupuestos; Costes y análisis de costes; Dexametasona; Inyección intravítreo; Edema macular; España.

KEYWORDS

Budgets; Cost and Cost Analysis; Dexamethasone; Intravitreal Injection; Macular Edema; Spain.



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

Conclusiones: La inclusión del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético supone ahorros para el área sanitaria considerada, fundamentalmente por la reducción de costes de administración.

Introducción

El edema macular diabético (EMD) es una enfermedad ocular de elevado impacto en pacientes con diabetes mellitus debido a que es la principal causa del deterioro visual en la retinopatía diabética y, por consiguiente, de ceguera en esta población¹.

Este trastorno inflamatorio es consecuencia de los cambios metabólicos secundarios a la hiperglucemia provocados por la retinopatía diabética en la mácula. Cambios vasogénicos que inducen la ruptura de la barrera hematorretiniana junto con una activación inflamatoria conllevan un daño retinal grave y cambios maculares crónicos².

Los objetivos clínicos en el abordaje terapéutico del EMD son reducir el nivel de edema y prevenir la afectación de la visión³. El tratamiento, basado en un buen control metabólico (glucemia, hipertensión, perfil lipídico, función renal), requiere medidas adicionales para evitar la pérdida de visión, como la fotocoagulación láser y el tratamiento farmacológico⁴. Entre las terapias autorizadas para el EMD se encuentran dos grupos de fármacos, administrados mediante inyección intravítrea: los agentes inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), como ranibizumab y aflibercept, y los corticosteroides, como dexametasona en implante estéril de liberación prolongada. De posología variable, el mantenimiento de la respuesta al tratamiento determinará la frecuencia de administración de las inyecciones. Estas terapias han demostrado su eficacia en diversos ensayos clínicos^{5,7}, estando todas indicadas en pacientes con EMD, sin perjuicio de la existencia de recomendaciones o protocolos que establezcan algoritmos específicos de tratamiento.

La ceguera, la retinopatía diabética y el EMD son muy frecuentes en pacientes diabéticos. En estos pacientes, la prevalencia de ceguera oscila entre el 4% y el 11%, la prevalencia de retinopatía diabética se sitúa en torno al 40% y la de EMD oscila entre el 1,4% y el 7,9%⁸. La presencia de EMD y la pérdida de agudeza visual condicionan negativamente la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y repercuten también en la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, incluyendo el autocontrol de la diabetes^{9,10}.

El EMD y la retinopatía diabética presentan un elevado impacto económico debido tanto a los costes directos como indirectos por una disminución de ingresos y una mayor necesidad de atención social al empeorar la visión¹¹. Se estima que el consumo anual de recursos y el coste sanitario directo por paciente con EMD podría ser aproximadamente el doble que en pacientes sin EMD¹². La afectación bilateral del EMD presentaría un mayor impacto en los costes directos sanitarios con mayores costes indirectos por afectación de la vida laboral¹³.

El objetivo del presente trabajo consiste en determinar el impacto económico sobre el presupuesto del Sistema Nacional de Salud (SNS) que implica la inclusión de un implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del EMD en un área sanitaria en España.

Métodos

Se realizó un análisis de impacto presupuestario basado en recomendaciones nacionales e internacionales^{14,15}. Este análisis se desarrolló en Microsoft Excel, recurriendo a la asesoría de un panel de expertos, compuesto por tres oftalmólogos especialistas en retina y vítreo, con objeto de validar los valores de los parámetros obtenidos de la literatura médica y consensuar el consumo de recursos según la práctica clínica habitual. Este análisis evaluó el impacto incremental presupuestario asignado al EMD debido a la incorporación de una nueva alternativa terapéutica: el implante intravítreo de dexametasona.

Alternativas terapéuticas y escenarios considerados

En este análisis se consideraron las alternativas terapéuticas financiadas con indicación actualmente en uso en el tratamiento del EMD: afli-

Conclusions: The inclusion of an intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular oedema would lead to cost-savings for the considered health area, mainly by reducing the administration costs.

bercept 40 mg/ml solución inyectable y ranibizumab 10 mg/ml solución inyectable e implante intravítreo de dexametasona 700 µg en aplicador. Se compararon dos escenarios diferenciados: un escenario en el que el implante intravítreo de dexametasona no se encuentra disponible (solo se dispone de aflibercept y ranibizumab) y otro en el que el implante intravítreo de dexametasona se incorpora al arsenal terapéutico del EMD. Para cada escenario, se calcularon los costes asociados al manejo del EMD con cada una de las alternativas disponibles en ese escenario. Los costes obtenidos se ponderaron según el porcentaje de utilización de cada uno de los medicamentos seleccionados para obtener los costes totales de cada escenario. El impacto presupuestario derivado de la inclusión de la nueva alternativa se calculó mediante la comparación de los costes totales generados entre ambos escenarios (escenario CON versus escenario SIN implante intravítreo de dexametasona). En la tabla 1 se detalla el porcentaje de utilización definido para cada uno de los medicamentos en cada escenario (estimación interna [caso base] y según panel de expertos [análisis alternativo]).

Población diana

La población diana candidata a tratamiento consiste en pacientes diabéticos con edema macular en tratamiento con terapias oftalmológicas intravítreas. Se determinó considerando un área de población de 25.000 habitantes adultos a partir de datos epidemiológicos. Se consideraron la prevalencia anual de diabetes mellitus diagnosticada (7,8%)¹⁶ y de EMD (5,73% en diabetes tipo 1 y 6,44% en diabetes tipo 2)¹⁷ y la incidencia de EMD (6,36% a 8 años en pacientes diabéticos)¹⁸ para todo el periodo de análisis. La proporción de pacientes diagnosticados con EMD que reciben tratamiento (80%) y la proporción de pacientes con afectación de ambos ojos (EMD bilateral) (60%) fue determinada por el panel de expertos en función de la práctica clínica habitual.

Perspectiva, horizonte temporal y tasa de descuento

La perspectiva considerada en este análisis fue la del SNS, por lo que sólo se han considerado costes sanitarios directos. No se ha aplicado tasa de descuento al no realizarse comparación interanual entre costes. El horizonte temporal analizado correspondió a un periodo de 3 años.

Recursos y costes considerados

Los costes considerados según la perspectiva seleccionada fueron: costes farmacológicos, costes de administración, costes de monitorización/seguimiento (incluyendo pruebas realizadas y visitas de seguimiento) y costes del manejo de acontecimientos adversos. El coste de los recursos se estableció mediante el consumo estimado de cada uno de los recursos y sus costes unitarios.

Para estimar el coste farmacológico se consideró el precio de venta del laboratorio (PVL), que corresponde con el precio oficial notificado¹⁹, aplicando en cada caso las deducciones establecidas por el Real Decreto-Ley 8/2010. El coste farmacológico de cada una de las alternativas consideradas se estimó en función de las inyecciones anuales necesarias y del número de viales de cada medicamento utilizado en cada inyección. Como reflejo de la práctica clínica habitual, se consideró la división del contenido de los viales de aflibercept (para tres inyecciones intravítreas) y de ranibizumab (para dos inyecciones intravítreas), sin considerar el coste adicional del Servicio de Farmacia asociado al proceso de fraccionamiento de viales. El coste de administración de cada medicamento seleccionado se estimó a partir del número de inyecciones intravítreas anuales requeridas por cada alternativa terapéutica y según la afectación del EMD (unilateral o bilateral), determinado por el panel de expertos (Tabla 1).

El coste de monitorización de los pacientes se determinó a partir del número total de visitas de seguimiento necesarias (con o sin administración

Tabla 1. Número de inyecciones anuales, porcentaje de utilización y precio unitario de las alternativas terapéuticas

	Dexametasona implante intravítreo	Aflibercept	Ranibizumab
PRECIO DE LAS ALTERNATIVAS Y UNIDADES POR ADMINISTRACIÓN			
Precio por vial*	878,75 €	686,35 €	686,35 €
Número de unidades por inyección**	1 implante	0,33 viales	0,5 viales
INYECCIONES ANUALES (tratamiento para un ojo, EMD unilateral)			
N° inyecciones anuales**	Año 1	2,5†	7,0
	Año 2	2,0	4,0
	Año 3	1,5	3,0
Total de inyecciones a 3 años	6,0	14,0	17,0
PORCENTAJE DE UTILIZACIÓN			
<i>Caso base</i>			
Porcentaje de utilización: escenario SIN implante intravítreo de dexametasona	Año 1	0	30
	Año 2	0	40
	Año 3	0	50
Porcentaje de utilización: escenario CON implante intravítreo de dexametasona	Año 1	20	20
	Año 2	30	25
	Año 3	40	30
<i>Escenario alternativo</i>			
Porcentaje de utilización: escenario SIN implante intravítreo de dexametasona	Año 1	0	30
	Año 2	0	35
	Año 3	0	50
Porcentaje de utilización: escenario CON implante intravítreo de dexametasona	Año 1	40	20
	Año 2	70	15
	Año 3	80	10

*PVL notificado con deducción del Real Decreto-Ley 8/2010. **Determinadas por panel de expertos según práctica clínica real. †En la práctica clínica real se establece un intervalo de tratamiento de 5 meses en pacientes *naive* (2-3 administraciones en el año).

de inyección intravítrea) y de las pruebas diagnósticas realizadas en estas visitas. Las posibles pruebas realizadas durante las visitas de seguimiento incluyeron tomografía de coherencia óptica, oftalmoscopia, tonometría y test de agudeza visual y, en algunos casos, angiografía con fluoresceína. En el caso de los pacientes que requieren tratamiento bilateral del EMD, se asumió que el 100% de los pacientes tratados con dexametasona realizaría dos visitas separadas para tratar ambos ojos, mientras que para el tratamiento con aflibercept o ranibizumab, el 80% de los pacientes requeriría el doble de visitas con inyección intravítrea para el tratamiento bilateral del EMD. El número anual de visitas de seguimiento y pruebas diagnósticas se recoge en la tabla 2.

El modelo considera el manejo de acontecimientos adversos oculares (cataratas, elevación de la presión intraocular, desprendimiento de retina, endoftalmítis y hemorragia intravítrea) o cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y otros accidentes cardiovasculares) ocurridos durante el tratamiento de los pacientes con EMD. El manejo de la endoftalmítis y de la elevación de la presión intraocular puede realizarse mediante tratamiento farmacológico y cirugía o sólo farmacológico. El 70% de los pacientes con endoftalmítis reciben únicamente tratamiento farmacológico, independientemente del tratamiento recibido para el EMD, mientras que el 100% de los pacientes con elevación de la presión intraocular se tratan farmacológicamente. El modelo no consideró la cirugía como tratamiento de la elevación de la presión intraocular. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos según el tratamiento recibido se encuentra recogida en la tabla 2.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares y el consumo de recursos debido a su manejo fueron determinados según la práctica clínica por el panel de expertos, mientras que los eventos cardiovasculares se establecieron según los datos disponibles de los ensayos clínicos pivotaes de las alternativas terapéuticas⁵⁷.

Todos los costes se expresaron en euros de 2016. En la tabla 3 se detallan los costes unitarios de los recursos sanitarios incluidos en el análisis,

que fueron obtenidos de la literatura médica y de bases de datos de costes nacionales^{19,22}.

Análisis de sensibilidad y escenarios alternativos

Se realizaron varios análisis de sensibilidad univariantes y multivariantes, modificando individualmente los valores de diferentes parámetros con el objetivo de incorporar la incertidumbre en el análisis y observar el efecto de esta modificación en los resultados. Los parámetros incluidos en este análisis de sensibilidad fueron la proporción de pacientes diagnosticados con EMD que reciben tratamiento, los costes unitarios, el coste de inyección intravítrea, el número de inyecciones anuales del implante de dexametasona, el coste de manejo de acontecimientos adversos cardiovasculares, la incidencia de cataratas con fármacos antiangiogénicos y el precio de las alternativas terapéuticas (PVL con/sin la aplicación de la deducción estipulada en el Real Decreto-Ley 8/2010). Además, se modificó el porcentaje de utilización del implante intravítreo de dexametasona y del resto de alternativas terapéuticas (Tabla 1). Adicionalmente, se consideraron varios escenarios alternativos para valorar áreas sanitarias con poblaciones mayores a la considerada: 100.000, 250.000 y 500.000 adultos.

Resultados

Considerando los datos epidemiológicos del EMD en España aplicados a un área sanitaria de 25.000 habitantes adultos, se estimó que la población susceptible de recibir tratamiento con alguna de las terapias analizadas sería de 100, 112 y 124 pacientes en cada uno de los 3 años considerados en el análisis, respectivamente.

El impacto del tratamiento del EMD en estos pacientes, en un escenario sin disponibilidad de implante intravítreo de dexametasona con los parámetros considerados en el análisis, supondría un coste anual total de 835.197 € (año 1), 606.004 € (año 2) y 555.227 € (año 3). En el escenario con disponibilidad del implante intravítreo de dexametasona, el coste

Tabla 2. Visitas de seguimiento, pruebas diagnósticas anuales y proporción de acontecimientos adversos por paciente

Recurso/evento	Fármaco	Año 1	Año 2	Año 3
Visitas de seguimiento				
Visitas con administración de inyección intravítrea	Dexametasona ivr	2,5	2,0	2,0
	Aflibercept	7,0	4,0	3,0
	Ranibizumab	8,0	5,0	4,0
Visitas sin administración de inyección intravítrea	Dexametasona ivr	3,5	2,0	2,0
	Aflibercept	0,0	0,0	0,0
	Ranibizumab	0,0	0,0	0,0
Pruebas diagnósticas				
Tomografía de coherencia óptica	Dexametasona ivr	6,0	4,0	4,0
	Aflibercept	7,0	4,0	3,0
	Ranibizumab	8,0	5,0	4,0
Angiografía con fluoresceína	Dexametasona ivr	1,0	0,5	0,5
	Aflibercept	1,0	0,5	0,4
	Ranibizumab	1,0	0,5	0,5
Oftalmoscopia	Dexametasona ivr	6,0	4,0	4,0
	Aflibercept	7,0	4,0	3,0
	Ranibizumab	8,0	5,0	4,0
Tonometría	Dexametasona ivr	6,0	4,0	4,0
	Aflibercept	7,0	4,0	3,0
	Ranibizumab	8,0	5,0	4,0
Agudeza visual	Dexametasona ivr	6,0	4,0	4,0
	Aflibercept	7,0	4,0	3,0
	Ranibizumab	8,0	5,0	4,0
Acontecimientos adversos oculares y sistémicos (en %)				
Cataratas	Dexametasona ivr	15	25	50
	Aflibercept	10	20	20
	Ranibizumab	10	20	20
Elevación de la presión intraocular	Dexametasona ivr	25	30	35
	Aflibercept	1	1	1
	Ranibizumab	1	1	1
Desprendimiento de retina (por inyección)	Dexametasona ivr	0,02	0,02	0,02
	Aflibercept	0,02	0,02	0,02
	Ranibizumab	0,02	0,02	0,02
Endoftalmitis (por inyección)	Dexametasona ivr	0,03	0,03	0,03
	Aflibercept	0,03	0,03	0,03
	Ranibizumab	0,03	0,03	0,03
Hemorragia intravítrea (por inyección)	Dexametasona ivr	0,07	0,07	0,07
	Aflibercept	0,07	0,07	0,07
	Ranibizumab	0,07	0,07	0,07
Accidente cardiovascular (infarto agudo de miocardio)	Dexametasona ivr	0,29	0,29	0,29
	Aflibercept	1,05	1,05	1,05
	Ranibizumab	1,07	1,07	1,07
Accidente cerebrovascular isquémico	Dexametasona ivr	0,38	0,38	0,38
	Aflibercept	1,74	1,74	1,74
	Ranibizumab	1,20	1,20	1,20
Accidente cardiovascular (otros)	Dexametasona ivr	1,54	1,54	1,54
	Aflibercept	1,74	1,74	1,74
	Ranibizumab	2,81	2,81	2,81

ivr: implante intravítrea.

Tabla 3. Costes unitarios (€, 2016)

Recurso	Coste unitario
Inyección intravítrea	148,05 €
Consulta de oftalmología	73,79 €
Tomografía de coherencia óptica	179,10 €
Angiografía con fluoresceína	184,94 €
Oftalmoscopia	Incluidas dentro de la consulta de oftalmología
Tonometría	
Agudeza visual	
Intervención de cataratas (facoemulsificación/faqectomía)	774,37 €
Desprendimiento de retina (vitrectomía y tratamiento farmacológico)	1.638,97 €
Hemorragia intravítrea (10% pacientes sometidos a vitrectomía)	163,34 €
Endoftalmitis (tratamiento farmacológico)	5,29 €
Endoftalmitis (cirugía –vitrectomía– y tratamiento farmacológico)	1.638,64 €
Aumento de la presión intraocular (tratamiento farmacológico)	6,41 €
Aumento de la presión intraocular (cirugía –trabeculectomía– y tratamiento farmacológico)	2.394,21 €
Accidente cardiovascular (infarto de miocardio)	3.870,71 €
Accidente cerebrovascular isquémico	4.543,57 €
Accidente cardiovascular (otros)	3.366,89 €

anual total resultaría en 800.167 €, 595.262 € y 550.176 € para los tres primeros años, respectivamente, por lo que su incorporación al arsenal terapéutico para el EMD generaría una reducción del presupuesto del 4,2% para el primer año, seguido de disminuciones del 1,8% y del 0,9% en los años posteriores (reducción de 35.030 €, 10.743 € y 5.051 €, respectivamente) (Tabla 4). Considerando el coste individual por paciente, el coste anual de tratamiento presentaría una disminución de 350,31 €, 95,97 € y 40,80 € para los años 1, 2 y 3 del análisis.

El coste farmacológico entre el escenario sin la incorporación del implante intravítrea de dexametasona frente al escenario con la incorporación de esta nueva alternativa terapéutica supondría un incremento del 5% global para los 3 años del análisis (0,2%, 8% y 9,5%, respectivamente). Los costes de administración y monitorización son las partidas que más contribuyen a la disminución del coste total. Los costes de administración presentan una reducción de entre el 13% y el 23,5%, mientras que los costes de monitorización presentan reducciones entre el 2,5% y el 4,6%. Esto supone una reducción global del 17,01% en los costes de administración y de un 3,93% de los costes de monitorización entre ambos escenarios.

En los análisis de sensibilidad se observó que un aumento en la utilización de dexametasona en implante intravítrea generó mayores reducciones del coste anual con respecto al escenario en el que este implante no está disponible para el tratamiento del EMD. El resto de análisis determinó que un incremento en los costes unitarios de los recursos sanitarios, excluyendo el farmacológico, incrementaría los costes totales en el escenario sin dexametasona (administración y seguimiento), que presenta mayor consumo de recursos, y por tanto, incrementaría los ahorros generados por la introducción de dexametasona intravítrea. Adicionalmente, una reducción de estos costes unitarios, no considerar el coste del manejo de acontecimientos adversos sistémicos, una reducción de la incidencia de cataratas en las terapias con angiogénicos o aumentar el número de inyecciones anuales de dexametasona intravítrea reduciría la capacidad de generar ahorros por la introducción en el sistema el implante de dexametasona intravítrea (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados del análisis de impacto presupuestario (caso base y análisis de sensibilidad)

	Escenario SIN implante intravítreo de dexametasona			Escenario CON implante intravítreo de dexametasona			
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 1	Año 2	Año 3	
Número de pacientes totales (incidentes-nuevos)	100	112 (12)	124 (12)	100	112 (12)	124 (12)	
Dexametasona ivr/ Aflibercept / Ranibizumab	0 / 30 / 70	0 / 45 / 67	0 / 62 / 62	20 / 20 / 60	34 / 28 / 50	50 / 37 / 37	
Coste total	835.197,48 €	606.004,31 €	555.227,06 €	800.167,43 €	595.261,70 €	550.175,93 €	
Coste farmacológico	384.340,63 €	266.994,48 €	231.036,87 €	385.090,46 €	288.343,74 €	253.062,02 €	
Coste de administración	182.390,30 €	130.457,90 €	116.674,53 €	158.703,25 €	108.449,69 €	89.285,32 €	
Coste de monitorización	241.252,43 €	170.787,47 €	165.920,79 €	230.536,98 €	162.934,81 €	161.746,21 €	
Coste de manejo de acontecimientos adversos	27.214,11 €	37.764,46 €	41.594,87 €	25.836,73 €	35.533,45 €	46.082,38 €	
Coste total por paciente	8.352,31 €	5.413,79 €	4.484,87 €	8.001,99 €	5.317,82 €	4.444,07 €	
INCREMENTO TOTAL ANUAL (Escenario con versus sin implante intravítreo de dexametasona)				-35.030,05 €	-10.742,62 €	-5.051,12 €	
INCREMENTO ANUAL POR PACIENTE (Escenario con versus sin implante intravítreo de dexametasona)				-350,31 €	-95,97 €	-40,80 €	
Porcentaje de incremento				-4,2%	-1,8%	-0,9%	
ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD							
Parámetros modificados	Valor AS	Año 1	Incr. %	Año 2	Incr. %	Año 3	Incr. %
	Caso base	-35.030,05 €	-4,2%	-10.742,62 €	-1,8%	-5.051,12 €	-0,9%
Proporción de pacientes tratados (caso base = 80%)	50%	-21.893,78 €	-4,2%	-6.714,14 €	-1,8%	-3.156,95 €	-0,9%
Porcentaje utilización de implante de dexametasona	40-70-80% (ver tabla 1)	-93.761,45 €	-11,2%	-56.627,75 €	-9,2%	-10.102,25 €	-1,8%
Costes unitarios ± 10%	-10%	-31.455,06 €	-4,0%	-7.535,47 €	-1,3%	-2.342,45 €	-0,4%
	10%	-38.605,04 €	-4,4%	-13.949,77 €	-2,2%	-7.759,80 €	-1,3%
Coste de inyección intravítrea ± 20%	-20%	-30.292,64 €	-3,8%	-6.340,98 €	-1,1%	426,72 €	0,1%
	+20%	-39.767,46 €	-4,6%	-15.144,26 €	-2,4%	-10.528,97 €	-1,8%
Nº inyecciones anuales con implante de dexametasona	2,5-2,5-2,0	-35.030,05 €	-4,2%	-4.578,46 €	-0,8%	4.149,22 €	0,7%
Coste manejo acontecimientos adversos cardiovasculares	0 €	-32.946,17 €	-4,0%	-7.243,52 €	-1,2%	107,96 €	0,0%
Incidencia de cataratas en aflibercept y ranibizumab (-50%)	5%-10%-10%	-34.255,71 €	-4,1%	-8.280,90 €	-1,4%	-1.400,47 €	-0,3%
Precio de las alternativas terapéuticas (PVL sin deducción RDL 8/2010 [7,5%])	PVL	-34.969,25 €	-4,0%	-9.011,60 €	-1,4%	-3.265,30 €	-0,6%
Área sanitaria (nº habitantes/área)	100.000	-140.120,19 €	-4,2%	-42.970,47 €	-1,8%	-20.204,50 €	-0,9%
	250.000	-350.300,47 €	-4,2%	-107.426,17 €	-1,8%	-50.511,25 €	-0,9%
	500.000	-700.600,94 €	-4,2%	-214.852,34 €	-1,8%	-101.022,49 €	-0,9%

AS: análisis de sensibilidad; Incr. %: incremento porcentual entre el escenario con implante intravítreo de dexametasona versus el escenario sin implante intravítreo de dexametasona; ivr: implante intravítreo; PVL: precio de venta del laboratorio; RDL: Real Decreto-Ley.

Al considerar una población de 100.000 adultos (400 pacientes prevalentes), los costes totales alcanzarían los 3,3, 2,4 y 2,2 millones de euros para los 3 años del análisis, respectivamente, en un escenario sin implante intravítreo de dexametasona, frente a los 3,2, 2,4 y 2,2 millones de euros en el nuevo escenario con disponibilidad del implante. En un área sanitaria mediana de 250.000 adultos de población (1.000 pacientes prevalentes), los costes del EMD supondrían un total de 8,4, 6,1 y 5,6 millones de euros en los 3 años del escenario sin implante de dexametasona. El escenario con disponibilidad de la nueva alternativa conllevaría reducciones de 350.300 €, 107.426 € y 50.511 € cada uno de esos años, respectivamente. En un análisis realizado para una población de 500.000 adultos, en comparación con los 16,7 (año 1), 12,1 (año 2) y 11,1 (año 3) millones de euros generados en el manejo del EMD sin dexametasona intravítrea, la incorporación de esta opción terapéutica supondría ahorros de 700.601 €, 214.852 € y 101.022 €, respectivamente.

Discusión

La diabetes mellitus es una patología con una amplia prevalencia, que seguirá aumentando en los próximos años. Un mal control glucémico y la consiguiente aparición de complicaciones derivadas de la enfermedad, entre las que se encuentran la retinopatía diabética y el EMD, supondrá una gran carga económica para el SNS debido al manejo requerido por este creciente número de pacientes.

Según la reciente evidencia económica sobre el EMD en España, se estableció en 6.271 € el coste directo anual por paciente con EMD (excluyendo el coste farmacológico)¹³, mientras que el coste anual de tratamiento con antiangiogénicos se estimó en 7.154 €, con unos costes de seguimiento de 474 €²³. Adicionalmente, el EMD supone grandes limitaciones para los pacientes diabéticos debido a la discapacidad producida por la pérdida parcial de visión o la ceguera, que conllevaría un incremento adicional de los costes indirectos, con un coste anual por paciente debido a incapacitación.

dad laboral permanente de 7.051 €, siendo especialmente relevante en pacientes con EMD bilateral (11.712 € versus 4.284 €)¹³. Según el Informe de la Ceguera en España²⁴, los costes de la ceguera por discapacidad en España se aproximan a los 5.100 € anuales, con un coste total cercano a los 360 millones de euros. Existirían además costes adicionales soportados por las personas con ceguera (25.914 €) o baja visión (11.032 €)²⁵. Además del adecuado control de los pacientes diabéticos, la selección de tratamientos eficaces para reducir la aparición de una mayor discapacidad en los pacientes con EMD permitiría disminuir la carga económica generada por estos pacientes para el SNS.

Según el presente análisis, la incorporación del implante intravítreo de dexametasona al arsenal terapéutico para el tratamiento del EMD supondría ahorros de 35.030 €, 10.743 € y 5.051 € en los 3 años evaluados, respectivamente. Estos ahorros se deben fundamentalmente a una menor frecuencia del tratamiento con implante intravítreo de dexametasona que se asocia a la reducción de costes de administración y seguimiento de los pacientes, estableciéndose un ahorro anual por paciente de entre 41 y 350 €. Estos ahorros se confirman en el escenario alternativo en el que un aumento del porcentaje de utilización del implante intravítreo de dexametasona provocaría mayores ahorros en el manejo de esta enfermedad en el periodo del análisis.

En conocimiento de los autores, el presente análisis es el primer estudio que evalúa la repercusión económica en el presupuesto sanitario de los tratamientos actualmente disponibles para el tratamiento del EMD en España, incluyendo el implante intravítreo de dexametasona. En una revisión de la literatura, se encontraron publicaciones recientes sobre evaluaciones económicas que analizaban la eficiencia entre diversas terapias anti-VEGF a nivel internacional²⁶⁻²⁸. Sin embargo, los trabajos que incorporan el implante intravítreo de dexametasona son mucho más limitados^{25,29}. Un análisis coste-efectividad realizado en España concluyó que el implante intravítreo de dexametasona era una opción eficiente, con un coste de 2.050 € por línea de agudeza visual ganada²⁵.

El presente análisis no está exento de limitaciones. La principal de ellas es la relacionada con la estimación de la población diana. La robustez de los datos está directamente relacionada con la fiabilidad de la evidencia epidemiológica disponible del EMD, siendo estudios realizados con tamaño de población de referencia limitado^{17,18}. Los porcentajes de utilización de las diferentes alternativas terapéuticas pretenden representar la posible tendencia de uso de estos medicamentos en los años futuros. Los resultados obtenidos podrían variar si los valores de utilización de fármacos estimados no suponen un reflejo cercano de la evolución del mercado. La escasez de información robusta sobre el manejo real de pacientes con EMD condicionó que algunos parámetros tuvieran que ser proporcionados por el panel de expertos. Por ello, la estimación del número de inyecciones intravítreas y de visitas anuales necesarias para el tratamiento de los pacientes con las diferentes alternativas, así como el consumo de recursos en el manejo de acontecimientos adversos y seguimiento de los pacientes, puede no ser fielmente representativa de la práctica clínica diaria de todos los centros españoles.

Bibliografía

- Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2484-85. DOI: 10.2337/dc10-1580
- Romero-Aroca P, Bageþ-Bernáldiz M, Pareja-Ríos A, López-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273. DOI: 10.1155/2016/2156273
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3
- Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol*. 2017;2017:8234186. DOI: 10.1155/2017/8234186
- Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
- Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al.; RISE and RIDE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-22. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034
- Vila I, Viguera J, Alemán R. Diabetic retinopathy and blindness in Spain: epidemiology and prevention. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(10):459-75. DOI: 10.1016/S1575-0922(08)75843-1
- Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, et al. Costs and Quality of Life in Diabetic Macular Edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *J Ophthalmol*. 2014;2014:939315. DOI: 10.1155/2014/939315
- Peters CM, James AL, Tran I, Kambarian J, Colman S, Apte RS, et al. The impact of diabetic macular edema on the daily lives of diabetic adults – a qualitative study. *IOVS*. 2012;53:5449. DOI: 10.1167/iovs.12-10148
- Lafuma A, Brézin A, Lopatriello S, Hieke K, Hutchinson J, Mimaud V, et al. Evaluation of non-medical costs associated with visual impairment in four European countries.

El desarrollo de evaluaciones económicas completas, como los análisis coste-efectividad y/o coste-utilidad, permiten determinar la eficiencia comparativa de las alternativas disponibles para el tratamiento de una patología. Los análisis de impacto presupuestario, como el presente trabajo, suponen evaluaciones económicas parciales, complementarias al resto de evaluaciones, que analizan la repercusión de las diferentes terapias en términos financieros sin valorar su eficacia o efectividad. Este tipo de evaluaciones deben entenderse como herramientas útiles para la toma de decisiones en materia sanitaria, especialmente en contextos o entornos donde se requiera una priorización del control del gasto sanitario, sin menoscabo del futuro desarrollo de otro tipo de estudios que complementen la información aquí expuesta, permitiendo reafirmar la decisión que finalmente se adopte.

En conclusión, en el contexto actual la inclusión del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del EMD en el contexto actual supondría ahorros en el presupuesto del área sanitaria, debido fundamentalmente a la reducción de costes en la administración del tratamiento y en el seguimiento de los pacientes.

Financiación

El presente proyecto se ha realizado con financiación no condicionada de Allergan, S.A.U.

Conflicto de intereses

Fernando de Andrés e Itziar Oyagüez desarrollan su actividad profesional en PORIB, una consultora especializada en evaluación económica de tecnologías sanitarias que ha recibido remuneración de Allergan S.A.U. para la realización de este proyecto. Enrique Cervera, Luis Arias y Félix Armada recibieron honorarios de Allergan S.A.U. en este proyecto como asesores de Allergan S.A.U. Concha Martínez desarrolla su actividad profesional en Pricing and Market Access, Allergan S.A.U. Los autores declaran que el soporte económico no ha interferido en el desarrollo del trabajo.

Este trabajo fue presentado parcialmente como comunicación en el 19º Congreso Europeo de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), celebrado en Viena (Austria), del 29 octubre-2 noviembre 2016.

Los autores certifican que este trabajo no ha sido publicado ni está en vías de consideración para publicación en otra revista.

Aportación a la literatura científica

El trabajo evalúa la implicación para el sistema sanitario de la inclusión del implante intravítreo de dexametasona como terapia del EMD. Los resultados obtenidos son útiles en la toma de decisiones en oftalmología, un área relevante a nivel presupuestario por la reciente incorporación de nuevas terapias intravítreas.

- ntries: France, Italy, Germany and the UK. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(2):193-205. DOI: 10.2165/00019053-200624020-00007
12. Wallick CJ. The economic burden of diabetic macular edema in a working age and commercially insured population [tesis de máster] [Internet]. Washington: Department of Pharmacy, University of Washington; 2013 [consultado 5/9/2014]. Disponible en: https://digital.lib.washington.edu/dspace/bitstream/handle/1773/23543/Wallick_washington_02500_11859.pdf?sequence=1
 13. Abrales MJ, Pareja A, Roura M; en representación del grupo del estudio OBSERVAR. Analysis of costs associated with the management and morbidity of diabetic macular oedema and macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(6):273-80. DOI: 10.1016/j.oftal.2015.11.019
 14. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spa Res Art*. 2005;2(2):65-78. DOI: 10.1007/bf03320900
 15. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro J, Lee KM, Minchin M, *et al*. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14. DOI: 10.1016/j.jval.2013.08.2291
 16. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al*. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93. DOI: 10.1007/s00125-011-2336-9
 17. Romero-Aroca P, Sagarra-Álamo R, Baget-Bernaldiz M, Fernández-Ballart J, Méndez-Marin I. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17(4):251-65. DOI: 10.3109/09286586.2010.498661
 18. Romero-Aroca P, de la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Álamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1366-71. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307689
 19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del Conocimiento Sanitario-Bot Plus 2.0 [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016 [consultado 8/6/2016]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
 20. Oblikue Consulting. Base de datos de costes sanitarios eSalud [Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting; 2016 [consultado 26/5/2016]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
 21. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Instituto de información sanitaria. Registro de altas. CIE9 MC-CMBD 2013. En: Portal estadístico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [consultado 20/2/2015]. Disponible en: <http://pestadistico.msc.es>
 22. Lozano López V, Serrano García M, Mantolán Sarmiento C, Pareja Ríos A, Losada Castillo MJ, Cordovés Dorta L, *et al*. Resultados coste-efectividad del implante de dexametasona en edema macular. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015; 90(1):14-21. DOI: 10.1016/j.oftal.2013.10.007
 23. Romero-Aroca P, de la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Álamo R, Moreno-Ribas A, Soler N, *et al*. Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population, an eight year follow up. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:136. DOI: 10.1186/s12886-016-0318-x
 24. Retinaplus+. Informe sobre la ceguera en España [Internet]. Madrid: Ernst & Young, S.L.; 2012 [consultado 4/8/2016]. Disponible en: http://www.fundacionretinaplus.es/images/documentos/Informe_Ceguera.pdf
 25. Instituto Municipal de Personas con Discapacidad. El agravio comparativo económico de las personas con discapacidad en la ciudad de Barcelona [Internet]. Barcelona: Ajuntament de Barcelona; 2006 [consultado 4/8/2016]. Disponible en: <http://w110.bcn.cat/portal/site/ObservatoriSocialBarcelona/>
 26. Régnier SA, Malcolm W, Haig J, Xue W. Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a UK healthcare perspective. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:235-47. DOI: 10.2147/ceor.s82556
 27. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(8):888-96. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1669
 28. Kourlaba G, Relakis J, Mahon R, Kalogeropoulou M, Pantelopoulou G, Kousidou O, *et al*. Cost-utility of ranibizumab versus aflibercept for treating Greek patients with visual impairment due to diabetic macular edema. *Cost Eff Resour Alloc*. 2016;14:7. DOI: 10.1186/s12962-016-0056-1
 29. Cavusoglu Sezen S, Dokuyucu O, Saylan M, Burke C, Mahon R, Keskinaslan A. Cost-effectiveness of Ranibizumab Vs. Dexamethasone Implant In Diabetic Macular Edema. *Value Health*. 2015;18(7):A422. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.565

How to cite this article:

• Cervera E, de Andrés-Nogales F, Armadá F, Arias L, Oyagüez I,
• Martínez C. Budget impact analysis of dexamethasone intravitreal
• implant for the treatment of diabetic macular oedema.
• Farm Hosp. 2018;42(6):244-250.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Budget impact analysis of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema

Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético

Enrique Cervera¹, Fernando de Andrés-Nogales², Félix Armadá³, Luis Arias⁴, Itziar Oyagüez², Concha Martínez⁵

¹Servicio de Oftalmología, Consorci Hospital General Universitari de Valencia, Valencia, Spain. ²Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain. ³Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ⁴Servicio de Oftalmología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital de Llobregat, Barcelona, Spain. ⁵Pricing and Market Access, Allergan, S.A.U., Tres Cantos, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Fernando de Andrés-Nogales
Pharmacoeconomics & Outcomes
Research Iberia (PORIB)
Paseo Joaquín Rodrigo 4, letra I.
28224 Pozuelo de Alarcón, Madrid

Email:
fdeandres@porib.com

• Recibido el 13 de marzo de 2018;
• aceptado el 19 de julio de 2018.
• DOI: 10.7399/fh.11016

Abstract

Objective: To assess the economic impact following the inclusion of an intravitreal implant of dexamethasone for the treatment of diabetic macular oedema in a healthcare area in Spain.

Method: A 3-year budget impact model was designed to estimate healthcare direct costs for adult patients with diabetic macular oedema from the National Health System perspective. The approved therapies in use (aflibercept/ranibizumab/dexamethasone) were considered. The target population was estimated from published diabetic macular oedema prevalence (6.41%) and incidence (0.82%) for a population of 25,000 adults. Dexamethasone was assumed to be used annually in 20%, 30% and 40% of patients, respectively. Annual total costs included: drug acquisition (based on frequency of injections per every year, considering ex-factory prices with mandatory deduction and split of vials), intravitreal administration, patient monitoring, management of cardiovascular and ocular adverse events (cataracts, increased intraocular pressure, endophthalmitis, vitreous haemorrhage and retinal detachment). Detailed resource consumption reflecting clinical practice was provided from local experts in retina and vitreous. Unitary costs (€, 2016) were obtained from national databases and literature. Sensitivity analyses were performed to assess model robustness.

Resumen

Objetivo: Determinar el impacto económico tras la inclusión del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético en un área sanitaria en España.

Método: Se diseñó un modelo de impacto presupuestario a tres años para estimar los costes directos en pacientes adultos con edema macular diabético, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, considerando terapias intravítreas actualmente utilizadas (aflibercept/ranibizumab/dexametasona). La población diana se obtuvo a partir de la prevalencia (6,41%) e incidencia (0,82%) del edema macular diabético publicadas para una población de 25.000 pacientes adultos. Se asumió un 20%, 30% y 40% anual de pacientes tratados con dexametasona, respectivamente. El coste total incluyó: coste farmacológico (precio de venta del laboratorio con deducción obligatoria y fraccionamiento de viales, según frecuencia de inyecciones necesarias cada año de tratamiento), administración intravítrea, seguimiento de pacientes y manejo de eventos oculares (cataratas, hipertensión ocular, endoftalmítis, hemorragia intravítrea y desprendimiento de retina) y cardiovasculares. El consumo de recursos según la práctica habitual fue estimado por expertos en retina y vítreo. Los costes unitarios (€, 2016) se obtuvieron de la literatura y de bases de datos nacionales. Los análisis de sensibilidad evaluaron la robustez del modelo.

KEYWORDS

Budgets; Cost and cost analysis; Dexamethasone; Intravitreal injection; Macular edema; Spain.

PALABRAS CLAVE

Presupuestos; Costes y análisis de costes; Dexametasona; Inyección intravítrea; Edema macular; España.



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.

Results: The inclusion of intravitreal dexamethasone implant would lead to annual cost savings of €35,030 (−4.2%), €10,743 (−1.8%) and €5,051 (−0.9%) respectively. Total costs were reduced mainly by the fewer annual injections required by dexamethasone. The average annual incremental costs were −€350, −€96 and −€41 per patient.

Conclusions: The inclusion of an intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular oedema would lead to cost-savings for the considered health area, mainly by reducing the administration costs.

Introduction

Diabetic macular oedema (DME) is the leading cause of vision loss in diabetic retinopathy and, consequently, of blindness in patients with diabetes mellitus¹. As such, it has a strong negative impact on patients.

This inflammatory disorder is a consequence of metabolic changes secondary to hyperglycaemia caused by diabetic retinopathy in the macula. Vasogenic changes that induce rupture of the blood-retinal barrier together with inflammatory activation lead to severe retinal damage and chronic macular changes².

The clinical objectives of the treatment of DME are to reduce the severity of oedema and prevent loss of vision³. Treatment is based on effective metabolic control (glycaemia, hypertension, lipid profile, renal function), but requires further measures to prevent vision loss, such as laser photocoagulation and drug treatments⁴. Approved treatments for DME include two groups of medications which are delivered by intravitreal injection: vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF), such as ranibizumab and aflibercept, and corticosteroids, such as dexamethasone in a sterile sustained-release implant. Posology is variable because the response to treatment over time determines the frequency of injections. Several clinical trials have found that these therapies are effective⁵⁻⁷. They are indicated for patients with DME, regardless of the recommendations or protocols that establish specific treatment algorithms.

Blindness, diabetic retinopathy, and DME are very frequent in diabetic patients. Blindness, diabetic retinopathy, and DME have prevalences of between 4% and 11%, of 40%, and between 1.4% and 7.9%, respectively⁸. DME and loss of visual acuity negatively affect patients' health-related quality of life and affects their ability to perform everyday tasks, including the self-management of diabetes^{9,10}.

DME and diabetic retinopathy have a high economic impact because of their direct costs as well as their indirect costs, such as reduced income or an increased need for social support as vision worsens¹¹. It has been estimated that the annual resource utilisation and direct health cost per patient with DME are approximately double those of patients without DME¹². Bilateral DME is associated with higher direct health costs and with higher indirect costs caused by its impact on working life¹³.

The aim of this study was to determine the budget impact on the Spanish National Health System of the inclusion of dexamethasone intravitreal implant (IVI) in the treatment of DME in a specific healthcare region in Spain.

Methods

The budget impact analysis was developed based on national and international recommendations^{14,15}. The analysis was conducted using Microsoft Excel. An expert panel comprising three vitreoretinal specialists was consulted to validate the values of the parameters obtained from the literature and to reach a consensus on resource utilisation in standard clinical practice. This study assessed the incremental budget impact of the inclusion of dexamethasone IVI as a new therapeutic alternative for DME.

Therapeutic alternatives and scenarios

The analysis considered the therapeutic options currently funded by the Spanish National Health System with approved indication and currently in use for the treatment of DME: aflibercept 40 mg/mL injectable solution; ranibizumab 10 mg/mL injectable solution; and 700 µg dexamethasone IVI in applicator. Two different scenarios were compared: in scenario 1 dexamethasone IVI is not available; in scenario 2 dexamethasone IVI is included in the therapeutic armamentarium for DME. For each scenario,

Resultados: La inclusión del implante intravítreo de dexametasona supondría reducciones de 35.030 € (−4,2%), 10.743 € (−1,8%) y 5.051 € (−0,9%) cada año, respectivamente, disminuyendo principalmente por el menor número anual de inyecciones requeridas con dexametasona. La reducción anual promedio supondría 350 €, 96 € y 41 € por paciente.

Conclusiones: La inclusión del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético supone ahorros para el área sanitaria considerada, fundamentalmente por la reducción de costes de administración.

the costs associated with the management of DME were calculated for each of the treatment options. The costs of each of the selected drugs were weighted according to the percentage of usage to obtain the total costs of each scenario. The budget impact of introducing the new treatment was calculated by comparing the total costs generated in each scenario (without dexamethasone IVI vs with dexamethasone IVI). Table 1 shows the percentage of usage of each drug in each scenario (internal estimate [base case] and the expert panel estimate [alternative analysis]).

Target population

The target population considered for treatment comprised diabetic patients with macular oedema undergoing treatment with intravitreal ophthalmologic therapies. Epidemiological data were used to calculate the target population in an area with a population of 25,000 adults. We considered the prevalence of diagnosed diabetes mellitus (7.8%)¹⁶ and of DME (5.73% in type 1 diabetes and 6.44% in type 2 diabetes)¹⁷, as well as the incidence of DME (6.36% during 8-year follow-up in diabetic patients)¹⁸ over the total study period. The percentages of patients diagnosed with DME receiving treatment (80%) and patients with bilateral DME (60%) were determined by the expert panel according to standard clinical practice.

Perspective, time horizon, and discount rate

Direct health costs alone were considered because the analysis was conducted from the perspective of the Spanish National Health System. No discount rate was applied because inter-annual costs were not compared. The time horizon used was 3 years.

Resources and costs

Given the chosen perspective, the following costs were considered: drug costs, administration costs, monitoring/follow-up costs (including tests and follow-up visits), and the costs of managing adverse events. Resource costs were based on the estimated utilisation of each resource and their unitary costs.

Drug costs were estimated using the ex-factory price (EFP), which corresponds to the official price¹⁹. The deductions established by Royal Decree-Law 8/2010 were applied to the EFP. The estimated drug costs of each therapy were based on the number of injections required per year and the number of vials of each drug used per injection. In line with standard clinical practice, it was assumed that the contents of the vials would be divided (aflibercept divided into 3 intravitreal injections, and ranibizumab divided into 2 intravitreal injections). We excluded the additional cost of the division process to the pharmacy services. The estimated drug administration costs of each drug were based on the number of annual intravitreal injections needed for each therapeutic alternative and on whether DME was unilateral or bilateral as determined by the expert panel (Table 1).

Follow-up costs were estimated according to the total number of follow-up visits required (with or without delivery of an intravitreal injection) and the diagnostic tests performed during these visits. Tests performed during the follow-up visits included optical coherence tomography, ophthalmoscopy, tonometry, visual acuity testing and, in some cases, fluorescein angiography. It was assumed that 100% of patients receiving treatment with dexamethasone for bilateral DME would require two visits to treat both eyes, whereas only 80% of patients receiving treatment with aflibercept or ranibizumab would require two visits for the treatment of bilateral DME.

Table 1. Number of injections per year, percentage of usage, and unitary price of the therapies

	Dexamethasone intravitreal implant	Aflibercept	Ranibizumab	
DRUG PRICES AND UNITS PER DOSE				
Price per vial*	€878.75	€686.35	€686.35	
Number of units per injection**	1 implant	0.33 vials	0.5 vials	
INJECTIONS PER YEAR (treatment for unilateral DME)				
Number of injections per year**	Year 1	2.5†	7.0	8.0
	Year 2	2.0	4.0	5.0
	Year 3	1.5	3.0	4.0
Total injections over 3 years		6.0	14.0	17.0
PERCENTAGE OF USAGE				
<i>Base case</i>				
Percentage of use: scenario WITHOUT dexamethasone intravitreal implant	Year 1	0	30	70
	Year 2	0	40	60
	Year 3	0	50	50
Percentage of usage: scenario WITH dexamethasone intravitreal implant	Year 1	20	20	60
	Year 2	30	25	45
	Year 3	40	30	30
<i>Alternative scenario</i>				
Percentage of use: scenario WITHOUT dexamethasone intravitreal implant	Year 1	0	30	70
	Year 2	0	35	65
	Year 3	0	50	50
Percentage of usage: scenario WITH dexamethasone intravitreal implant	Year 1	40	20	40
	Year 2	70	15	15
	Year 3	80	10	10

DME: diabetic macular oedema. *Ex-factory prices with deduction established by Royal Decree-law 8/2010. **Determined by an expert panel according to standard clinical practice. † Standard clinical practice establishes a 5-month interval for treatment-naive patients (2-3 injections/year).

The model considered the adverse ocular events (cataracts, elevated intraocular pressure, retinal detachment, endophthalmitis, and intravitreal haemorrhage) and adverse cardiovascular events (acute myocardial infarction, ischemic stroke, and other types of cardiovascular events) that may occur during treatment for DME. Endophthalmitis and increased intraocular pressure can be treated using combined medication and surgery or medication alone. Overall, 70% of patients with endophthalmitis receive pharmacologic treatment alone regardless of the treatment option for DME, whereas 100% of patients with increased intraocular pressure receive pharmacologic treatment. The model did not include surgery as a treatment for intraocular hypertension. Table 2.

The incidence of adverse ocular events and resource utilisation in their management were determined by the expert panel according to standard clinical practice, whereas the incidence of cardiovascular events was established using data from the pivotal clinical trials of the therapeutic options^{5,7}.

All costs are expressed in 2016 euros. Table 3 shows the unitary costs of the healthcare resources included in the analysis, which were obtained from the literature and from national cost databases^{19,22}.

Sensitivity analysis and alternative scenarios

We performed several univariate and multivariate sensitivity analyses, modifying the values of different parameters in order to incorporate the uncertainty into the analysis and observe the effect of these modifications on the results. We included the following parameters in the sensitivity analysis: the percentage of patients diagnosed with DME receiving treatment, unitary costs, the cost of intravitreal injections, the number of dexamethasone IVI injections per year, the cost of managing adverse cardiovascular events, the incidence of cataracts associated with antiangiogenic drugs, and the price of therapeutic alternatives (EFP with or without the deduction stipulated in RDL 8/2010). We also modified the percentage of usage of dexamethasone IVI and the other therapeutic alternatives (Table 1). We also considered

three alternative scenarios to assess different healthcare regions with bigger populations (100,000, 250,000, and 500,000 adults) than that of the initial scenario.

Results

After applying epidemiological data for DME in Spain to a healthcare region with 25,000 adult inhabitants, we estimated that 100, 112, and 124 patients would be eligible for treatment per year over the 3-year study period.

In the scenario without dexamethasone IVI, the total annual cost of treating DME in these patients would be €835,197 (year 1), €606,004 (year 2), and €555,227 (year 3). In the scenario with dexamethasone IVI, the total annual costs would be €800,167 (year 1), €595,262 (year 2), and €550,176 (year 3). Thus, the inclusion of this treatment modality in the therapeutic arsenal for DME would produce budget savings of 4.2% (year 1), 1.8% (year 2), and 0.9% (year 3) involving reductions of €35,030, €10,743, and €5,051, respectively (Table 4). The annual cost of treatment per patient would be reduced by €350.31 (year 1), €95.97 (year 2), and €40.80 (year 3).

Relative to the scenario without dexamethasone IVI, the scenario with dexamethasone IVI would have led to an overall saving of 5% in drug costs over the 3-year study period (0.2%, 8%, and 9.5% per year, respectively). Drug delivery and monitoring costs would provide the greatest savings in total costs. Drug administration costs and monitoring costs would have been between 13% and 23.5% lower and between 2.5% and 4.6% lower, respectively. In the scenario with dexamethasone IVI, for the whole analysis period, drug delivery costs and monitoring costs would have been 17.01% and 3.93% lower, respectively.

Sensitivity analyses showed that an increase in the use of dexamethasone IVI would further reduce the annual costs relative to the scenario without the implant. The sensitivity analysis also showed that an increase in unitary costs of healthcare resources (excluding drug costs) would increase the total

Table 2. Follow-up visits, diagnostic tests per year, and percentage of patients with adverse events

Resource/Event	Medication	Year 1	Year 2	Year 3
Follow-up visits				
Visits with intravitreal injections	Dexamethasone IVI	2.5	2.0	2.0
	Alfibercept	7.0	4.0	3.0
	Ranibizumab	8.0	5.0	4.0
Visits without intravitreal injections	Dexamethasone IVI	3.5	2.0	2.0
	Alfibercept	0.0	0.0	0.0
	Ranibizumab	0.0	0.0	0.0
Diagnostic tests				
Optical coherence tomography	Dexamethasone IVI	6.0	4.0	4.0
	Alfibercept	7.0	4.0	3.0
	Ranibizumab	8.0	5.0	4.0
Fluorescein angiography	Dexamethasone IVI	1.0	0.5	0.5
	Alfibercept	1.0	0.5	0.4
	Ranibizumab	1.0	0.5	0.5
Ophthalmoscopy	Dexamethasone IVI	6.0	4.0	4.0
	Alfibercept	7.0	4.0	3.0
	Ranibizumab	8.0	5.0	4.0
Tonometry	Dexamethasone IVI	6.0	4.0	4.0
	Alfibercept	7.0	4.0	3.0
	Ranibizumab	8.0	5.0	4.0
Visual acuity	Dexamethasone IVI	6.0	4.0	4.0
	Alfibercept	7.0	4.0	3.0
	Ranibizumab	8.0	5.0	4.0
Ocular and systemic adverse events, %				
Cataracts	Dexamethasone IVI	15	25	50
	Alfibercept	10	20	20
	Ranibizumab	10	20	20
Increased intraocular pressure	Dexamethasone IVI	25	30	35
	Alfibercept	1	1	1
	Ranibizumab	1	1	1
Retinal detachment (per injection)	Dexamethasone IVI	0.02	0.02	0.02
	Alfibercept	0.02	0.02	0.02
	Ranibizumab	0.02	0.02	0.02
Endophthalmitis (per injection)	Dexamethasone IVI	0.03	0.03	0.03
	Alfibercept	0.03	0.03	0.03
	Ranibizumab	0.03	0.03	0.03
Vitreous haemorrhage (per injection)	Dexamethasone IVI	0.07	0.07	0.07
	Alfibercept	0.07	0.07	0.07
	Ranibizumab	0.07	0.07	0.07
Acute myocardial infarction	Dexamethasone IVI	0.29	0.29	0.29
	Alfibercept	1.05	1.05	1.05
	Ranibizumab	1.07	1.07	1.07
Ischemic stroke	Dexamethasone IVI	0.38	0.38	0.38
	Alfibercept	1.74	1.74	1.74
	Ranibizumab	1.20	1.20	1.20
Other cardiovascular events	Dexamethasone IVI	1.54	1.54	1.54
	Alfibercept	1.74	1.74	1.74
	Ranibizumab	2.81	2.81	2.81

IVI, intravitreal implant.

Table 3. Unitary costs (2016 euros)

Resource	Unitary costs
Intravitreal injection	€148.05
Ophthalmology visit	€73.79
Optical coherence tomography	€179.10
Fluorescein angiography	€184.94
Ophthalmoscopy	Included in the ophthalmology visit
Tonometry	
Visual acuity	
Cataract surgery (Phacoemulsification/cataract extraction)	€774.37
Retinal detachment (vitrectomy and drug treatment)	€1638.97
Vitreous haemorrhage (10% of patients undergo vitrectomy)	€163.34
Endophthalmitis (drug treatment)	€5.29
Endophthalmitis (vitrectomy and drug treatment)	€1638.64
Increased intraocular pressure (drug treatment)	€6.41
Increased intraocular pressure (trabeculectomy and drug treatment)	€2394.21
Acute myocardial infarction	€3870.71
Ischemic stroke	€4543.57
Other cardiovascular events	€3366.89

cost in the scenario without dexamethasone (drug delivery and follow-up) which is already the scenario with greater costs. Thus, this would increase the savings between scenarios due to the introduction of dexamethasone IVI. However, several factors could reduce the potential savings derived from the introduction of dexamethasone IVI. These factors include: reductions in the unitary costs of healthcare resources, not considering the cost of managing adverse systemic events, a decrease in the incidence of cataracts in antiangiogenic therapies, and increasing the number of dexamethasone IVI injections per year (Table 4).

For each of the 3-year analysis period, the total cost in a population of 100,000 adults (400 prevalent patients) would be €3.3 million, €2.4 million, and €2.2 million in the scenario without dexamethasone IVI and €3.2 million, €2.4 million, and €2.2 million in the scenario with dexamethasone IVI, respectively. In a medium-sized health area with a population of 250,000 adults (1,000 prevalent patients), for each of the 3 years the total cost of treatment for DME would be €8.4 million, €6.1 million, and €5.6 million in the scenario without dexamethasone IVI. The scenario with dexamethasone IVI would led to savings of €350,300, €107,426, and €50,511 in each year, respectively. In an area with a population of 500,000 adults, the total cost of treating DME without dexamethasone IVI would be €16.7 million, €12.1 million, and €11.1 million euros for each of the 3 years in study, respectively. The introduction of dexamethasone IVI would led to savings of €700,601, €214,852, and €101,022, respectively.

Discussion

Diabetes mellitus is a highly prevalent disease and its prevalence is expected to increase over the coming years. Poor glycaemic control and subsequent complications, such as diabetic retinopathy and DME, are a great economic burden for the Spanish National Health System due to the challenge of managing this increasing number of patients.

According to recent economic data on DME in Spain, the estimated direct annual cost per patient with DME was €6,271 (excluding drug costs)¹³, whereas the estimated annual cost of treatment with antiangiogenic drugs was €7,154 with follow-up costs of €474²³. DME can cause partial vision loss or blindness, which would entail an additional increase in indirect costs due to disability. The mean annual cost per patient due to permanent disability is

Table 4. Results of the budget impact analysis (base case and sensitivity analysis)

	Scenario WITHOUT dexamethasone IVI			Scenario WITH dexamethasone IVI			
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 1	Year 2	Year 3	
Total number of patients <i>(incident/new patients)</i>	100	112 (12)	124 (12)	100	112 (12)	124 (12)	
Dexamethasone IVI / Afibercept / Ranibizumab	0 / 30 / 70	0 / 45 / 67	0 / 62 / 62	20 / 20 / 60	34 / 28 / 50	50 / 37 / 37	
Total cost	€835,197.48	€606,004.31	€555,227.06	€800,167.43	€595,261.70	€550,175.93	
Drug costs	€384,340.63	€266,994.48	€231,036.87	€385,090.46	€288,343.74	€253,062.02	
Drug delivery costs	€182,390.30	€130,457.90	€116,674.53	€158,703.25	€108,449.69	€89,285.32	
Follow-up costs	€241,252.43	€170,787.47	€165,920.79	€230,536.98	€162,934.81	€161,746.21	
Adverse event management costs	€27,214.11	€37,764.46	€41,594.87	€25,836.73	€35,533.45	€46,082.38	
Total cost per patient	€8,352.31	€5,413.79	€4,484.87	€8,001.99	€5,317.82	€4,444.07	
TOTAL COST INCREASE PER YEAR <i>(with vs without dexamethasone IVI)</i>				-€35,030.05	-€10,742.62	-€5,051.12	
COST INCREASE PER YEAR PER PATIENT <i>(with vs without dexamethasone IVI)</i>				-€350.31	-€95.97	-€40.80	
Percentage increase				-4.2%	-1.8%	-0.9%	
SENSITIVITY ANALYSIS							
Modified parameters	Value for SA	Year 1	% Incr	Year 2	% Incr	Year 3	% Incr
	Base case	-€35,030.05	-4.2%	-€10,742.62	-1.8%	-€5,051.12	-0.9%
Percentage of patients being treated (80% in the base case)	50%	-€21,893.78	-4.2%	-€6,714.14	-1.8%	-€3,156.95	-0.9%
Percent of patients with dexamethasone IVI	40-70-80% (see table 1)	-€93,761.45	-11.2%	-€56,627.75	-9.2%	-€10,102.25	-1.8%
±10% unitary costs	-10%	-€31,455.06	-4.0%	-€7,535.47	-1.3%	-€2,342.45	-0.4%
	10%	-€38,605.04	-4.4%	-€13,949.77	-2.2%	-€7,759.80	-1.3%
± 20% cost of intravitreal injection	-20%	-€30,292.64	-3.8%	-€6,340.98	-1.1%	€426.72	0.1%
	+20%	-€39,767.46	-4.6%	-€15,144.26	-2.4%	-€10,528.97	-1.8%
Number of dexamethasone IVI injections per year	2,5-2,5-2,0	-€35,030.05	-4.2%	-€4,578.46	-0.8%	€4,149.22	0.7%
Cost of managing adverse cardiovascular events	0€	-€32,946.17	-4.0%	-€7,243.52	-1.2%	€107.96	0.0%
Incidence of cataracts in aflibercept and ranibizumab treatments (-50%)	5%-10%-10%	-€34,255.71	-4.1%	-€8,280.90	-1.4%	-€1,400.47	-0.3%
Price of the therapeutic options (EFP without deductions established by RDL 8/2010 [7.5%])	EFP	-€34,969.25	-4.0%	-€9,011.60	-1.4%	-€3,265.30	-0.6%
Healthcare region (number of inhabitants per area)	100,000	-€140,120.19	-4.2%	-€42,970.47	-1.8%	-€20,204.50	-0.9%
	250,000	-€350,300.47	-4.2%	-€107,426.17	-1.8%	-€50,511.25	-0.9%
	500,000	-€700,600.94	-4.2%	-€214,852.34	-1.8%	-€101,022.49	-0.9%

% Incr, % increase of costs in the scenario with dexamethasone IVI vs the scenario without dexamethasone IVI; EFP, ex-factory price; IVI, intravitreal implant; RDL, Royal Decree-Law; SA, sensitivity analysis.

€7,051, which is especially relevant in patients with bilateral DME (€11,712 in bilateral DME vs €4,284 in unilateral DME)¹³. A report on blindness in Spain²⁴ has suggested that the cost is around €5,100 per blind patient per year, entailing a total cost of around €360 million. There are additional costs that are paid by blind patients (€25,914) or those with impaired vision (€11,032)²⁵. Besides good glycaemic control, opting for more effective treatments would reduce the economic burden on the Spanish National Health System service of treating patients with DME.

According to the model, the inclusion of dexamethasone IVI in the therapeutic arsenal for DME would save €35,030, €10,743, and €5,051 over each of the 3 years of analysis, respectively. These savings would mainly be due to the lower rate of treatments with dexamethasone IVI, which would in turn reduce drug delivery and follow-up costs. Annual savings per patient would be between €41 and €350. These estimations are corroborated by the alternative scenario in which there is increased use of dexamethasone IVI, suggesting that there would be even greater savings over the study period.

To the best of our knowledge, this study is the first to assess the impact on the healthcare budget of currently available treatments for DME in Spain, including dexamethasone IVI. A review of the literature found three recent economic assessment studies conducted in different countries that analysed the efficiency of several anti-VEGF therapies²⁶⁻²⁸. However, we found only two studies that included dexamethasone IVI^{25,29}. One of these was a cost-effectiveness analysis conducted in Spain, which suggested that dexamethasone IVI was an efficient option with a cost of €2,050 per line of visual acuity gained²⁵.

The present study has some limitations. The main limitation is related to the estimation of the target population. The robustness of the data is affected by the reliability of the epidemiological data available for DME, because the studies from which the data were obtained were conducted with relatively small reference populations^{17,18}. The percentages of usage of the different therapeutic alternatives represent possible future trends in the usage of these drugs. The results obtained could vary if the estimated values of medication use do not closely reflect changes in the market.

The lack of robust information on the real-world management of patients with DME meant that some parameters had to be provided by the expert panel. Therefore, the following estimates may not accurately represent daily clinical practice in all Spanish healthcare centres: the number of intravitreal injections, the number of annual visits needed to treat patients with the therapeutic alternatives, resource utilisation caused by adverse events and patient follow-up.

Complete economic assessments, such as cost-effectiveness or cost-utility analyses, allow us to determine the comparative efficiency of the available alternatives for the treatment of a given disease. Budget impact analyses, such as that conducted in this study, involve partial economic assessments which analyse the economic impact of different therapies without assessing their effectiveness or efficacy, thus making them complementary to other assessments. This type of assessment should be seen as a useful tool for decision-making in healthcare, particularly in settings in which healthcare budget control is a priority. However, future studies should help to complement the information presented in this study and therefore assist in this decision-making process.

In conclusion, the use of dexamethasone IMI for the treatment of DME would entail savings to healthcare budgets. These savings would mainly be due to the reduced costs of drug delivery and patient follow-up.

Funding

The project was conducted with unconditional funding from Allergan, SAU.

Bibliography

- Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2484-85. DOI: 10.2337/dc10-1580
- Romero-Aroca P, Bagef-Bernaldiz M, Pareja-Ríos A, López-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273. DOI: 10.1155/2016/2156273
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3
- Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, *et al*. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol*. 2017;2017:8234186. DOI: 10.1155/2017/8234186
- Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, *et al*. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, *et al*. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
- Brown DM, Nguyen GD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, *et al*; RISE and RIDE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-22. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034
- Vila L, Viguera J, Alemán R. Diabetic retinopathy and blindness in Spain: epidemiology and prevention. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(10):459-75. DOI: 10.1016/S1575-0922(08)75843-1
- Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, *et al*. Costs and Quality of Life in Diabetic Macular Edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *J Ophthalmol*. 2014;2014:939315. DOI: 10.1155/2014/939315
- Peters CM, James AI, Tran I, Kamarian J, Colman S, Apte RS, *et al*. The impact of diabetic macular edema on the daily lives of diabetic adults – a qualitative study. *IOVS*. 2012;53:5449. DOI: 10.1167/iovs.12-10148
- Lafuma A, Brézin A, Lopatriello S, Hieke K, Hutchinson J, Mimaud V, *et al*. Evaluation of non-medical costs associated with visual impairment in four European countries: France, Italy, Germany and the UK. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(2):193-205. DOI: 10.2165/00019053-200624020-00007
- Wallick CJ. The economic burden of diabetic macular edema in a working age and commercially insured population [tesis de máster] [Internet]. Washington: Department of Pharmacy, University of Washington; 2013 [consultado 5/9/2014].

Conflicts of interests

Fernando de Andrés and Itziar Oyagüez work at PORIB, a consultancy specializing in economic assessments of health technologies that received funds from Allergan SAU to conduct this project. Enrique Cervera, Luis Arias and Félix Armada received honoraria from Allergan SAU for this project as consultants to Allergan SAU. Concha Martínez works at Pricing and Market Access, Allergan SAU. The authors declare that this financial support does not represent a conflict of interest in relation to the development of this article.

This article was partially presented as a brief report at the 19th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), held in Vienna (Austria), from October 29, 2016 to November 2, 2016.

The authors declare that this work has not been published nor is it in the process of being considered for publication in any other journal.

Contribution to the literature

This study assessed the budget impact on the Spanish National Health System of the inclusion of dexamethasone intravitreal implant as a treatment for diabetic macular oedema. The field of ophthalmology has become of increasing relevance in budgetary terms because of the recent incorporation of new intravitreal therapies. The results of this study should be of aid in decision-making in the setting of ophthalmology.

Disponible en: https://digital.lib.washington.edu/dspace/bitstream/handle/1773/23543/Wallick_washington_0250O_11859.pdf?sequence=1

- Abraldes MJ, Pareja A, Roura M; en representación del grupo del estudio OBSERVAR. Analysis of costs associated with the management and morbidity of diabetic macular oedema and macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2016;91(6):273-80. DOI: 10.1016/j.oftal.2015.11.019
- Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics Spa Res Art*. 2005;2(2):65-78. DOI: 10.1007/bf03320900
- Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro J, Lee KM, Minchin M, *et al*. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14. DOI: 10.1016/j.jval.2013.08.2291
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al*. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(11):88-93. DOI: 10.1007/s00125-011-2336-9
- Romero-Aroca P, Sagarra-Álamo R, Bagef-Bernaldiz M, Fernández-Ballart J, Méndez-Marin I. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17(4):251-65. DOI: 10.3109/09286586.2010.498661
- Romero-Aroca P, de la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Álamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1366-71. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307689
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del Conocimiento Sanitario-Bot Plus 2.0 [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016 [consultado 8/6/2016]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Oblíkue Consulting. Base de datos de costes sanitarios eSalud [Internet]. Barcelona: Oblíkue Consulting; 2016 [consultado 26/5/2016]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Instituto de información sanitaria. Registro de altas. CIE9 MC-CMBD 2013. En: Portal estadístico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [consultado 20/2/2015]. Disponible en: <http://pestatistico.msc.es>
- Lozano López V, Serrano García M, Mantolán Sarmiento C, Pareja Ríos A, Losada Castillo MJ, Cordovés Dorta L, *et al*. Resultados coste-efectividad del implante de dexametasona en edema macular. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2015; 90(1):14-21. DOI: 10.1016/j.oftal.2013.10.007
- Romero-Aroca P, de la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Álamo R, Moreno-Ribas A, Soler N, *et al*. Cost of diabetic retinopathy and macular oedema

- in a population, an eight year follow up. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:136. DOI: 10.1186/s12886-016-0318-x
24. Retinaplus+. Informe sobre la ceguera en España [Internet]. Madrid: Ernst & Young, S.L.; 2012 [consultado 4/8/2016]. Disponible en: http://www.fundacionretinaplus.es/images/documentos/Informe_Ceguera.pdf
25. Instituto Municipal de Personas con Discapacidad. El agravio comparativo económico de las personas con discapacidad en la ciudad de Barcelona [Internet]. Barcelona: Ajuntament de Barcelona; 2006 [consultado 4/8/2016]. Disponible en: <http://w110.bcn.cat/portal/site/ObservatoriSocialBarcelona/>
26. Régnier SA, Malcolm W, Haig J, Xue W. Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a UK healthcare perspective. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:235-47. DOI: 10.2147/ceor.s82556
27. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(8):888-96. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1669
28. Kourlaba G, Relakis J, Mahon R, Kalogeropoulou M, Pantelopoulou G, Kousidou O, et al. Cost-utility of ranibizumab versus aflibercept for treating Greek patients with visual impairment due to diabetic macular edema. *Cost Eff Resour Alloc.* 2016;14:7. DOI: 10.1186/s12962-016-0056-1
29. Cavusoglu Sezen S, Dokuyucu O, Saylan M, Burke C, Mahon R, Keskinaslan A. Cost-effectiveness of Ranibizumab Vs. Dexamethasone Implant In Diabetic Macular Edema. *Value Health.* 2015;18(7):A422. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.565

Cómo citar este artículo:

· Ginestal-López RC. Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro. Farm Hosp. 2018;42(6):251-260.

**REVISIÓN**

Artículo bilingüe inglés/español

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro**Immunotherapy for neurological diseases, present and future**

Ricardo Constantino Ginestal-López

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz UTE, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Ricardo C. Ginestal López
Servicio de Neurología, Hospital Universitario
Fundación Jiménez Díaz UTE.
Avenida de los Reyes Católicos 2, Madrid,
28040. España.

Correo electrónico:
rcginestal@yahoo.es

· Recibido el 5 de abril de 2018;
· aceptado el 30 de julio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11031

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es resumir el tratamiento inmunológico de las enfermedades neurológicas, describiendo la situación actual y los retos y oportunidades que se presentan en un futuro próximo.

Método: Se realiza un análisis bibliográfico para, tras clasificar topográficamente las patologías neurológicas autoinmunes, presentar las más relevantes según las opciones inmunoterapéuticas disponibles. Asimismo, se exponen otras enfermedades neurológicas que serán nuevas candidatas a terapia inmunológica en el futuro.

Resultados: Existen múltiples patologías neurológicas con base autoinmune, aunque su fisiopatología, a veces, solo sea parcialmente conocida. Sin embargo, pocos son los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que soportan la evidencia de los tratamientos inmunológicos con los que las tratamos. Esta situación está cambiando rápidamente en enfermedades como la esclerosis múltiple, donde ensayos clínicos con un nivel de evidencia grado 1 son la norma. La enfermedad de Alzheimer y la migraña son algunas de las más prevalentes que se están incorporando al grupo de candidatas a inmunoterapia.

Conclusiones: Con un número rápidamente creciente de terapias inmunológicas y de enfermedades neurológicas potencialmente tratables por esta vía, será necesaria una adecuada evaluación del impacto sociosanitario que van a conllevar para llegar a compromisos y consensos por parte de todos los actores implicados en su manejo.

Abstract

Objective: The objective of this work is to summarize the immunological treatment of neurological diseases, describing the present situation and the challenges and opportunities the future will present.

Method: After topographically classifying the autoimmune neurological pathologies, a bibliographic analysis is made to present the most relevant ones regarding the available immunotherapeutic options. Likewise, new neurological entities that will be future candidates for immunotherapy are discussed.

Results: There is a large number of neurological diseases with an autoimmune basis, even though their pathophysiology is, sometimes, only partially understood. Only a few randomized controlled clinical trials support the evidence of the immunotherapies with which we treat some of these diseases. This situation is rapidly changing among entities like multiple sclerosis where level 1 of evidence clinical studies are today's standard. Alzheimer's disease and migraine are two of the most prevalent conditions that are being incorporated to the group of diseases candidates for immunotherapy.

Conclusions: Taking into account the rapidly growing number of immunological therapies and of neurological diseases potentially receiving them, an adequate evaluation of the impact these treatments will have on social and healthcare system grounds is necessary to reach compromises and consensus among all the professionals involved in the management of these pathologies.

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia; Patologías neurológicas; Enfermedades autoinmunes; Esclerosis múltiple; Neuromielitis óptica; Enfermedad de Alzheimer; Migraña; Trastornos del movimiento.

KEYWORDS

Immunotherapy; Neurologic disorders; Autoimmune diseases; Multiple sclerosis; Neuromyelitis optica; Alzheimer disease; Migraine; Movement disorders.



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

En las últimas décadas hemos asistido a un significativo crecimiento del conocimiento sobre la fisiopatología de las enfermedades neurológicas. Dentro de ellas, las patologías de origen inmunológico son responsables de una gran morbilidad e incluso mortalidad, por afectación del sistema nervioso central (SNC) (esclerosis múltiple [EM], neuromielitis óptica NMO), encefalitis límbica, etc.) y/o periférico (síndrome de Guillain-Barré [SGB], miastenia gravis, etc.) (Tabla 1). En general, todas estas entidades nosológicas tienen un gran impacto para el paciente y sus allegados pero, dado que algunas son muy prevalentes, también pueden tenerlo para el sistema socio-sanitario.

El constante estudio de nuevas dianas terapéuticas ha permitido tratar con mayor eficacia las enfermedades neurológicas de origen inmunológico, con medicamentos más específicos para cada patología, como en el caso de la EM, pero también ampliar el espectro de enfermedades potencialmente abordables por esta vía. De esta forma, el conocimiento en mayor profundidad de los mecanismos fisiopatológicos de enfermedades tan prevalentes como la demencia de Alzheimer o la migraña, no incluidas hasta ahora en el grupo de "enfermedades inmunomediadas", ha puesto de manifiesto el papel de los tratamientos inmunomoduladores en su manejo, no sólo como hipótesis de futuro sino como realidad a corto plazo.

En este trabajo pretendemos hacer una breve revisión del estado actual de la inmunoterapia en las enfermedades neurológicas y presentar algunas de las nuevas dianas terapéuticas que se nos ofrecerán en los próximos años.

Esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del SNC. Su prevalencia en España es de 91,2/100.000¹, constatándose un aumento en las últimas décadas. Presenta dos formas evolutivas. La EM recurrente remitente (EMRR) consiste en la aparición de "brotes" de inflamación focal y aguda del SNC que provocan nuevos síntomas con o sin acumulación irreversible de secuelas (y sin empeoramiento clínico en ausencia de brotes). La forma progresiva se define por el agravamiento del estado clínico del paciente en ausencia de brotes. El tratamiento de la enfermedad, además del abordaje sintomático y la fisioterapia, se divide en el manejo de los brotes y el uso de "modificadores del curso de la enfermedad".

Los brotes se tratan con glucocorticoides a altas dosis en pulsos cortos, generalmente 1 gramo de metilprednisolona intravenosa al día durante 3 a

5 días. Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado confirmó la no inferioridad de la metilprednisolona oral 1.000 mg/día/3 días comparada con la metilprednisolona intravenosa 1.000 mg/día/3 días², por lo que el tratamiento oral podría ser una alternativa a la vía intravenosa. En los casos resistentes a corticoterapia, un curso de plasmaféresis resulta eficaz en el 72% de las ocasiones³.

El tratamiento modificador del curso de la enfermedad pretende mejorar el pronóstico funcional de los pacientes a medio y largo plazo. Hasta la llegada de los tratamientos inmunomoduladores específicos para el manejo de la EM, el tratamiento consistía en el uso de inmunosupresores utilizados en otras patologías. De hecho, azatioprina y mitoxantrona tienen su indicación en ficha técnica para su uso en esta enfermedad. A partir de la aparición del interferón β 1b en los años 90 del siglo xx, el tratamiento de la EM ha sufrido una revolución. Actualmente disponemos de 17 productos diferentes para el tratamiento de la enfermedad recurrente remitente, tres para el tratamiento de las formas secundariamente progresivas y uno recientemente aprobado para el tratamiento de la forma primariamente progresiva. Todos ellos han demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados y controlados y, gracias a ello, cuentan con indicación específica en ficha técnica. En la figura 1 se presentan los principios activos utilizados para el tratamiento de la EM según el orden de aparición en el mercado. Nótese la frecuencia cada vez mayor con la que las nuevas moléculas para esta indicación van siendo aprobadas por las agencias reguladoras.

Tanto los interferones β como el acetato de glatiramer se utilizan desde hace dos décadas con una eficacia moderada y un perfil de seguridad contrastado, lo que los hace idóneos como primera línea de tratamiento. Su aceptación por parte de los enfermos es sólo correcta, ya que son administrados por vía subcutánea o intramuscular. Por este motivo, se han ido buscando formulaciones de administración menos frecuente, como el interferón β pegilado o como el acetato de glatiramer 40 mg. Ampliamente utilizados, esta clase de medicamentos no siempre es eficaz o bien tolerada en todos los pacientes, por lo que la investigación se ha volcado en encontrar medicamentos más potentes y vías de administración más cómodas para el paciente.

Los medicamentos orales teriflunomida y dimetilfumarato permiten, hoy día, tratar a los pacientes con EM sin tener que recurrir a la vía parenteral. La teriflunomida⁴ actúa por vía de la inhibición reversible de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, altamente expresada en linfocitos activados, produciendo una reducción de la proliferación de linfocitos T y B activados. Tanto en los estudios controlados y aleatorizados contra placebo como en el realizado contra interferón β 1a 44 μ g tres veces por semana, teriflunomida ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EMRR. Su perfil de seguridad es favorable pero, debido a una potencial hepatotoxicidad, se requiere una monitorización analítica estricta. No se permite su uso en mujeres embarazadas hasta dos años después de cesar su uso por un riesgo teratogénico alto, existiendo un procedimiento de eliminación acelerada que permite reducir la concentración del producto por debajo del riesgo considerado mínimo para el feto (< 0,02 μ g/ml). El dimetilfumarato⁵, con un mecanismo de acción todavía no enteramente conocido, ha demostrado su eficacia en dos ensayos clínicos. Su tolerancia gastrointestinal puede ser problemática, no tanto su otro efecto secundario característico, el *flushing*. Se ha publicado algún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con este fármaco, lo que obliga a una monitorización periódica del recuento de linfocitos totales, recomendándose la suspensión de dimetilfumarato si el recuento está por debajo de 500/ μ l de forma persistente durante 6 meses seguidos.

En el sentido de encontrar fármacos más eficaces, medicamentos como alemtuzumab, fingolimod y natalizumab son los que, en una reciente revisión, se asocian con una mayor eficacia para la prevención de brotes, siendo este último el que parece relacionarse en mayor medida con una menor progresión de la discapacidad⁶. Natalizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado que se une a la integrina α 4- β 1 y bloquea la interacción con la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), evitando así la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio de la barrera hematoencefálica hacia el SNC. Su uso se asocia a la aparición de LMP en pacientes positivos para anticuerpos antiovirus JC, siendo mayor este riesgo cuanto mayor sea el tiempo de tratamiento y también si el paciente fue, con anterioridad a natalizumab, tratado con inmunosupresores. Este hecho limita de forma importante el uso de

Tabla 1. Localización preferente de la patología neurológica de origen inmunológico y enfermedades asociadas

Localización	Patología
Todo el sistema nervioso central	Encefalomiелitis aguda diseminada Esclerosis múltiple
Corteza cerebral	Encefalitis límbica Epilepsia autoinmune Demencia autoinmune
Diencéfalo	Disfunción hipotalámica
Ganglios basales	Corea/distonía/discinesia
Cerebelo	Ataxia cerebelosa
Tronco encefálico	Encefalitis de tronco Stiff-person syndrome
Nervios craneales	Neuropatías aisladas o múltiples
Médula espinal	Mielopatías y mioclonus
Nervios periféricos y ganglios	Neuronopatía sensitiva y neuropatías motoras y sensitivas
Placa motora	Miastenia gravis Síndrome de Eaton-Lambert
Músculo	Polimiositis/Dermatomiositis/Miopatía necrotizante/Miositis por cuerpos de inclusión
Sistema nervioso autónomo	Disautonomías y alteraciones de la motilidad intestinal

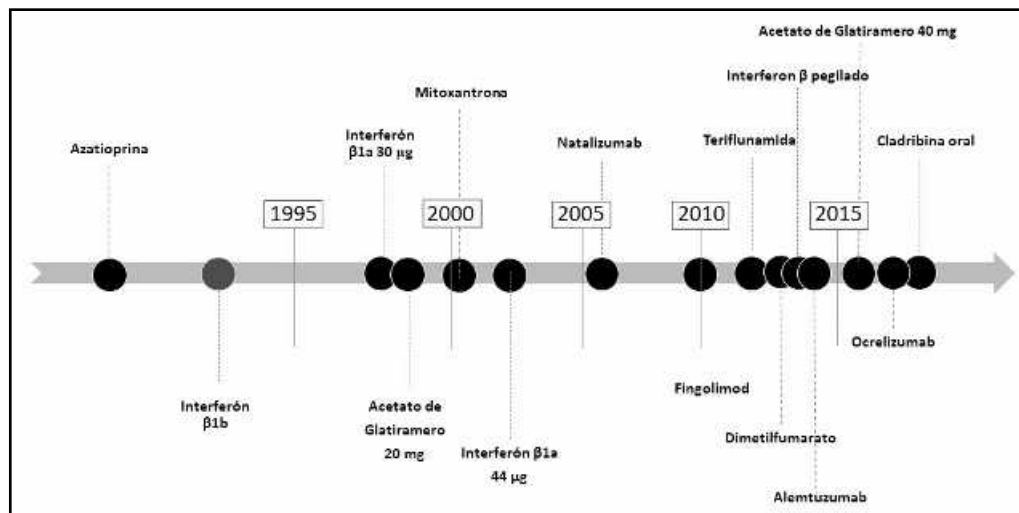


Figura 1. Moléculas aprobadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple en orden cronológico de disponibilidad para la práctica clínica.

este medicamento. Alemtuzumab ha sido evaluado en tres ensayos clínicos con un comparador activo, el interferón β 1a 44 μ g tres veces por semana. Una evaluación de la Cochrane concluye que alemtuzumab reduce la proporción de pacientes que sufren brotes, progresión de la discapacidad y desarrollo de nuevas lesiones en la resonancia magnética a lo largo de 24 a 36 meses, comparado con interferón β . Alemtuzumab no se ha visto relacionado con el desarrollo de LMP, pero se asocia a reacciones a la infusión intravenosa, a infecciones y a eventos autoinmunes potencialmente graves que obligan a una monitorización estricta. Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato que, administrado por vía oral, ha demostrado mediante tres ensayos clínicos de fase 3 su eficacia y seguridad en el tratamiento de la EMRR. Es más eficaz que interferón β 30 μ g a la semana en la reducción de los parámetros de brotes y resonancia magnética. Dado que fingolimod interactúa también con receptores de la esfingosina-1-fosfato de diversos subtipos (S1PR1, S1PR2, S1PR3, S1PR4, S1PR5), existe un riesgo de bradicardia y prolongación del intervalo QT que obliga a monitorizar al paciente durante la primera dosis. Se ha descrito incremento de la tensión arterial, edema macular, toxicidad hepática y algunos casos de LMP, lo que obliga a una monitorización cuidadosa de los pacientes⁸. Intentando mejorar el perfil de seguridad de los moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato, están en fase de investigación varias moléculas con mayor selectividad por el receptor S1PR1, responsable del efecto sobre los linfocitos y exento de efectos sobre otros órganos y sistemas. Los agentes actualmente en desarrollo son siponimod, ponésimod, ozanimod, ceralifimod, GSK2018682 y MT-1303. Cabe destacar, entre todos ellos, el siponimod, por haber demostrado en un ensayo clínico de fase 3 en la forma secundariamente progresiva de la EM que es capaz de reducir, con respecto a placebo, la progresión de la discapacidad confirmada a tres meses y seis meses en un 21% y un 26%, respectivamente⁹. Estos resultados podrían hacer que siponimod pasase a ser, junto con el interferón β 1a 44 μ g, el interferón β 1b y la mitoxantrona, el cuarto medicamento con indicación específica para el tratamiento de la EM secundariamente progresiva.

En esta mirada hacia el futuro próximo del tratamiento de la EM, no podemos dejar de referirnos a dos medicamentos recientemente aprobados por la Agencia Europea del Medicamento, ocrelizumab y cladribina oral. Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado que ha demostrado una alta eficacia en el tratamiento de la EMRR, basado en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados. También ha confirmado, y esto es un hito en el tratamiento de la EM, que es capaz de retrasar la acumulación de la discapacidad en pacientes con EM primariamente progresiva¹⁰. Así, tiene indicación para la EMRR pero también para el tratamiento de pacientes adultos con EM primaria progresiva temprana y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen. Otros anticuerpos anti-CD20 ya han sido utilizados para el tratamiento de la EMRR, fuera de indicación de ficha técnica (rituximab) o se encuentran en fase de desarrollo clínico (ofatumumab). Cladribina oral¹¹ produce una depleción de linfocitos gradual, a lo largo de semanas, no asociada a lisis celular,

con mayor impacto en células B que T, y con una reconstitución de los recuentos de dichas estirpes celulares a lo largo de meses. De esta forma, administrado en dos ciclos bimensuales separados un año, actúa como un fármaco inductor, sin producir la inmunosupresión prolongada de otros medicamentos nombrados anteriormente y que requieren un tratamiento ininterrumpido. La eficacia de cladribina ha sido demostrada en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase 3. Su efecto secundario principal es la linfopenia, relacionada con su mecanismo de acción, pero no parece asociarse a un aumento de neoplasias ni de infecciones con respecto al control, salvo en el caso de las infecciones por herpes zóster. Cladribina está indicada en pacientes adultos con EM recurrente de alta actividad clínica o radiológica.

La vía de administración, los efectos potenciales y la monitorización recomendada de los medicamentos nombrados en esta revisión se encuentran resumidos en la tabla 2.

Neuromielitis óptica

La NMO es una patología inflamatoria desmielinizante mediada por el anticuerpo antiaquaporina 4 (NMO-IgG). Afecta específicamente a la médula espinal y los nervios ópticos. Con una prevalencia en España de 1-5/100.000 habitantes, es menos frecuente que la EM pero potencialmente más grave en la mayoría de los casos.

El tratamiento de los brotes inflamatorios se realiza con 1 gramo de metilprednisolona intravenosa al día durante tres a cinco días, aunque la evidencia proviene de estudios de pacientes con EM o neuritis ópticas. En aquellos pacientes que no mejoran con la pauta anterior, se recurre a la plasmaféresis¹² o al uso de inmunoglobulina humana intravenosa¹³.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento, con la intención de evitar nuevos brotes y la acumulación de discapacidad, se suele iniciar tratamiento con azatioprina o micofenolato mofetil mientras el paciente recibe el tratamiento con metilprednisolona intravenosa, debido al tiempo que tardan en comenzar a hacer efecto estos medicamentos. Otra opción de primera línea es el rituximab¹⁴. El metotrexato quedaría reservado para los pacientes que no toleran o en los cuales no son eficaces los anteriores tratamientos¹⁵. Otros tratamientos potenciales, pero sobre los que existen más dudas en cuanto a la eficacia o la toxicidad, son tacrolimus, ciclosporina, mitoxantrona y ciclofosfamida¹⁶. Cabe aquí señalar que algunos medicamentos modificadores de la evolución de la EM, como interferón β ¹⁷, natalizumab¹⁸ y fingolimod¹⁹, empeoran el curso de la NMO, por lo que un adecuado diagnóstico diferencial entre las dos entidades nosológicas es fundamental.

En cuanto a nuevas opciones terapéuticas, se están evaluando varios anticuerpos monoclonales para su uso en la NMO. El tocilizumab, un anticuerpo recombinante humanizado bloqueador de la interleucina-6 que produce una depleción de plasmablastos (que son CD20+ y por lo tanto no se ven influidos por el rituximab) ha mostrado eficacia en casos aislados²⁰⁻²⁴ y en un estudio de fase 4²⁵. Por su parte, el eculizumab inhibe la

Tabla 2. Tratamientos inmunomoduladores: vía de administración, riesgos potenciales y monitorización recomendada.

Tratamiento	Vía	Riesgos potenciales	Monitorización
Glucocorticoides	IV en fase aguda Oral de mantenimiento	Hiperglucemia, HTA, alteraciones de sueño y conducta, supresión adrenal, osteoporosis, osteonecrosis, miopatía, glaucoma, cataratas, alteraciones gastrointestinales	Tensión arterial, perfil glucémico, valoración oftalmológica, densitometría ósea
Inmunoglobulinas	IV SC	Reacciones de hipersensibilidad, eventos tromboembólicos, fallo renal, meningitis aséptica, anemia hemolítica, neutropenia	Constantes vitales durante la infusión, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina
Plasmaféresis	IV	Vía central, hipocalcemia, hipotensión arterial, arritmia, coagulopatía	Hemograma, electrolitos, niveles de inmunoglobulinas, coagulación
Azatioprina	Oral	Hepatotoxicidad, citopenias, toxicidad gastrointestinal, alopecia, fotosensibilidad, riesgo de linfomas	Hemograma, perfil hepático, determinación de 5-tiopurinametiltransferasa antes del tratamiento
Ciclofosfamida	IV, oral	Náuseas/vómitos, alopecia, mucositis, cistitis, teratogenicidad, preservación de óvulos/espermatozoides por infertilidad	Hemograma, función renal, urianálisis
Metotrexato	Oral	Náuseas, diarrea, mucositis, citopenias, hepatotoxicidad, neumonitis, fotosensibilidad, teratogenicidad	Hemograma, perfil hepático, radiografía tórax previa a tratamiento
Mitoxantrona	IV	Necrosis en el punto de inyección, arritmias, cardiopatía, citopenias, hepatotoxicidad, preservación de óvulos/espermatozoides por infertilidad, leucemia	No sobrepasar dosis máxima de 140 mg/m ² , hemograma, perfil hepático, electrocardiograma, ecocardiograma
Micofenolato mofetilo	Oral	Náuseas, diarrea, dolor abdominal, hepatotoxicidad, citopenias, HTA, nefrotoxicidad, tos, disnea, cefalea, temblor, linfomas y otras neoplasias, teratogenicidad	Hemograma, perfil hepático, función renal
Tacrolimus	Oral	Cefalea, nefrotoxicidad, HTA, temblor, diarrea, náuseas/vómitos, insomnio, anorexia, parestesias distales	Tensión arterial, función renal
Interferón β	SC, IM	Síndrome pseudogripal, reacciones punto de inyección, síndrome hemolítico urémico, distiroidismo, toxicidad hepática, depresión	Hemograma, función renal, perfil hepático, función tiroidea
Acetato de glatirameró	SC	Reacciones punto de inyección, lipoatrofia, reacción idiosincrática postinyección, linfadenopatías	No requiere
Fingolimod	Oral	LMP, bradicardia en primera dosis, HTA, linfopenia, hepatotoxicidad	RM encefálica previa, monitorización cardiaca primera dosis, hemograma, perfil hepático, tensión arterial
Teriflunomida	Oral	Hepatotoxicidad, citopenias, HTA, intolerancia gastrointestinal, alopecia, neuropatía periférica, teratogénico	Tensión arterial, hemograma, perfil hepático
Dimetilfumarato	Oral	Intolerancia gastrointestinal, <i>flushing</i> , LMP, citopenia, hepatotoxicidad	RM encefálica previa, hemograma, perfil hepático
Natalizumab	IV	LMP, reacciones de hipersensibilidad a la infusión	RM encefálica previa y de seguimiento periódico, hemograma, perfil hepático, estatus anti-JCV cada 6 meses en seronegativos
Alemtuzumab	IV	Reacciones de hipersensibilidad a la infusión, trombopenia, distiroidismo, glomerulonefritis	Hemograma, perfil hepático, función renal, urianálisis, constantes vitales durante la infusión
Rituximab	IV	Reacciones de hipersensibilidad, hipogammaglobulinemia, LMP, reacciones infusionales, edema, fiebre, cefalea	Constantes vitales durante la infusión, hemograma, recuento CD19/CD20, niveles IgG/IgM
Ocrelizumab	IV	Reacciones de hipersensibilidad a la infusión, infecciones, neutropenia, disminución de IgM e IgG, tos, mucosidad ORL, cáncer (mama)	Hemograma, perfil hepático
Cladribina	Oral	Citopenias (linfopenia), hepatotoxicidad, infecciones (herpes zóster)	Hemograma, perfil hepático, vigilancia de neoplasias
Tocilizumab	IV	Reacciones de hipersensibilidad, perforación gastrointestinal, hepatotoxicidad, neutropenia, trombopenia, reactivación tuberculosa	Hemograma, perfil hepático
Eculizumab	IV	Reacciones de hipersensibilidad, HTA, anemia, infección por meningococo	Hemograma, perfil hepático y renal
Infliximab	IV	Reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad, desmielinización, neuritis óptica, reactivación tuberculosa	Constantes vitales durante la infusión, hemograma, perfil hepático

Anti-JCV: determinación de anticuerpos anti virus John Cunningham (JC); HTA: hipertensión arterial; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; ORL: otorrinolaringológico; RM: resonancia magnética.

vía del complemento impidiendo la escisión de C5 a C5a y C5b y, por ese motivo, impide la formación del complejo de ataque a la membrana (C5b-C9). Esta molécula ha mostrado potencial en el tratamiento de la NMO en un estudio piloto y abierto de 14 pacientes²⁶.

Otras opciones terapéuticas potencialmente válidas pero pendientes de una adecuada evaluación serían el aquaporumab (anticuerpo monoclonal humanizado NMO-IgG de alta afinidad que podría impedir la unión de la aquaporina-4 patógena al fragmento Fc), el alemtuzumab (anti-CD52 descrito previamente en el tratamiento de la EM) y el infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF α)²⁷.

Migraña

La migraña es una enfermedad neurológica de altísima prevalencia. Un 14,7% de la población mundial la sufre. Es la tercera patología humana más frecuente tras la caries y la cefalea tensional²⁸. Su tratamiento se basa en el cese del brote agudo de dolor (con antiinflamatorios no esteroideos y triptanes, principalmente) pero también, en aquellos pacientes en que la frecuencia y la intensidad de los dolores lo justifica, en el uso de medicamentos preventivos de nuevas crisis. A día de hoy, estos últimos provienen de fármacos contra la hipertensión (betabloqueantes), la depresión (antidepresivos tricíclicos) y la epilepsia (topiramato, ácido valproico), entre otros²⁹. En algunos casos también se utiliza la toxina botulínica³⁰⁻³².

En la última década, el bloqueo del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP en su acrónimo en inglés) ha sido postulado como una nueva diana terapéutica para la prevención de las crisis de migraña. Esto se debe al hallazgo de que los niveles de CGRP se incrementaban durante las crisis de migraña y se veían reducidos tras el uso de triptanes³³. Además, la administración intravenosa de CGRP provocaba ataques de migraña en pacientes migrañosos³⁴. Para modificar esta respuesta CGRP se han diseñado dos clases de fármacos. Por un lado, los antagonistas del receptor CGRP, la familia de los "gepantes". Por otro, los anticuerpos monoclonales dirigidos al CGRP o a su receptor. Todos ellos han demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con una eficacia al menos igual que las de los tratamientos preventivos actuales. En la figura 2 se resume la eficacia en ensayos clínicos de los anticuerpos monoclonales en la prevención de la migraña episódica y crónica³⁵⁻⁴⁰.

En cuanto a la seguridad, se han visto problemas de toxicidad hepática con alguno de los gepantes, lo que no parece suceder con los anticuerpos monoclonales⁴¹. En relación con estos últimos, en ausencia de datos a largo plazo, algunas dudas se pueden plantear en cuanto al sistema

cardiovascular (hipertensión arterial [HTA], eventos isquémicos), a la función pituitaria, al sistema gastrointestinal (estreñimiento/diarrea, úlcus, colon irritable) y a la piel (eritema, inflamación, interferencia en la cicatrización de heridas)⁴¹. La posible presencia de anticuerpos neutralizantes que limiten en el tiempo el efecto de los anticuerpos monoclonales y el coste del tratamiento pueden ser factores a tener también en consideración respecto a su uso en una enfermedad extraordinariamente prevalente.

Trastornos del movimiento

Los trastornos del movimiento provocados por una fisiopatología autoinmune pueden aparecer de forma aislada o dentro de un proceso encefalopático más amplio que incluya manifestaciones epilépticas y/o deterioro cognitivo. Clásicamente, los trastornos del movimiento se clasifican en "hipercinéticos" (mioclonus, corea, tics, pseudoatetosis, distonía y otros fenómenos) e "hipocinéticos" (parkinsonismo, *stiff-person syndrome*, encefalomiélitis progresiva con rigidez y mioclonus). Son patologías de muy baja prevalencia (*stiff-person* 1/1.250.000). En su tratamiento, aparte de determinar si existe una neoplasia causal y de erradicarla, el tratamiento pasa por el uso de metilprednisolona intravenosa, inmunoglobulina humana intravenosa o plasmaféresis en la fase aguda, y por azatioprina y micofenolato mofetilo como terapia de mantenimiento^{42,43}.

Cabe en este apartado hacer una breve referencia a posibles dianas terapéuticas en la enfermedad de Parkinson idiopática, una enfermedad de importante prevalencia (1-2/1.000)⁴⁴. Los conocimientos fisiopatológicos llevan a considerar la α -sinucleína una molécula clave en la muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson al agregarse en formas tóxicas, salir al espacio extracelular y "contaminar" las neuronas adyacentes, perpetuando el proceso patológico. De esta forma, estrategias de inmunoterapia activa o pasiva que pretendan disminuir el nivel de agregados extracelulares tóxicos de α -sinucleína podrían reducir o evitar la progresión de la enfermedad. Los diversos productos en estudio se encuentran aún en fases 1 y 2 de desarrollo clínico^{45,46}.

Epilepsia autoinmune

Además de las epilepsias relacionadas con trastornos autoinmunes sistémicos tales como el lupus eritematoso sistémico, la encefalopatía de Hashimoto, la sarcoidosis o la celiaquía, hay trastornos mediados por autoanticuerpos que producen cuadros epilépticos como una de sus principales manifestaciones clínicas. Dichos anticuerpos se pueden clasificar en aquéllos que fijan antígenos intracelulares y aquéllos que se unen a

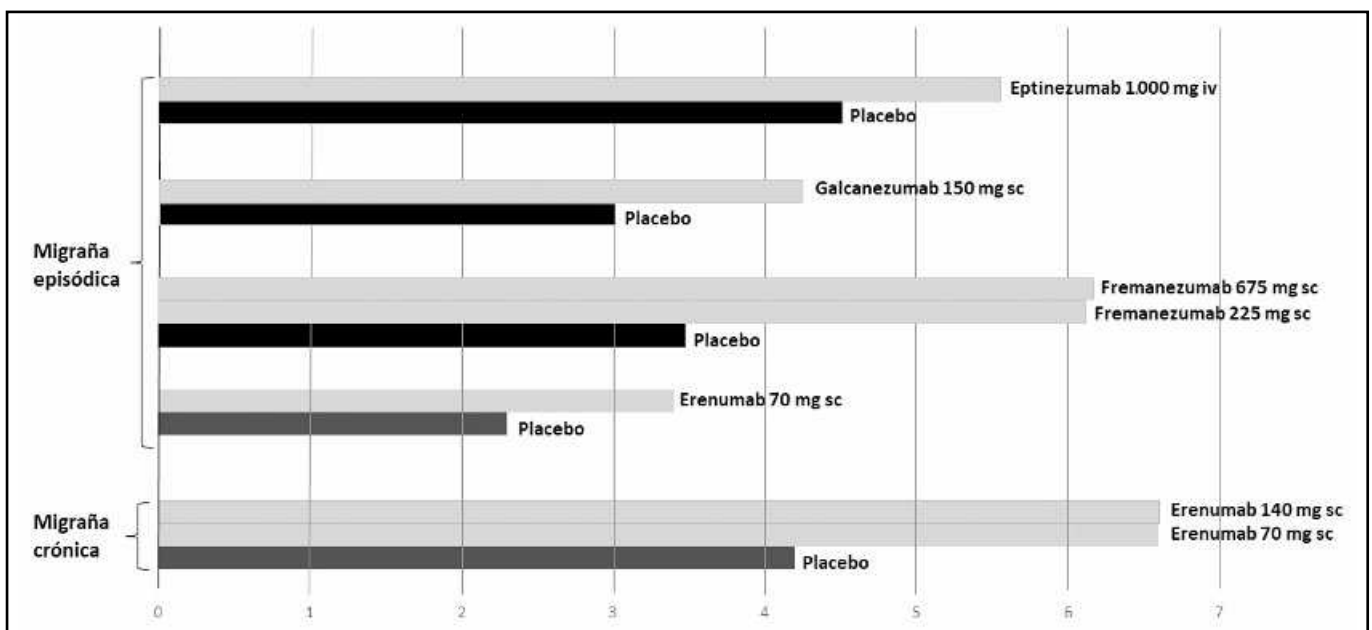


Figura 2. Eficacia de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento preventivo de la migraña: reducción de días de migraña por mes (media). Todos los resultados son estadísticamente significativos ($p < 0,05$). IV: administración intravenosa; SC: administración subcutánea.

proteínas de superficie neuronal. Entre los primeros se encuentran los anticuerpos Hu, Ma2, CRMP5 y anfifisina. Son las patologías derivadas de los antígenos intracelulares las que peor van a responder a la inmunoterapia⁴⁷. En general, el tratamiento inmune se basa en una primera línea formada por metilprednisolona intravenosa 500-1.000 mg/día/5 días, quedando la inmunoglobulina intravenosa o la plasmaféresis para pacientes resistentes a los esteroides⁴⁸. El tratamiento de segunda línea se debe iniciar en el plazo máximo de dos semanas si no ha habido una reducción superior al 50% de las crisis con los agentes de primera línea^{48,49}. Se utilizan entonces ciclofosfamida⁴⁸, rituximab⁵⁰, ciclofosfamida + rituximab, micofenolato mofetilo o azatioprina^{48,49}.

Demencia y encefalopatías autoinmunes

Sus formas de presentación varían desde la encefalitis límbica aguda a formas subagudas o crónicas de difícil diagnóstico diferencial con los procesos primariamente neurodegenerativos. Su etiología es primariamente idiopática autoinmune o en el contexto de un fenómeno paraneoplásico. En cuanto al tratamiento, en el caso de los procesos paraneoplásicos, el objetivo principal es, si resulta posible, retirar por completo el tumor causal. Para cualquiera de los dos mecanismos fisiopatológicos, sin embargo, el tratamiento agudo de los síntomas neurológicos es, como en otras patologías autoinmunes, el uso de metilprednisolona intravenosa en altas dosis o de inmunoglobulina humana intravenosa. La mejoría con el tratamiento agudo puede justificar el uso de una terapia de mantenimiento con corticoides, azatioprina, micofenolato mofetilo, metotrexato o tacrolimus, entre otros agentes. En algunas patologías, como la encefalitis antirreceptor de N-metil-D-aspartato, agentes como el rituximab o la ciclofosfamida pueden considerarse de segunda línea cuando no hay respuesta o ésta es escasa a los agentes mencionados con anterioridad^{51,52}. La encefalomiелitis aguda diseminada, más frecuente en la edad pediátrica, es una enfermedad más comúnmente monofásica, por lo que el tratamiento suele limitarse al tratamiento agudo con metilprednisolona intravenosa en altas dosis, inmunoglobulina humana intravenosa o plasmaféresis⁵³.

Enfermedad de Alzheimer

La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer se incrementa con la edad. En una estimación realizada para los Estados Unidos de América para el año 2017, presentan la enfermedad el 4% de los menores de 65 años, el 16% de las personas entre 65 y 74 años, el 44% entre 75 y 84 años, y el 38% en los mayores de 85 años. Se espera que, a nivel mundial, el número de casos de Alzheimer se triplique para el año 2050⁵⁴. En una sociedad que envejece como la española, la enfermedad de Alzheimer está suponiendo ya, y supondrá aún más en el futuro, un importante problema sociosanitario.

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se basa en los puntos considerados clave de su fisiopatología, todavía sólo en parte conocida (Tabla 3). Un evento clave en esta patología es la pérdida de neuronas colinérgicas, la cual ha promovido la prescripción de anticolinesterásicos tales como el donepezilo o la rivastigmina. Otro elemento relevante es el incremento de la actividad glutamatergica, que ha consolidado la indicación de bloqueadores del receptor de N-metil-D-aspartato como la memantina.

Ambos grupos terapéuticos son de uso corriente en la práctica clínica actual. Otros tres mecanismos fisiopatológicos pueden abrir nuevas dianas terapéuticas, esta vez por vía del uso de inmunoterapias. La acumulación de placas neuríticas (β -amiloide), de ovillos neurofibrilares (proteína τ) y la inflamación local promovida por la microglía, son potenciales objetivos terapéuticos que se están evaluando en los últimos años⁵⁵.

El β -amiloide se forma en dos pasos desde la proteína precursora de amiloide (APP en su acrónimo en inglés), por vía de los complejos enzimáticos de la β -secretasa y de la γ -secretasa. Se piensa que el depósito de β -amiloide tendría un importante papel en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer⁵⁶. Con esta hipótesis en mente, se han desarrollado, por un lado, terapias que puedan reducir la actividad de los complejos β -secretasa y γ -secretasa, con el objetivo de producir menos β -amiloide y, por otro, tratamientos inmunológicos que puedan aumentar la eliminación del β -amiloide patógeno ya formado.

Así, se han desarrollado dos estrategias, la inmunoterapia activa y la inmunoterapia pasiva. Uno de los primeros ensayos clínicos de inmunoterapia activa se realizó con AN1792, un péptido amiloide sintético (A β 42) que induce la producción de anticuerpos contra el β -amiloide⁵⁷. El ensayo clínico fase 2 fue detenido por la aparición de meningoencefalitis en el 6% de los sujetos del estudio. Además, en los que no desarrollaron meningoencefalitis, a pesar de una clara reducción de los depósitos de placas seniles, no se demostró un retraso en la evolución del deterioro cognitivo. En vista de estos resultados, se argumentó que los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada/grave, por lo que, quizás, el tratamiento con fármacos que promueven la eliminación de placas seniles deba ser indicado en fases más precoces de la patología. Con esta recomendación, se están evaluando otras moléculas que promueven una inmunidad activa para eliminar las placas amiloides. Entre ellas, el agente CAD106, seguro y bien tolerado, sin datos de meningoencefalitis y que se mantiene en estudio⁵⁸. En cuanto a la inmunoterapia pasiva, se han desarrollado varias moléculas que están siendo evaluadas. Bapineuzumab, cuya diana es el extremo N-terminal del β -amiloide, ha sido abandonado por su escasa eficacia y negativo perfil de seguridad en fase 3^{59,60}. Solanezumab, cuyo objetivo es el β -amiloide monomérico soluble, sí que ha presentado un adecuado perfil de seguridad y se está evaluando en pacientes con formas muy precoces de la enfermedad de Alzheimer. Ha demostrado un aumento de proteína β -amiloide-42 soluble en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes, efecto dosis-dependiente, lo que avalaría su mecanismo de acción de eliminación de los depósitos de β -amiloide. Sin embargo, no ha demostrado eficacia clínica en la enfermedad de Alzheimer leve⁶¹. Aducanumab también se encuentra en fase 3 de ensayos clínicos, siendo utilizado en la enfermedad de Alzheimer leve pero también en fase de deterioro cognitivo leve. Finalmente, gantenerumab, cuya función es interactuar con las fibrillas β -amiloides para reclutar microglía, activar la fagocitosis y degradar las placas neuríticas, está en fases precoces del desarrollo clínico, con un adecuado perfil de seguridad, y pendientes de resultados de eficacia en la enfermedad de Alzheimer leve y el deterioro cognitivo leve⁶².

De la misma forma que con las placas neuríticas, la presencia de ovillos neurofibrilares, formados por proteína τ hiperfosforilada, parece ser uno de los elementos clave responsables de la patogenia en la enfermedad

Tabla 3. Puntos fisiopatológicos clave de la enfermedad de Alzheimer y estrategias terapéuticas asociadas

		Puntos fisiopatológicos clave				
		Pérdida de neuronas colinérgicas	Aumento de la actividad del glutamato	Acumulación de placas neuríticas (depósito de β -amiloide)	Ovillos neurofibrilares (proteína τ agregada citotóxica)	Incremento de la neuroinflamación (activación de la microglía)
Estrategias terapéuticas	Inhibidores de la acetilcolinesterasa			Inhibidores de la β -secretasa	↑ estabilización de la proteína τ	
	Moduladores de la transmisión serotoninérgica		Bloqueadores N-metil-d-aspartato	Inhibidores de la γ -secretasa	Inhibidores de la agregación de proteína τ	↓ activación de la microglía INMUNOTERAPIA
	Moduladores de la transmisión histaminérgica			↑ aclaramiento de β -amiloide, INMUNOTERAPIA (activa y pasiva)	↑ aclaramiento de proteína τ INMUNOTERAPIA (activa y pasiva)	
	↑ respuesta a acetilcolina					

de Alzheimer. La proteína τ agregada es citotóxica, por lo que evitar su producción o favorecer su eliminación podría tener un efecto clínico sobre los pacientes. Tal y como se ha comentado para la proteína β -amiloide, existen moléculas que, por vía de la inmunoterapia activa, podrían favorecer la eliminación de la proteína τ patogénica. AADvac-1, una vacuna activa con una forma natural truncada de τ , se encuentra en fase 2 tras haber mostrado un buen perfil de seguridad. C2N8E12 es un anticuerpo humanizado anti- τ que está actualmente en fase 2 y se esperan resultados de seguridad y eficacia para 2020⁶³.

Además de las placas neuríticas (β -amiloide) y de los ovillos neurofibrilares (τ), la neuroinflamación es uno de los puntos clave de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Se ha evidenciado una clara astrogliosis, entre otros signos de inflamación, alrededor de las placas de amiloide y varios estudios sugieren una relación entre la activación de la microglía, la formación de placas neuríticas y la progresión clínica de la enfermedad. Por este motivo, una terapia dirigida a inhibir la activación de la microglía podría ser de utilidad. Sin embargo, resultados negativos con tramiprosato (falta de eficacia en fase 3), ibuprofeno y rflurbiprofeno han reducido las expectativas en este grupo terapéutico/mecanismo de acción. En ensayo clínico fase 2 permanece CHF 5074, un modulador de microglía, para pacientes con deterioro cognitivo leve⁶³.

Por último, cabe señalar que la inmunoglobulina humana intravenosa parece ser eficaz en el mantenimiento de la capacidad cognitiva de los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada en ensayos clínicos de fase 3⁶⁴.

Sistema nervioso periférico

– SGB: se trata de una poliradiculopatía sensitivo-motora aguda, desmielinizante, axonal o mixta, de origen inflamatorio. El cuadro típico es de parestesias, dolor y pérdida de fuerza, aunque existen diferentes variantes clínicas, como el síndrome de Miller Fisher, un cuadro de ataxia sensitiva con afectación del tronco encefálico y los nervios oculomotores. La incidencia es de 0,4 a 3,25 pacientes por 100.000 habitantes y año⁶⁵.

El tratamiento del SGB se realiza con plasmaféresis, cuya efectividad se confirma en la revisión de la Cochrane de 2012⁶⁶. Una alternativa es el uso de inmunoglobulina humana intravenosa 0,4 g/kg de peso/día durante 5 días. No se han realizado estudios controlados con placebo, pero una revisión de la Cochrane de 2014 confirma su eficacia, comparable a la de la plasmaféresis tras una evaluación sistemática de cinco ensayos clínicos⁶⁷. Además, dos ensayos clínicos confirman una similar eficacia pero menos efectos secundarios de las inmunoglobulinas con respecto a la plasmaféresis^{68,69}. Una completa revisión sobre el tema puede ser consultada en el trabajo de Wijdicks y Klein⁷⁰.

– Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP en su acrónimo en inglés): considerada la forma crónica (> 8 semanas de duración) de la variante desmielinizante del SGB, su tratamiento consiste también en el uso de plasmaféresis o inmunoglobulinas. Sin embargo, mientras que en el SGB los glucocorticoides se consideran ineficaces, sí que son útiles tanto en la fase aguda como en el tratamiento de mantenimiento de la CIDP⁷¹. Rituximab ha mostrado eficacia en estudios de pequeñas cohortes de pacientes con esta patología^{72,73}. Eculizumab podría ser una opción todavía no testada en la CIDP. Fingolimod⁷⁴ y alemtuzumab⁷⁵ podrían tener su papel en el tratamiento de la enfermedad, pendiente de confirmación en ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

– Neuropatía motora multifocal (NMM): trastorno autoinmune de escasa prevalencia (0,6-2 pacientes por cada 100.000 habitantes)⁷⁶. Produce una pérdida de fuerza lentamente progresiva, asimétrica y de predominio distal. Mediada por anticuerpos antigangliósidos, la NMM puede ser tratada con inmunoglobulina humana, tanto intravenosa como subcutánea, mejorando así los síntomas y evitando la progresión de los mismos. Cuatro ensayos clínicos⁷⁷⁻⁸⁰ han demostrado que el 78% de los pacientes tratados con inmunoglobulinas intravenosas mejoraron significativamente su capacidad motora, comparados con un 4% que lo hicieron con placebo. A pesar de que el metaanálisis de dichos estudios no mostró diferencias significativas en la mejora de la discapacidad⁸¹, la European Federation of Neurological Societies (EFNS) recomienda en su guía de tratamiento el uso de 2 g/kg de peso de inmunoglobulina humana intravenosa para el tratamiento de primera línea de la NMM,

dosis que se administra a lo largo de dos a cinco días. La guía también indica que la dosis de mantenimiento de inmunoglobulina humana intravenosa que debe ser administrada tras la mejora inicial con el primer ciclo será de 1 g/kg de peso cada dos a cuatro semanas o 2 g/kg cada uno o dos meses⁸². Cabe señalar que la formulación subcutánea de inmunoglobulina ha demostrado eficacia superponible a la intravenosa en el tratamiento de la NMM, tanto para la fase inicial⁸³, como para el mantenimiento⁸⁴. Para una extensa revisión a este respecto, se recomienda el trabajo de Kumar y cols.⁸⁵.

– Esclerosis lateral amiotrófica: es una enfermedad degenerativa de la motoneurona. Recientemente se han imputado mecanismos fisiopatológicos de sustrato inmunológico, abriéndose así una vía potencial para un tratamiento inmunoterápico. Una revisión sobre este tema⁸⁶ describe cómo se han utilizado tratamientos para la artritis reumatoide, anakinra (análogo recombinante del antagonista del receptor de la interleucina-1) con resultados negativos, mastinib (inhibidor de la tirosina-cinasa) cuyo ensayo fase 3 está en curso, y tocilizumab, también en fase de ensayo clínico, en este caso fase 2. También se ha recurrido a tratamientos para la EM tales como acetato de glatiramer (resultados negativos) o fingolimod (eficacia no demostrada). Los resultados de ineficacia obtenidos con inmunoglobulinas intravenosas, celecoxib, ozanezumab, NPO01 (taurina), talidomida, factor estimulador de crecimiento de granulocitos, ciclosporina o radiación linfocítica total no han evitado que se continúe la línea de investigación de las terapias inmunológicas en la esclerosis lateral amiotrófica. Otros agentes, como el ibudilast (inhibidor de TLR4 y fosfodiesterasas 3 y 4), el RNS60 o fármacos utilizados para evitar el rechazo en los trasplantes (basiliximab + micofenolato mofetilo + tacrolimus + glucocorticoides) están actualmente en estudio.

– Miastenia gravis: se trata de una enfermedad mediada por anticuerpos (antirreceptor de acetilcolina [AChR] o anticinasa musculoespecífica [MuSK]) que impide la adecuada transmisión en la placa motora. Su síntoma característico es la fatigabilidad muscular. El tratamiento inicial, aparte de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, se basa en el empleo de prednisona oral, inmunoglobulinas intravenosas y/o plasmaféresis para las recaídas de la enfermedad. Para evitar el uso continuado de glucocorticoides en pacientes con enfermedades generalizadas se utilizan azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclosporina A, metotrexato, tacrolimus o ciclofosfamida. Para una completa revisión sobre el empleo de estos medicamentos en la miastenia gravis, se recomienda el trabajo de Lee y Jander⁸⁷. Otra opción terapéutica es el rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, el cual se recomienda en pacientes con formas moderadas-graves de la enfermedad que son refractarios a otros tratamientos, y en aquellos que son anti-MuSK positivos^{88,89}. Un metaanálisis que evalúa 15 estudios clínicos no controlados con un total de 168 pacientes incluidos, con diferentes pautas de tratamiento con rituximab, parece mostrar su eficacia en el tratamiento de la miastenia gravis AchR positiva, MuSK positiva y AchR/MuSK doble negativa⁹⁰. Más recientemente, eculizumab ha demostrado eficacia en un ensayo de fase 2⁹¹ y en otro de fase 3⁹², motivo por el cual se podría plantear inicialmente como opción terapéutica en pacientes graves y refractarios a otras estrategias terapéuticas⁹³.

– Miopatías autoinmunes: la prevalencia de la polimiositis y de la dermatomiositis, las dos miopatías autoinmunes más frecuentes, es de 21,5/100.000 habitantes⁹⁴. El tratamiento de ambas y de la miopatía necrotizante inmunomediada es, en primera línea, con corticosteroides⁹⁵⁻⁹⁷. En los pacientes con clínica grave (disfagia o incapacidad para caminar) se utiliza metilprednisolona intravenosa 1 g/día/3 días, seguida de prednisona oral en pauta descendente desde una dosis de 60 mg/día de prednisona. En casos moderados se puede empezar con la pauta oral sin la dosis de carga intravenosa previa. En presentaciones clínicas más leves se puede comenzar con dosis más bajas de prednisona. Una vez que la fuerza muscular se normaliza, se comienza la reducción progresiva de dosis. En pacientes con enfermedad grave, en aquellos con respuesta incompleta a corticoides tras dos meses en tratamiento y en aquellos en los que no se puede reducir la dosis de éstos por debajo de 10 mg/día, se recomienda el uso de azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetilo. Si existe fracaso o intolerancia de estos medicamentos de segunda línea, se podría recurrir a rituximab, ciclosporina, ciclofosfamida o bloqueadores de TNF α ⁹⁸. La inmunoglo-

bulina humana intravenosa es eficaz en el tratamiento de la dermatomiositis⁹⁹ y probablemente también en la polimiositis. Se puede usar en segunda línea en pacientes con clínica grave, dado que su efecto es más rápido que los medicamentos de dicha línea terapéutica. La dosis es la habitual de 2 g/kg de peso, distribuida en tres a cinco días. La miositis por cuerpos de inclusión no responde a la inmunoterapia.

Discusión

En la actualidad, los tratamientos inmunológicos nos permiten tratar numerosas patologías neurológicas de forma más precisa e individualizada. Productos diseñados con dianas terapéuticas cada vez más específicas y evaluados mediante ensayos clínicos con alto nivel de evidencia están apareciendo con mayor frecuencia en la práctica clínica. Además, el espectro de enfermedades potencialmente tratables mediante inmunoterapia

es cada vez mayor y comienza a incluir patologías neurológicas de alta prevalencia como la migraña y, posiblemente, la enfermedad de Alzheimer. El alto impacto sociosanitario que dichas terapias pueden traer aparejado obligará a compromisos y consensos por parte de todos los actores implicados en su adecuada utilización.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ricardo C. Ginestal ha recibido financiación para formación médica, realización de ponencias y realización de investigación básica de las siguientes compañías farmacéuticas: Roche, Merck, Sanofi-Genzyme, Novartis, Almirall, TEVA, Biogen-Idec.

Bibliografía

- Otero-Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, *et al.* Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler.* 2013;19(2):245-8.
- Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, *et al.* Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9997):974-81.
- Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, *et al.* Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134583.
- Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(12):381-96.
- Linker RA, Haghighi A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latests developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(4):198-207.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* Sep 18;(9):CD011381.
- Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xia Y, Meng L, *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* Nov 27;(11):CD010968.
- Chaundry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):859-73.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, *et al.* Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-73.
- Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and other CD20⁺B-cell-depleting therapies in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):835-41.
- Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):874-87.
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, *et al.* A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999;46(6):878-86.
- Elsone L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler.* 2014;20(4):501-4.
- Flanagan EP. Autoimmune myelopathies. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:327-51.
- Kitley J, Elsone L, George J, Waters P, Woodhall M, Vicent A, *et al.* Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(8):918-21.
- Flanagan EP, Weinshenker BG. Neuromyelitis spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(9):483.
- Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010;67(8):1016-7.
- Jacob A, Hutchinson M, Elsone L, Kelly S, Ali R, Sauls I, *et al.* Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology.* 2012;79(10):1065-6.
- Min JH, Kin BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2012;18(1):113-5.
- Kieseier BC, Stuve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, *et al.* Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):390-3.
- Ayzenberg I, Kleiter I, Schröder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, *et al.* Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):394-7.
- Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2013;23(4):827-31.
- Harmel J, Rigelstein M, Ingwersen J, Mathys C, Goebels N, Hartung HP, *et al.* Interferon-β-related tumefactive brain lesion in a Caucasian patient with neuromyelitis optica and clinical stabilization with tocilizumab. *BMC Neurol.* 2014;14:247.
- Komai T, Shoda H, Yamaguchi K, Sakurai K, Shibuya M, Kubo K, *et al.* Neuromyelitis optica spectrum disorder complicated with Sjögren syndrome successfully treated with tocilizumab: a case report. *Mod Rheumatol.* 2016;26(2):294-6.
- Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, *et al.* Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2015;72(7):756-63.
- Pitcock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti GF, *et al.* Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol.* 2013;12(6):554-62.
- Lin J, Xue B, Li X, Xia J. Monoclonal antibody therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder: current and future. *Int J Neurosci.* 2017;127(8):735-44.
- Steiner TJ, Stovner U, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabling. *J Headache Pain.* 2013;14:1.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology.* 2012;78(17):1337-45.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, *et al.*; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the preempt 1 trial. *Cephalalgia.* 2010;30(7):793-803.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, *et al.*; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the preempt 2 trial. *Cephalalgia.* 2010;30(7):804-4.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, *et al.*; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the preempt clinical program. *Headache.* 2010;50(6):921-36.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol.* 1993;33(1):48-56.
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia.* 2002;22(1):54-61.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, *et al.* Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1100-7.

36. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):885-92.
37. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, *et al.* Safety, tolerability and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1081-90.
38. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, *et al.* Safety, tolerability and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1091-100.
39. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, *et al.* Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):382-90.
40. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, *et al.* Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):425-34.
41. Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltrán E, *et al.* Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *J Headache Pain.* 2017;18(1):96.
42. McKeon A, Vincent A. Autoimmune movement disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:301-15.
43. Mohammad SS, Dale RC. Principles and approaches to the treatment of immune-mediated movement disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(2):292-300.
44. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(8):901-5.
45. Oertel W, Schultz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: a guide for neuroscientists. *J Neurochem.* 2016;139(Suppl 1):325-37.
46. Brundin P, Dave KD, Kordower JH. Therapeutic approaches to target α -synuclein pathology. *Exp Neurol.* 2017;298(Pt B):225-35.
47. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404.
48. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):63-74.
49. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(5):431-40.
50. Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, Singhal NS, Geschwind MD. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):896-900.
51. Flanagan EP, Drubach DA, Boeve BF. Autoimmune dementia and encephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:247-67.
52. Pittock SJ, Palace J. Paraneoplastic and idiopathic autoimmune neurologic disorders: approach to diagnosis and treatment. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:165-83.
53. Pohl D, Alper G, van Haren K, Konberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016;87(9 Suppl 2):S38-45.
54. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology.* 2013;80(19):1778-83.
55. Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):47.
56. Graham WV, Bonito-Oliva A, Sakmar TP. Update on Alzheimer's disease therapy and prevention strategies. *Annu Rev Med.* 2017;68:413-30.
57. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, *et al.* Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology.* 2005;64(9):1553-62.
58. Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME, Vostiar I, Vitaliti A, Sovago J, *et al.* Long-term treatment with active $A\beta$ immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2015;7(1):23.
59. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk WV, Raskind M, *et al.* Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014;370(4):322-33.
60. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, *et al.* Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimer's Res Ther.* 2016;8(1):18.
61. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, *et al.* Trial of Solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2018;378(4):321-30.
62. Mo JJ, Li JY, Yang Z, Liu Z, Feng JS. Efficacy and safety of anti-amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(12):931-42.
63. Bittar A, Sengupta U, Kaye R. Prospects for strain-specific immunotherapy in Alzheimer's disease and tauopathies. *NPJ Vaccines.* 2018;3:9.
64. Relkin NR, Thomas RG, Rissman RA, Brewer JB, Rafii MS, van Dyck CH, *et al.* A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease. *Neurology.* 2017;88(18):1768-75.
65. Wilson HJ, Goodfellow JA. GBS100: celebrating a century of progress in Guillain-Barré syndrome. La Jolla, CA: Peripheral Nerve Society; 2016.
66. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD001798.
67. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD002063.
68. Van der Meché FG, Schmidt PI, Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1123-9.
69. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997;349(9047):225-30.
70. Wijidicks EFM, Klein CJ. Guillain-Barré syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):467-79.
71. Hu MY, Stathopoulos P, O'Connor KC, Pittock SJ, Nowak RJ. Current and future immunotherapy targets in autoimmune neurology. *Handb Clin Neurol.* 2016;132:511-36.
72. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, Fazio R, Paolasso I, Comi C, *et al.* Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):306-8.
73. D'Amico A, Catteruccia M, De Benedetti F, Vivarelli M, Colucci M, Cascioli S, *et al.* Rituximab in childhood onset idiopathic refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Pediatr Neurol.* 2012;16(3):301-3.
74. Zhang Z, Zhang ZY, Fauser U, Schluesener HJ. FTY720 ameliorates experimental autoimmune neuritis by inhibition of lymphocyte and monocyte infiltration into peripheral nerves. *Exp Neurol.* 2008;210(2):681-90.
75. Marsh EA, Hirst CL, Llewelyn JG, Cossburn MD, Reilly MM, Krishnan A, *et al.* Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2010;257(6):913-9.
76. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol.* 2001;115(1-2):4-18.
77. Azulay JP, Bin O, Puget J, Boucraut J, Billé-Turc F, Carles G, *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1994;44(3 Pt 1):429-32.
78. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, *et al.* Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double-blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(3):248-52.
79. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2000;55(9):1256-62.
80. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain.* 2001;124(Pt 1):145-53.
81. Van Shaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin treatment for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* April 18 (2):CD004429.
82. Joint task force of the EFNS and the PNS. EFNS/PNS guidelines on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(4):295-301.
83. Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol.* 2009;16(5):631-8.
84. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 2010;75(15):1377-80.
85. Kumar A, Patwa HS, Nowak RJ. Immunoglobulin therapy in the treatment of multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci.* 2017; 375:190-7.
86. Khalid SI, Ample L, Kely R, Latha SS, Dardis C. Immune modulation in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a review of clinical trials. *Front Neurol.* 2017;8:486.
87. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(3):287-99.

88. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, *et al.* Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012;78(3):189-93.
89. Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, Rosen JB, O'Connor KC, Goldstein JM, *et al.* Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1407-9.
90. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015;262(5):1115-9.
91. Howard JF, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2013;48(1):76-84.
92. Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, *et al.* Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):976-86.
93. Dhillon S. Eculizumab: a review in generalized myasthenia gravis. *Drugs*. 2018;78(3):367-76.
94. Bernatsky S, Josep L, Pineau CA, Bélisle P, Boivin JF, Banerjee D, *et al.* Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1192-6.
95. Amato AA, Russell JA. Inflammatory myopathies. In: *Neuromuscular disorders*. New York: McGraw Hill; 2008; p. 681.
96. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1060-8.
97. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. Aug 15;(8):CD003643.
98. Mammen A. Autoimmune muscle disease. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:467-84.
99. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, *et al.* A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment of dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000.

How to cite this article:

· Ginestal-López RC. Immunotherapy for neurological diseases,
· present and future. Farm Hosp. 2018;42(6):251-260.



REVIEW

Bilingual edition english/spanish

Immunotherapy for neurological diseases, present and future

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro

Ricardo Constantino Ginestal-López

Neurology Department, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz UTE, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Ricardo C. Ginestal López
Servicio de Neurología, Hospital Universitario
Fundación Jiménez Díaz UTE.
Avenida de los Reyes Católicos 2, Madrid,
28040. Spain.

Email:
rcginestal@yahoo.es

· Recibido el 5 de abril de 2018;
· aceptado el 30 de julio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11031

Abstract

Objective: The objective of this work is to summarize the immunological treatment of neurological diseases, describing the present situation and the challenges and opportunities the future will present.

Method: After topographically classifying the autoimmune neurological pathologies, a bibliographic analysis is made to present the most relevant ones regarding the available immunotherapeutic options. Likewise, new neurological entities that will be future candidates for immunotherapy are discussed.

Results: There is a large number of neurological diseases with an autoimmune basis, even though their pathophysiology is, sometimes, only partially understood. Only a few randomized controlled clinical trials support the evidence of the immunotherapies with which we treat some of these diseases. This situation is rapidly changing among entities like multiple sclerosis where level 1 of evidence clinical studies are today's standard. Alzheimer's disease and migraine are two of the most prevalent conditions that are being incorporated to the group of diseases candidates for immunotherapy.

Conclusions: Taking into account the rapidly growing number of immunological therapies and of neurological diseases potentially receiving them, an adequate evaluation of the impact these treatments will have on social and healthcare system grounds is necessary to reach compromises and consensus among all the professionals involved in the management of these pathologies.

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es resumir el tratamiento inmunológico de las enfermedades neurológicas, describiendo la situación actual y los retos y oportunidades que se presentan en un futuro próximo.

Método: Se realiza un análisis bibliográfico para, tras clasificar topográficamente las patologías neurológicas autoinmunes, presentar las más relevantes según las opciones inmunoterapéuticas disponibles. Asimismo, se exponen otras enfermedades neurológicas que serán nuevas candidatas a terapia inmunológica en el futuro.

Resultados: Existen múltiples patologías neurológicas con base autoinmune, aunque su fisiopatología, a veces, solo sea parcialmente conocida. Sin embargo, pocos son los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que soportan la evidencia de los tratamientos inmunológicos con los que las tratamos. Esta situación está cambiando rápidamente en enfermedades como la esclerosis múltiple, donde ensayos clínicos con un nivel de evidencia grado 1 son la norma. La enfermedad de Alzheimer y la migraña son algunas de las más prevalentes que se están incorporando al grupo de candidatas a inmunoterapia.

Conclusiones: Con un número rápidamente creciente de terapias inmunológicas y de enfermedades neurológicas potencialmente tratables por esta vía, será necesaria una adecuada evaluación del impacto socio-sanitario que van a conllevar para llegar a compromisos y consensos por parte de todos los actores implicados en su manejo.

KEYWORDS

Immunotherapy; Neurologic disorders; Autoimmune diseases; Multiple sclerosis; Neuromyelitis optica; Alzheimer disease; Migraine; Movement disorders.

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia; Patologías neurológicas; Enfermedades autoinmunes; Esclerosis múltiple; Neuromielitis óptica; Enfermedad de Alzheimer; Migraña; Trastornos del movimiento.



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

During the past decades there has been a significant increase in our knowledge about the physiopathology of neurological conditions. Within these, diseases with immunological origin are responsible for major morbidity and even mortality, affecting the central nervous system (CNS) (multiple sclerosis [MS], neuromyelitis optica [NMO], limbic encephalitis...) and/or the peripheral system (Guillain-Barré syndrome [GBS], myasthenia gravis...) (Table 1). Overall, all these nosological conditions cause a major impact on patients and those around them but, given that some of them have a high prevalence, there can also be an impact for the public health system.

The constant study of new treatment targets has allowed a more efficient treatment of neurological diseases with immunological origin, with medications more specific for each condition, such as the case of MS, but it has also led to widening the range of diseases that can be potentially treated in this way. Thus, a deeper knowledge of the physiopathological mechanisms of conditions so prevalent as Alzheimer's disease or migraine, so far not included in the group of "immune-mediated diseases", has shown the role of immunomodulation treatments for their management, not only as hypotheses for the future but also as a short-term reality.

This article is intended as a brief review of the current situation of immunotherapy in neurological conditions, and to present some of the new therapeutic targets that will be offered to us in the near future.

Multiple sclerosis

MS is an inflammatory and demyelinating condition of the CNS. Its prevalence in Spain is of 91.2/100,000¹, and there has been a confirmed increase in its prevalence during the past decades. It presents two evolution forms. The relapsing remitting form (RRMS) consists in the presence of relapses of focal and acute CNS inflammation which cause new symptoms, with or without irreversible accumulated sequelae (and without any clinical worsening when there are no relapses). The progressive form is defined by a worsening in the clinical status of the patient when there are no relapses. The treatment of the disease, besides symptomatic treatment and physiotherapy, is divided into the management of relapses and the use of "disease modifying drugs".

Relapses are treated with glucocorticoids at high doses in short courses, typically 1 daily gram of intravenous methylprednisolone during 3 to 5 days. A multicenter, randomized, double-blind controlled clinical trial confirmed the non-inferiority of oral methylprednisolone 1,000 mg/day/3 days

compared with intravenous methylprednisolone 1,000 mg/day/3 days²; therefore, oral treatment could be an alternative option to intravenous administration. In cases resistant to corticoid therapy, a plasmapheresis course will be effective in 72% of cases³.

Disease-modifying treatment is intended to improve the functional prognosis of patients at medium and long term. Until the launch of immunomodulatory treatments specific for MS management, treatment consisted in immunosuppressants used for other conditions. In fact, azathioprine and mitoxantrone have the approved indication for their use in this disease. When interferon-beta 1b appeared in the 90's decade, there was a revolution in MS treatment. Currently we have 17 different products for treatment of relapsing remitting MS, three for the treatment of secondary progressive forms, and one recently approved for the treatment of the primary progressive disease. All these have demonstrated their efficacy in randomized and controlled clinical trials, and this has led to the approval of the specific indication in their product specifications. Figure 1 shows the molecules used for treatment of MS, according to their order of launch. It is worth highlighting the increasing frequency with which new molecules for this indication are being approved by regulatory agencies.

Both interferons- β and glatiramer acetate are being used for the past two decades with moderate efficacy and a verified safety profile, making them adequate as first line treatment. There is only correct acceptance by patients, because the way of administration is subcutaneous or intramuscular. For this reason, there has been a search for formulations with lower frequency of administration, such as pegylated interferon- β or glatiramer acetate 40 mg. Widely used, this type of medications is not always effective or well tolerated in all patients; therefore, research has focused on finding medications which are more potent and ways of administration which are more convenient for patients.

Teriflunomide and dimethyl fumarate, which are oral medications, currently allow treating MS patients without using parenteral administration. Teriflunomide⁴ acts by a reversible inhibition of the dihydroorotate dehydrogenase enzyme, highly expressed in activated lymphocytes, causing a reduction in the proliferation of activated lymphocytes T and B. Teriflunomide has demonstrated efficacy in RRMS treatment both in controlled and randomized clinical trials vs. placebo and in the clinical trial vs. interferon β 1a 44 μ g three times per week. Its safety profile is favorable but there is potential liver toxicity, which requires strict monitoring. It cannot be used in pregnant women until two years after discontinuation, because there is high teratogenic risk; there is a procedure for fast elimination which allows to reduce the product concentration below the risk considered minimal for the fetus (<0.02 μ g/mL). Dimethyl fumarate⁵, with a mechanism of action still not completely understood, has demonstrated its efficacy in two clinical trials. Its gastrointestinal tolerability can be troublesome, unlike its other characteristic side effect: flushing. Some cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been published in association with this drug, which forces to conduct a periodical monitoring of the total lymphocyte count; it is recommended to interrupt the use of dimethyl fumarate if this count goes below 500/ μ L persistently during 6 continuous months. In terms of finding more effective drugs, medications such as alemtuzumab, fingolimod and natalizumab are those associated with higher efficacy for preventing relapses; natalizumab seems to be associated to a higher extent with a lower progression of disability⁶. Natalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody which binds with integrin alpha-4 beta-1 and blocks the interaction with the vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), thus preventing the migration to the CNS of mononuclear leukocytes through the endothelium of the blood-brain barrier. Its use has been associated with the development of PML in patients with positive test results for anti-JC virus antibodies, and this risk will be higher with a longer time of treatment, and also if the patient was treated with immunosuppressants before natalizumab. This fact is a major limitation for the use of this medication. Alemtuzumab has been evaluated in three clinical trials vs. an active comparator: interferon β 1a 44 μ g three times per week. A Cochrane evaluation reached the conclusion that alemtuzumab reduces the percentage of patients who suffer relapses, disability progression and development of new lesions, as seen in magnetic resonance imaging throughout 24 to 36 months, compared with interferon β 1. Alemtuzumab has not been associated with PML development; but there have been potentially severe reactions to the intravenous infusion, infec-

Table 1. Preferential location of the autoimmune neurological damage and associated conditions.

Location	Condition
The whole central nervous system	Acute disseminated encephalomyelitis Multiple sclerosis
Cerebral cortex	Limbic encephalitis Autoimmune epilepsy Autoimmune dementia
Midbrain (Diencephalon)	Hypothalamic dysfunction
Basal ganglia	Chorea/Dystonia/Dyskinesia
Cerebellum	Cerebellar ataxia
Brain stem	Brain stem encephalitis Stiff-person syndrome
Cranial nerves	Isolated or multiple neuropathies
Spinal cord	Myelopathy and myoclonus
Peripheral nerves and nodes	Sensory neuronopathy and motor and sensory neuropathy
Motor plaque	Myasthenia gravis Eaton-Lambert syndrome
Muscle	Polymyositis/Dermatomyositis/Necrotizing Myopathy/Inclusion-body myositis
Autonomic nervous system	Dysautonomia and bowel movement alterations

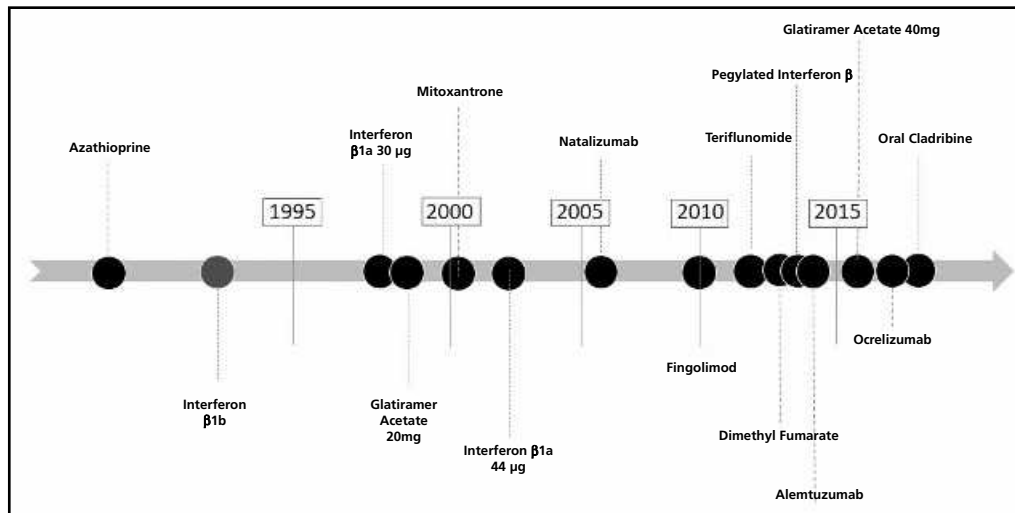


Figure 1. Molecules approved for Multiple Sclerosis treatment in chronological order of availability for clinical practice.

tions, and autoimmune events which require strict monitoring. Fingolimod is a sphingosine-1-phosphate receptor modulator with oral administration, which has demonstrated its efficacy and safety for RRMS treatment in three Phase III clinical trials. It is more effective than weekly interferon β 30 μ g in the reduction of relapse parameters and magnetic resonance imaging. Given that fingolimod also interacts with different subtypes of sphingosine-1-phosphate receptors (S1PR1, S1PR2, S1PR3, S1PR4, S1PR5), there is a risk of bradycardia and QT-interval prolongation, which requires patient monitoring during the first dose. An increase in blood pressure has been described, as well as macular edema, liver toxicity and some cases of PML, which require a careful monitoring of patients⁸. With the aim to improve the safety profile of sphingosine-1-phosphate receptor modulators, there are various molecules under research with higher selectivity for the S1PR1 receptor, which is the cause of the effect on lymphocytes, and has no effects on other organs or systems. The agents currently under development are: siponimod, ponesimod, ozanimod, ceralifimod, GSK2018682 and MT-1303. Siponimod stands out among these, because it has demonstrated, in a Phase III clinical trial on the secondary progressive form of MS vs. placebo, its ability to reduce the confirmed progression disability at 3 and 6 months by 21% and 26%, respectively⁹. These results could lead siponimod to become, alongside interferon β 1a 44 μ g, interferon β 1b and mitoxantrone, the fourth medication with specific indication for the treatment of secondary progressive MS.

In this overview of the near future of MS treatment, we cannot leave out two medications recently approved by the European Medicines Agency: ocrelizumab and oral cladribine. Ocrelizumab is a humanized anti-CD20 monoclonal antibody that has demonstrated high efficacy in RRMS treatment, based in two randomized and controlled clinical trials. It has also confirmed, and this is a milestone in MS treatment, its ability to delay the accumulated disability in patients with primary progressive MS¹⁰. Thus, it has the indication for RRMS but also for the treatment of those adult patients with early primary progressive MS who present inflammatory activity in imaging tests. Other anti-CD20 antibodies have already been used off-label for RRMS treatment (rituximab), or are currently in the stage of clinical development (ofatumumab). Oral cladribine¹¹ causes gradual lymphocyte depletion over the weeks, not associated with cell lysis, with higher impact on B cells than on T cells, and with reconstitution of the count of said cell lines throughout the months. In this way, when administered in two bimonthly cycles separated by one year, it acts as an inductor drug, not causing the prolonged immunosuppression of other previously mentioned medications which require uninterrupted treatment. The efficacy of cladribine has been demonstrated in two randomized and controlled Phase III clinical trials. Its main side effect is lymphopenia, associated with its mechanism of action; but it does not seem to be associated with an increase in neoplasia or infections vs. the control, except for the case of herpes zoster infections. Cla-

drine is indicated for adult patients with recurrent MS with high clinical or radiological activity.

The way of administration, potential effects, and recommended monitoring for the medications mentioned in this review appear summarized in table 2.

Neuromyelitis optica

NMO is an inflammatory demyelinating condition, anti-aquaporin 4 antibody-mediated (NMO-IgG). It affects specifically the spinal cord and the optic nerves. Its prevalence in Spain is of 1.5/100,000 inhabitants, and therefore less frequent than MS, but potentially more severe in the majority of cases.

Treatment of inflammatory relapses is conducted with 1 gram of intravenous methylprednisolone per day during 3 to 5 days, though its evidence comes from studies with MS or optic neuritis patients. Those patients who show no improvement with the previous regimen are treated with plasmapheresis¹² or intravenous human immunoglobulin¹³.

Regarding maintenance treatment, intended to prevent new relapses and accumulated disability, treatment will be typically initiated with azathioprine or mycophenolate mofetil, while the patient receives treatment with IV methylprednisolone, due to the time that these medications will take to start acting. Another first line option is rituximab¹⁴. Methotrexate would be reserved for those patients who don't tolerate the previous treatments, or those for whom these are not effective¹⁵. Other potential treatments, but more dubious in terms of efficacy or toxicity, are tacrolimus, cyclosporine, mitoxantrone, and cyclophosphamide¹⁶. It is worth pointing out here that some disease-modifying drugs for MS, such as interferon β ¹⁷, natalizumab¹⁸, and fingolimod¹⁹, will lead to a worsening in the evolution of NMO; therefore, it is essential to conduct an adequate differential diagnosis between both nosological entities.

In terms of new treatment options, various monoclonal antibodies are being evaluated for their use in NMO. Tocilizumab is a recombinant humanized anti-IL-6, which causes deletion of plasmablasts (which are CD20, and therefore are not affected by rituximab); it has shown efficacy in some isolated cases²⁰⁻²⁴ and in a Phase IV study²⁵. On the other hand, eculizumab inhibits the complement pathway, preventing the cleavage of C5 into C5a and C5b, and therefore preventing the formation of membrane attack complex (C5b-C9). This molecule has shown potential for NMO treatment in a pilot open study with 14 patients²⁶.

Other potentially valid treatment options, still pending adequate assessment, would be: aquaporin 4 antibody (a humanized NMO-IgG monoclonal antibody with high affinity which might prevent pathogenic aquaporin-4 from binding to the Fc fragment), alemtuzumab (anti-CD52 previously

Table 2. Immunomodulatory treatments: way of administration, potential risks, and recommended monitoring.

Treatment	Way of administration	Potential risks	Monitoring
Glucocorticoids	IV in the acute stage Oral for maintenance	Hyperglycemia, hypertension, sleep and behaviour alterations, adrenal suppression, osteoporosis, osteonecrosis, myopathy, glaucoma, cataracts, GI alterations	Blood pressure, glycemic profile, ophthalmological evaluation, bone densitometry
Immunoglobulins	IV SC	Hypersensitivity alterations, thromboembolic events, renal failure, aseptic meningitis, hemolytic anemia, neutropenia	Vital signs during infusion, BUN and creatinine
Plasmapheresis	IV	Central line, hypocalcemia, arterial hypotension, arrhythmia, coagulopathy	Blood test, electrolytes, immunoglobulin levels, coagulation
Azathioprine	Oral	Liver toxicity, cytopenias, GI toxicity, alopecia, photosensitivity, risk of lymphoma	Blood test, liver profile, 5-thiopurine methyltransferase testing before treatment
Cyclophosphamide	IV, oral	Nausea/vomiting, alopecia, mucositis, cystitis, teratogenicity, egg/spermatozoid preservation due to lack of fertility	Blood test, renal function, urinetest
Methotrexate	Oral	Nausea, diarrhea, mucositis, cytopenias, liver toxicity, pneumonitis, photosensitivity, teratogenicity	Blood test, liver profile, chest X-ray before treatment
Mitoxantrone	IV	Injection-site necrosis, arrhythmias, cardiopathy, cytopenias, liver toxicity, egg/spermatozoid preservation due to lack of fertility, leukemia	Not exceeding the maximum dose of 140 mg/m ² , blood test, liver profile, ECG, echocardiogram
Mycophenolate mofetil	Oral	Nausea, diarrhea, abdominal pain, liver toxicity, cytopenias, hypertension, nephrotoxicity, coughing, dyspnea, headache, tremor, lymphoma and other neoplasia, teratogenicity	Blood test, liver profile, renal function
Tacrolimus	Oral	Headache, nephrotoxicity, hypertension, tremor, diarrhea, nausea/vomiting, insomnia, anorexia, distal paresthesias	Blood pressure, renal function
Interferon-β	SC, IM	Flu-like syndrome, injection-site reactions, uremic hemolytic syndrome, dysthyroidism, liver toxicity, depression	Blood test, renal function, liver profile, thyroid function
Glatiramer acetate	SC	Injection-site reactions, lipoatrophy, post-injection idiosyncratic reaction, lymphadenopathy	Not required
Fingolimod	Oral	PML, bradycardia at first dose, hypertension, lymphopenia, liver toxicity	Previous encephalic MRI, cardiac monitoring at first dose, blood test, liver profile, blood pressure
Teriflunomide	Oral	Liver toxicity, cytopenias, hypertension, lack of GI tolerability, alopecia, peripheral neuropathy, teratogenic	Blood pressure, blood test, liver profile
Dimethyl fumarate	Oral	Lack of GI tolerability, flushing, PML, cytopenia, liver toxicity	Previous encephalic MRI, blood test, liver profile
Natalizumab	IV	PML, hypersensitivity alterations at infusion	Previous encephalic MRI, and periodical follow-up MRI, blood test, liver profile, anti-JCV testing every 6 months in seronegative patients
Alemtuzumab	IV	Hypersensitivity alterations at infusion, thrombopenia, dysthyroidism, glomerulonephritis	Blood test, liver profile, renal function, urine test, vital signs during infusion
Rituximab	IV	Hypersensitivity alterations, hypogammaglobulemia, PML, infusion reactions, edema, fever, headache	Vital signs during infusion, blood test, CD19/CD20 count, IgG/IgM levels
Ocrelizumab	IV	Hypersensitivity alterations at infusion, infections, neutropenia, reduction in IgM and IgG, coughing, ENT mucosity, cancer (breast)	Blood test, liver profile
Cladribine	Oral	Cytopenias (lymphopenia), liver toxicity, infections (herpes zoster)	Blood test, liver profile, watching for neoplasia
Tocilizumab	IV	Hypersensitivity alterations, GI perforation, liver toxicity, neutropenia, thrombopenia, TB reactivation	Blood test, liver profile
Eculizumab	IV	Hypersensitivity alterations, hypertension, anemia, meningococcal infection	Blood test, liver and renal profile
Infliximab	IV	Hypersensitivity alterations, liver toxicity, demyelination, Neuritis optica, TB reactivation	Vital signs during infusion, blood test, liver profile

ABUN: Blood urea nitrogen test; MRI: Magnetic resonance imaging; GI: Gastrointestinal; TB: Tuberculosis; PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy; ENT: Ear, nose and throat; ECG: Electrocardiogram; IgG: Immunoglobulin G; IgM: Immunoglobulin M; Anti-JCV: JC virus antibody test.

described in the treatment for MS), and infliximab (chimeric monoclonal antibody anti-TNF α)²⁷.

Migraine

Migraine is a highly prevalent neurological disease; 14.7% of the world population suffers it. It is the third human condition more frequent after tooth cavities and tension headache²⁸. Its treatment is based on stopping the acute pain attack (with non-steroid anti-inflammatories and triptans, mainly); but also on medications to prevent new episodes, in those patients where the frequency and intensity of pain will justify their use. Currently, anti-hypertension drugs are used (betablockers), as well as antidepressants (tricyclics) and antiepileptic agents (topiramate, valproic acid), among others²⁹. In some cases, botulinum toxin has also been used³⁰⁻³².

In the past decade, blocking the calcitonin gene-related peptide (CGRP) has also been put forward as a new treatment target for preventing migraine episodes. This is due to the finding that CGRP levels increased during migraine episodes, and were reduced after using triptans³³. Moreover, the intravenous administration of CGRP caused migraine episodes in migraine patients³⁴. Two types of drugs have been designed in order to modify this CGRP design: on one hand, the CGRP-receptor antagonists, the "gepant" class, and on the other hand, monoclonal antibodies targeted to CGRP or its receptor. All these have demonstrated efficacy in controlled and randomized clinical trials, with efficacy at least equal than that of current preventive treatments. Figure 2 summarizes the efficacy in clinical trials of monoclonal antibodies as prophylaxis for episodic and chronic migraine³⁵⁻⁴⁰.

In terms of safety, liver toxicity problems have been observed with some gepants; this does not seem to happen with monoclonal antibodies⁴¹. Regarding the latter, in the absence of long-term data, some doubts can arise in terms of the cardiovascular system (hypertension, ischemic events), pituitary function, the GI system (constipation/diarrhea, ulcers, irritable bowel), and skin (erythema, inflammation, interference with wound healing)⁴¹. The potential presence of neutralizing antibodies which limit the effect of monoclonal antibodies over time, and the cost of treatment, can also be factors to take into account regarding their use in a disease with an extraordinary prevalence.

Movement disorders

Movement disorders caused by an autoimmune physiopathology can appear isolatedly or within a wider encephalopathic process including epileptic manifestations and/or cognitive deterioration. Traditionally, movement disorders have been classified into "hyperkinetic" (myoclonus, chorea, tics, pseudoathetosis, dystonia and other phenomena), and "hypokinetic" (Parkinsonism, stiff-person syndrome, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus). These are conditions with low prevalence (e.g. stiff-person: 1/1,250,000). In their treatment, besides determining if there is a causal neoplasia and eliminating it, treatment consists in the use of intravenous methylprednisolone, intravenous human immunoglobulin, or plasmapheresis in the acute stage, and azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy^{42,43}.

In this section, it is worth referring briefly to potential treatment targets in idiopathic Parkinson's disease, a condition with a major prevalence (1-2/1,000)⁴⁴. Physiopathological knowledge leads to consider that α -synuclein is a key molecule in neuronal death in Parkinson's disease, by aggregating in toxic forms, spreading into the extracellular space and "contaminating" the adjacent neurons, thus perpetuating the pathogenic process. Thus, active or passive immunotherapy strategies intended to reduce the level of α -synuclein toxic extracellular aggregation could reduce or prevent the disease progression^{45,46}.

Autoimmune epilepsy

Alongside epilepsy conditions associated with systemic autoimmune disorders, such as systemic lupus erythematosus, Hashimoto encephalopathy, sarcoidosis or celiac disease, there are antibody-mediated disorders which cause epileptic episodes as one of their main clinical manifestations. Said antibodies can be classified into those that bind intracellular antigens and those that bind to neuronal surface proteins. The first class includes the Hu, Ma2, CRMP5 and amphiphysin antibodies. Those conditions derived of intracellular antigens will present a worse response to immunotherapy⁴⁷. Overall, immune treatment consists in a first line with intravenous methylprednisolone 500-1,000 mg/day/5 days, while intravenous immunoglobulin or plasmapheresis are reserved for steroid-resistant patients⁴⁸. Second line

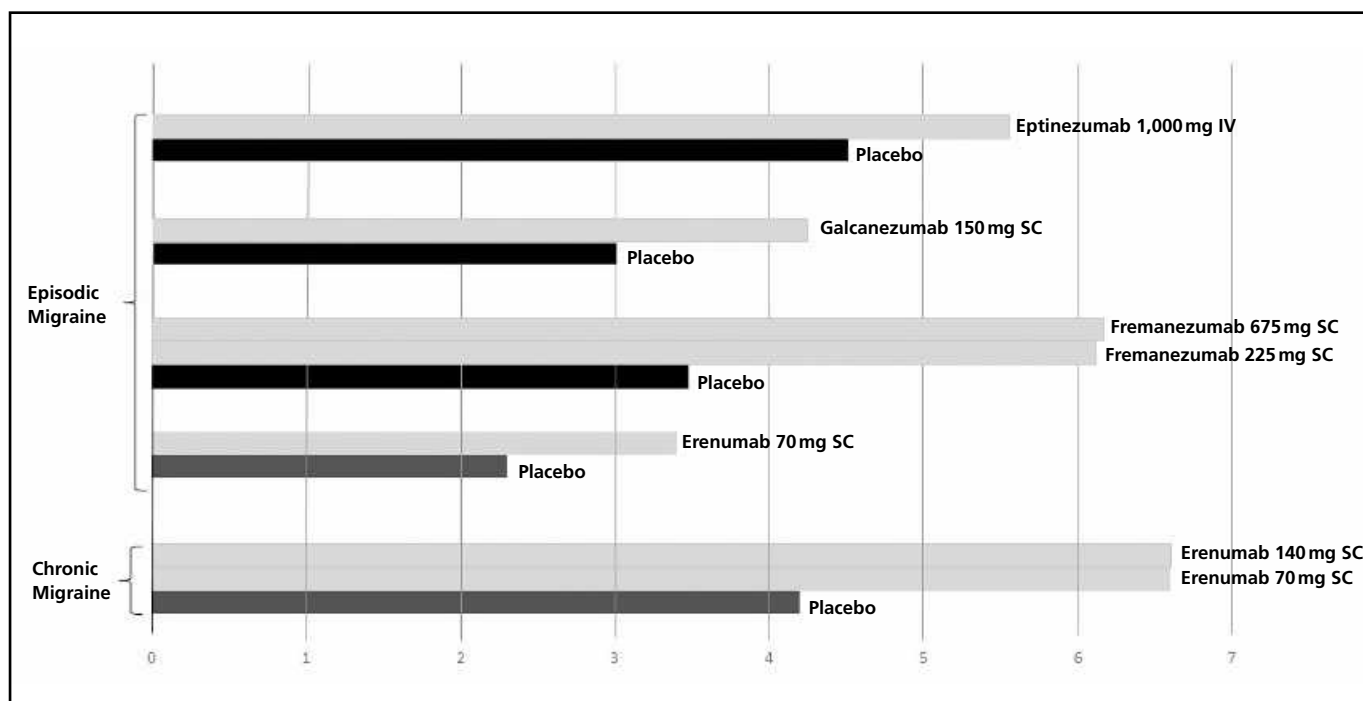


Figure 2. Efficacy of monoclonal antibodies in preventive treatment for migraine: reduction in migraine days per month (mean). All outcomes are statistically significant ($p < 0.05$). IV: intravenous administration; SC: subcutaneous administration.

treatment must be initiated within 2 weeks at most, if there has been no >50% reduction in episodes with first line agents^{48,49}. The following will then be used: cyclophosphamide⁴⁸, rituximab⁵⁰, cyclophosphamide + rituximab, mycophenolate mofetil, or azathioprine^{48,49}.

Dementia and autoimmune encephalopathies

The presentation form ranges from acute limbic encephalitis to subacute or chronic forms with a difficult differential diagnosis vs. primarily neurodegenerative conditions. Their etiology is primarily idiopathic-autoimmune or in the context of a paraneoplastic phenomenon. In terms of treatment, the main objective in paraneoplastic conditions is to remove the causal tumour completely, whenever possible. For any of both physiopathological mechanisms, however, acute treatment of neurological symptoms will be, as in other autoimmune conditions, intravenous methylprednisolone used at high doses, or intravenous human immunoglobulin. Improvement with acute treatment can justify the use of maintenance therapy with corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate or tacrolimus, among other agents. In some conditions, such as anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis, drugs like rituximab or cyclophosphamide can be considered second-line treatment when there is little or no response with previously mentioned agents^{51,52}. Acute disseminated encephalomyelitis, more frequent among pediatric patients, is a condition more typically monophasic, and therefore its management will usually be limited to acute treatment with intravenous methylprednisolone at high doses, intravenous human immunoglobulin, or plasmapheresis⁵³.

Alzheimer's disease

The prevalence of Alzheimer's disease increases with age. In an estimation conducted for 2017 in the United States of America, 4% of people <65-year-old present the disease, as well as 16% of persons between 65 and 74-year-old, 44% between 75 and 84-year-old, and 38% of people >85-year-old. It is expected that, at world level, the number of Alzheimer cases will triple by 2050⁵⁴. In an ageing society like ours in Spain, Alzheimer's disease is already representing a major public health problem, and this will get even worse in the future.

The treatment for Alzheimer's disease is based on those items considered key in its physiopathology, still only partly known (Table 3). A key event in this condition is the loss of cholinergic neurons, which has led to the prescription of cholinesterase inhibitors such as donepezil or rivastigmine. Another relevant element is the increase in glutamatergic activity, which has strengthened the indication of anti-N-methyl-D-aspartate receptor blockers such as memantine. Both therapeutic classes are typically used in current clinical practice. There are other three physiopathological mechanisms that can open new therapeutic targets, this time through the use of immunotherapies. The build-up of neuritic plaques (β -amyloid), neurofibrillary tangles (τ protein), and the local inflammation caused by microglia, are potential treatment objectives that are being evaluated in recent years⁵⁵.

β -amyloid plaque is formed in two steps from the amyloid precursor protein (APP), through the β -secretase and γ -secretase enzyme complexes. It is thought that β -amyloid deposit could play a major role in the development of Alzheimer's disease⁵⁶. Keeping this hypothesis in mind, there has been a development, on one hand, of therapies able to reduce the activity of the β -secretase and γ -secretase complexes, with the objective of producing less β -amyloid; and, on the other hand, immunological treatments that can increase the elimination of the pathogenic β -amyloid already formed.

Thus, two strategies have been developed: active immunotherapy and passive immunotherapy. One of the first clinical trials on active immunotherapy was conducted with AN1792, a synthetic amyloid peptide (A β 42) which induces the production of antibodies against the β -amyloid⁵⁷. The Phase II clinical trial was stopped due to the development of meningoencephalitis in 6% of the study subjects. Besides, in those who did not develop meningoencephalitis, there was no demonstrated delay in the evolution of cognitive deterioration, despite a clear reduction in the senile plaque deposits. In view of these results, it was argued that the study included patients with moderate/severe Alzheimer's disease; maybe treatment with drugs promoting the elimination of senile plaques could be indicated in earlier stages of the disease. With this recommendation, other molecules promoting active immunity to eliminate the amyloid plaques are being evaluated: among them, agent CAD106, safe and well tolerated, without any meningoencephalitis cases reported to date, is still under study⁵⁸. Regarding passive immunotherapy, various molecules have been developed and are currently under evaluation. Bapineuzumab, targeting the N-terminal end of β -amyloid, has been discontinued due to its low efficacy and negative safety profile at Phase III^{59,60}. On the other hand, solanezumab, which targets the monomer soluble β -amyloid, has presented an adequate safety profile, and it is being evaluated in patients with very early forms of Alzheimer's disease. It has demonstrated an increase in β -amyloid-42 soluble protein in the cerebrospinal fluid of patients, with dose-dependent effect, which would support its mechanism of action of β -amyloid deposit elimination. However, it has not demonstrated clinical efficacy in mild Alzheimer's disease⁶¹. Aducanumab is also on Phase III clinical trials, used for mild Alzheimer's disease, but also for the mild cognitive impairment stage. Finally, gantenerumab, which interacts with β -amyloid fibrils to recruit microglia, activate phagocytosis and degrade neuritic plaques, is currently in early stages of clinical development; it has shown an adequate safety profile, and is pending efficacy outcomes in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment⁶².

Similarly as with neuritic plaques, the presence of neurofibrillary tangles formed by hyperphosphorylated τ protein seems to be one of the key elements responsible for pathogenesis in Alzheimer's disease. Aggregated τ protein is cytotoxic; therefore, preventing its production or favoring its elimination could have a clinical effect on patients. As it has been mentioned for β -amyloid protein, there are molecules which could lead to the elimination of pathogenic τ protein, through active immunotherapy. AADvac-1, an active vaccine with a natural truncated form of τ , is currently on Phase II

Table 3. Key physiopathological elements in Alzheimer's disease and treatment strategies targeting them

		Key physiopathological elements				
		Loss of cholinergic neurons	Increase in the glutamate activity	Build-up of neuritic plaques (β -amyloid deposit)	Neurofibrillary tangles (cytotoxic aggregated τ protein)	Increase in neuroinflammation (microglia activation)
Treatment strategies	Acetylcholinesterase Inhibitors			β -secretase inhibitors	\uparrow τ -protein stabilization	
	Serotonergic transmission modulators			γ -secretase inhibitors	τ -protein aggregation inhibitors	
	Histaminergic transmission modulators		N-methyl-d-aspartate blockers			\downarrow microglia activation
	\uparrow response to acetylcholine			\uparrow β -amyloid clearance, IMMUNOTHERAPY (active and passive)	\uparrow τ -protein clearance, IMMUNOTHERAPY (active and passive)	IMMUNOTHERAPY

after having shown a good safety profile. C2N8E12 is a humanized anti- τ antibody currently on Phase II study, and safety and efficacy outcomes are expected for 2020⁶³.

Besides neuritic plaques (β -amyloid) and neurofibrillary tangles (τ), neuroinflammation is one of the key elements in the physiopathology of Alzheimer's disease. Evident astrogliosis has been observed, among other signs of inflammation, around amyloid plaques, and various studies suggest a relationship between microglia activation, neuritic plaque formation, and the clinical progression of the disease. For this reason, a therapy targeted to inhibit the activation of microglia could be useful. However, negative results with tramiprosate (lack of efficacy at Phase III), ibuprofen and r-flurbiprofen, have reduced the expectations for this therapeutic group / mechanism of action. CHF 5074 is still on Phase II clinical trials: a microglia modulator for patients with mild cognitive impairment⁶³.

Finally, it is worth pointing out that intravenous human immunoglobulin seems to be effective for maintaining the cognitive ability in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in Phase III clinical trials⁶⁴.

Peripheral nervous system

- GBS: An acute sensory-motor polyradiculopathy, demyelinating, axonal or mixed, with inflammatory origin. The typical symptoms are paresthesia, pain and loss of strength, though there are different clinical forms such as Miller Fisher syndrome, a sensory ataxia condition with involvement in the brain stem and oculomotor nerves. Its incidence is of 0.4 to 3.25 patients per 100,000 inhabitants and year⁶⁵. GBS is treated with plasmapheresis; its efficacy was confirmed in Cochrane's 2012 review⁶⁶. An alternative option is using intravenous human immunoglobulin at 0.4 g/kg/day during 5 days. No placebo-controlled studies have been conducted, but a Cochrane review from 2014 confirmed its efficacy, comparable to plasmapheresis, after a systematic evaluation of 5 clinical trials⁶⁷. Besides, two clinical trials confirmed similar efficacy but fewer side effects of immunoglobulin vs. plasmapheresis^{68,69}. A complete review on this matter can be consulted in the article by Wijdicks and Klein⁷⁰.
- Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP): Considered the chronic presentation (> 8 weeks of duration) of the demyelinating form of GBS, its treatment also consists in the use of plasmapheresis or immunoglobulin. However, while glucocorticoids are considered ineffective in GMS, these are useful both in the acute stage and the maintenance treatment of CIDP⁷¹. Rituximab has shown efficacy in studies with small patient cohorts with this condition^{72,73}. Eculizumab could be an option still not tested in CIDP. Fingolimod⁷⁴ and alemtuzumab⁷⁵ could play a role in the treatment of this disease, pending confirmation in randomized and controlled clinical trials.
- Multifocal motor neuropathy (MMN) is an autoimmune disorder with low prevalence (0.6-2 patients per 100,000 inhabitants)⁷⁶. It causes a slowly progressive loss of strength, asymmetrical and mainly distal. MMN is mediated by antiganglioside antibodies, and it can be treated with human intravenous or subcutaneous immunoglobulin, thus improving its symptoms and preventing their progression. Four clinical trials⁷⁷⁻⁸⁰ have demonstrated that 78% of patients treated with intravenous immunoglobulin improved significantly their motor ability vs. 4% treated with placebo. Even though the meta-analysis of said studies did not show significant differences in the improvement of disability⁸¹, the treatment guidelines by the European Federation of Neurological Societies (EFNS) recommend using 2 g/kg of intravenous human immunoglobulin for first line treatment of MMN; this dose must be administered over 2 to 5 days. These guidelines also state that the maintenance dose of intravenous human immunoglobulin to be administered after an initial improvement with the first cycle should be 1 g/kg every 2 to 4 weeks, or 2 g/kg every 1-2 months⁸². It is worth noting that subcutaneous immunoglobulin has demonstrated similar efficacy to the intravenous formulation in MMN treatment, both for early stages⁸³ and as maintenance⁸⁴. For an extensive review about this, it is recommended to read the work by Kumar *et al.*⁸⁵.
- Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a degenerative motor neuron disease. Physiopathological mechanisms of immunological substrate have recently been mentioned, thus opening a potential pathway for immunotherapy treatment. A review on this topic⁸⁶ describes the use of

treatments for Rheumatoid Arthritis: anakinra (a recombinant analog of the interleukin-1 receptor antagonist), with negative outcomes; masitinib (a tyrosine-kinase inhibitor), with an on-going Phase III clinical trial, and tocilizumab, also under clinical trial, in this case Phase II. Treatments for MS have also been used, such as glatiramer acetate (negative outcomes) or fingolimod (efficacy not demonstrated). The lack of efficacy outcomes obtained with intravenous immunoglobulin, celecoxib, oza- nezumab, NPO01 (taurine), thalidomide, granulocyte stimulating growth factor, cyclosporine, or total lymphoid irradiation, have not prevented continuing with the line of research of immunological therapies for ALS. Other agents, such as ibudilast (a TL4 and phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor), RNS60, or drugs used to prevent rejection in transplants (basaliximab + mycophenolate mofetil + tacrolimus + glucocorticoids) are currently under investigation.

- Myasthenia gravis I an antibody-mediated condition (anti-acetylcholine receptor -AChR- or anti-muscle specific kinase [MuSK]), which prevents an adequate transmission in the motor plaque. Its characteristic symptom is muscle fatigue. Initial treatment, besides acetylcholinesterase inhibitors, is based on the use of oral prednisone, intravenous immunoglobulin and/or plasmapheresis for disease relapses. In order to avoid the continuous use of glucocorticoids in patients with generalized disease, the following are used: azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine A, methotrexate, tacrolimus, or cyclophosphamide. For a complete review on the use of these medications for myasthenia gravis, the study by Lee and Jander⁸⁷ is recommended. Another treatment option is rituximab, an anti-CD20 chimeric monoclonal antibody, suggested for patients with moderate-severe forms of the disease who are refractory to other treatments, and for those who are anti-MuSK-positive^{88,89}. A meta-analysis evaluating 15 non-controlled clinical trials, with 168 patients included in total, on different treatment regimens with rituximab, seems to show its efficacy in the treatment of AChR-positive, MuSK-positive and AChR/MuSK-double negative myasthenia gravis⁹⁰. More recently, eculizumab has demonstrated efficacy in a Phase II clinical trial⁹¹ and in another in Phase III⁹²; for this reason, it could be considered initially as a treatment option for severe cases or those refractory to other treatment strategies⁹³.
- Autoimmune myopathies: The prevalence of polymyositis and dermatomyositis, the two most frequent autoimmune myopathies, is of 21.5/100,000 inhabitants⁹⁴. Corticosteroids are the first line treatment for both conditions, as well as for immune-mediated necrotizing myopathy⁹⁵⁻⁹⁷. In patients with severe symptoms (dysphagia or inability to walk), intravenous methylprednisolone is used at 1 g/day/3 days, followed by oral prednisone in a decreasing dose starting with 60 mg/day of prednisone. In moderate cases, it is possible to initiate oral treatment without the previous intravenous loading dose. In milder clinical presentations, it is possible to start at lower prednisone doses. Once muscular strength returns to normal, a progressive dose reduction will be implemented. In patients with severe disease, those with incomplete response to corticosteroids after 2 months of treatment, and those where the dose cannot be reduced below 10 mg/day, it is recommended to use azathioprine, methotrexate or mycophenolate mofetil. If there is failure or lack of tolerability to these second line medications, it could be possible to resort to rituximab, cyclosporine, cyclophosphamide, TNF α blockers⁹⁸. Intravenous human immunoglobulin is effective for dermatomyositis treatment⁹⁹ and possibly also for polymyositis. It can be used as second line for patients with severe symptoms, because its effect is faster than that of said treatment line. The typical dose is 2 g/kg, distributed between 3 to 5 days. Inclusion-body myositis does not respond to immunotherapy.

Discussion

Currently, immunological treatments allow us to treat a high number of neurological conditions in a more accurate and individualized way. The launch of products designed with specific treatment targets and evaluated in clinical trials with high level of evidence has become more frequent in clinical practice. Moreover, the range of conditions that can be potentially treated with immunotherapy is increasingly higher, and has started to include highly prevalent neurological conditions such as migraine and, possibly, Alzheimer's disease. The high impact that these therapies could entail for the

public health system will require compromises and consensus by all actors involved in their adequate use.

Funding

No funding.

Bibliography

- Otero-Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, *et al.* Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler.* 2013;19(2):245-8.
- Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, *et al.* Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9997):974-81.
- Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, *et al.* Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134583.
- Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(12):381-96.
- Linker RA, Haghighi A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latests developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(4):198-207.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* Sep 18;(9):CD011381.
- Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xia Y, Meng L, *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* Nov 27;(11):CD010968.
- Chaundry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):859-73.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, *et al.* Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-73.
- Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and other CD20+ B-cell-depleting therapies in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):835-41.
- Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):874-87.
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, *et al.* A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999;46(6):878-86.
- Elsone L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler.* 2014;20(4):501-4.
- Flanagan EP. Autoimmune myelopathies. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:327-51.
- Kitley J, Elson L, George J, Waters P, Woodhall M, Vicent A, *et al.* Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(8):918-21.
- Flanagan EP, Weinshenker BG. Neuromyelitis spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(9):483.
- Palace J, Leite MI, Nairn A, Vincent A. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010;67(8):1016-7.
- Jacob A, Hutchinson M, Elson L, Kelly S, Ali R, Saulans I, *et al.* Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology.* 2012;79(10):1065-6.
- Min JH, Kin BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2012;18(1):113-5.
- Kieseier BC, Stuve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, *et al.* Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):390-3.
- Ayzenberg I, Kleiter I, Schröder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, *et al.* Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):394-7.
- Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2013;23(4):827-31.
- Harmel J, Rigelstein M, Ingwersen J, Mathys C, Goebels N, Hartung HP, *et al.* Interferon-β-related tumefactive brain lesion in a Caucasian patient with neuromyelitis optica and clinical stabilization with tocilizumab. *BMC Neurol.* 2014;14:247.
- Komai T, Shoda H, Yamaguchi K, Sakurai K, Shibuya M, Kubo K, *et al.* Neuromyelitis optica spectrum disorder complicated with Sjögren syndrome successfully treated with tocilizumab: a case report. *Mod Rheumatol.* 2016;26(2):294-6.
- Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, *et al.* Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2015;72(7):756-63.
- Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti GF, *et al.* Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol.* 2013;12(6):554-62.
- Lin J, Xue B, Li X, Xia J. Monoclonal antibody therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder: current and future. *Int J Neurosci.* 2017;127(8):735-44.
- Steiner TJ, Stovner IJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disability. *J Headache Pain.* 2013;14:1.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology.* 2012;78(17):1337-45.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, *et al.*; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the preempt 1 trial. *Cephalalgia.* 2010;30(7):793-803.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, *et al.*; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the preempt 2 trial. *Cephalalgia.* 2010;30(7):804-4.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, *et al.*; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the preempt clinical program. *Headache.* 2010;50(6):921-36.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol.* 1993;33(1):48-56.
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia.* 2002;22(1):54-61.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, *et al.* Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1100-7.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):885-92.
- Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, *et al.* Safety, tolerability and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1081-90.
- Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, *et al.* Safety, tolerability and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1091-100.
- Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, *et al.* Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, dou-

- ble-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):382-90.
40. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, *et al.* Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):425-34.
 41. Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltrán E, *et al.* Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *J Headache Pain.* 2017;18(1):96.
 42. McKeon A, Vincent A. Autoimmune movement disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:301-15.
 43. Mohammad SS, Dale RC. Principles and approaches to the treatment of immune-mediated movement disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(2):292-300.
 44. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(8):901-5.
 45. Oertel W, Schultz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: a guide for neuroscientists. *J Neurochem.* 2016;139(Suppl 1):325-37.
 46. Brundin P, Dave KD, Kordower JH. Therapeutic approaches to target *alpha*-synuclein pathology. *Exp Neurol.* 2017;298(Pt B):225-35.
 47. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404.
 48. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):63-74.
 49. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(5):431-40.
 50. Irani SR, Gelfand JM, Bettecher BM, Singhal NS, Geschwind MD. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):896-900.
 51. Flanagan EP, Drubach DA, Boeve BF. Autoimmune dementia and encephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:247-67.
 52. Pittock SJ, Palace J. Paraneoplastic and idiopathic autoimmune neurologic disorders: approach to diagnosis and treatment. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:165-83.
 53. Pohl D, Alper G, van Haren K, Konberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016;87(9 Suppl 2):S38-45.
 54. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology.* 2013;80(19):1778-83.
 55. Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):47.
 56. Graham WV, Bonito-Oliva A, Sakmar TP. Update on Alzheimer's disease therapy and prevention strategies. *Annu Rev Med.* 2017;68:413-30.
 57. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, *et al.* Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology.* 2005;64(9):1553-62.
 58. Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME, Vostiar I, Vitaliti A, Sovago J, *et al.* Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2015;7(11):23.
 59. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk WJ, Raskind M, *et al.* Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014;370(4):322-33.
 60. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, *et al.* Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimer's Res Ther.* 2016;8(1):18.
 61. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, *et al.* Trial of Solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2018;378(4):321-30.
 62. Mo J, Li JY, Yang Z, Liu Z, Feng JS. Efficacy and safety of anti-amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(12):931-42.
 63. Bittar A, Sengupta U, Kaye R. Prospects for strain-specific immunotherapy in Alzheimer's disease and tauopathies. *NPJ Vaccines.* 2018;3:9.
 64. Relkin NR, Thomas RG, Rissman RA, Brewer JB, Rafii MS, van Dyck CH, *et al.* A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease. *Neurology.* 2017;88(18):1768-75.
 65. Wilson HJ, Goodfellow JA. GBS100: celebrating a century of progress in Guillain-Barré syndrome. La Jolla, CA: Peripheral Nerve Society; 2016.
 66. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD001798.
 67. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD002063.
 68. Van der Meché FG, Schmidt PI, Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1123-9.
 69. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatment in Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997;349(9047):225-30.
 70. Wijdicks EFM, Klein CJ. Guillain-Barré syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):467-79.
 71. Hu MY, Stathopoulos P, O'Connor KC, Pittock SJ, Nowak RJ. Current and future immunotherapy targets in autoimmune neurology. *Handb Clin Neurol.* 2016;132:511-36.
 72. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, Fazio R, Paolasso I, Comi C, *et al.* Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):306-8.
 73. D'Amico A, Catteruccia M, De Benedetti F, Vivarelli M, Colucci M, Cascioli S, *et al.* Rituximab in childhood onset idiopathic refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Pediatr Neurol.* 2012;16(3):301-3.
 74. Zhang Z, Zhang ZY, Fauser U, Schluesener HJ. FTY720 ameliorates experimental autoimmune neuritis by inhibition of lymphocyte and monocyte infiltration into peripheral nerves. *Exp Neurol.* 2008;210(2):681-90.
 75. Marsh EA, Hirst CL, Llewelyn JG, Cossburn MD, Reilly MM, Krishnan A, *et al.* Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2010;257(6):913-9.
 76. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol.* 2001;115(1-2):4-18.
 77. Azulay JP, Blin O, Puget J, Boucraut J, Billé-Turc F, Carles G, *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1994;44(3 Pt 1):429-32.
 78. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, *et al.* Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double-blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(3):248-52.
 79. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2000;55(9):1256-62.
 80. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain.* 2001;124(Pt 1):145-53.
 81. Van Shaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin treatment for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* April 18 (2):CD004429.
 82. Joint task force of the EFNS and the PNS. EFNS/PNS guidelines on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(4):295-301.
 83. Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol.* 2009;16(5):631-8.
 84. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 2010;75(15):1377-80.
 85. Kumar A, Patwa HS, Nowak RJ. Immunoglobulin therapy in the treatment of multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci.* 2017; 375:190-7.
 86. Khalid SI, Ample L, Kely R, Ladha SS, Dardis C. Immune modulation in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a review of clinical trials. *Front Neurol.* 2017;8:486.
 87. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(3):287-99.
 88. Diaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, *et al.* Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology.* 2012;78(3):189-93.
 89. Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, Rosen JB, O'Connor KC, Goldstein JM, *et al.* Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(12):1407-9.
 90. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2015;262(5):1115-9.
 91. Howard JF, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2013;48(1):76-84.
 92. Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, *et al.* Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory

- generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):976-86.
93. Dhillon S. Eculizumab: a review in generalized myasthenia gravis. *Drugs.* 2018;78(3):367-76.
94. Bernatsky S, Josep L, Pineau CA, Bélisle P, Boivin JF, Banerjee D, *et al.* Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1192-6.
95. Amato AA, Russell JA. Inflammatory myopathies. In: *Neuromuscular disorders.* NewYork: McGraw Hill; 2008; p. 681.
96. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1060-8.
97. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* Aug 15;(8):CD003643.
98. Mammen A. Autoimmune muscle disease. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:467-84.
99. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, *et al.* A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment of dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

Otero MJ, Vera R, González-Pérez C, Ayala de la Peña F, Peñuelas A, Quer N, Grupo de Trabajo SEFH-SEEO-SEOM para la seguridad del paciente oncológico. Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients. Farm Hosp. 2018;42(6):261-268.



CONSENSUS DOCUMENT

English

Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients

Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer

María José Otero¹, Ruth Vera², Cristina González-Pérez³, Francisco Ayala de la Peña⁴, Ángeles Peñuelas⁵, Nuria Quer⁶, Grupo de Trabajo SEFH-SEEO-SEOM para la seguridad del paciente oncológico

¹Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España), Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain. ²Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. ⁴Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spain. ⁵Coordinadora de Enfermería Oncológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron. Instituto de Oncología, Barcelona, Spain. ⁶Servicio de Farmacia Hospitalaria, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, Spain.

Author of correspondence

María José Otero.
 Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España), Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente, 139, 37007, Salamanca, Spain.

Email:
 mjotero@telefonica.net

Recibido el 24 de julio de 2018;
 aceptado el 17 de octubre de 2018.
 DOI: 10.7399/fh.11132

Abstract

Objective: To define recommendations that permit safe management of antineoplastic medication, minimise medication errors and improve the safety of cancer patients undergoing treatment.

Method: By reviewing the literature and consulting the websites of various health organisations and agencies, an expert committee from the Spanish Society of Hospital Pharmacy and the Spanish Society of Medical Oncology defined a set of safe practices covering all stages of providing cancer therapy to patients. The Spanish Society of Oncology Nursing revised and endorsed the final list.

Resumen

Objetivo: Definir unas recomendaciones que permitan el manejo seguro de la medicación antineoplásica, minimizar los errores de medicación y mejorar la seguridad de los pacientes oncológicos tratados.

Método: A partir de una revisión de la bibliografía, así como de la consulta de páginas web de varias agencias y organismos sanitarios, un comité de expertos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Sociedad Española de Oncología Médica han definido una serie de prácticas seguras para todas las etapas de la provisión del tratamiento antineoplásico al paciente. La Sociedad Española de Enfermería Oncológica revisó y respaldó la lista final.

KEYWORDS

Antineoplastic agents; Medication errors; Patient safety; Prevention and control; Safety management organization and administration.

PALABRAS CLAVE

Agentes antineoplásicos; Errores de medicación; Prevención y control; Seguridad del paciente; Sistema seguro de organización y administración.



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.

Results: In total, 68 recommendations arranged in 5 sections were defined. They include issues concerning the training of health professionals, the technological resources needed, treatment planning, informing the patient and his family, the processes of prescribing, preparing, dispensing and administering cancer therapy (orally, parenterally or intrathecally), assessing patient adherence and treatment toxicity.

Conclusions: It is essential for healthcare establishments to implement specific measures designed to prevent medication errors, in order to ensure the safety of cancer patients treated with antineoplastic medication.

Resultados: Se han definido 68 recomendaciones estructuradas en 5 secciones. Se incluyen aspectos relacionados con la formación de los profesionales sanitarios; los recursos tecnológicos necesarios; la planificación del tratamiento; la información al paciente y a sus familiares; los procesos de prescripción, preparación, dispensación y administración del tratamiento antineoplásico (por vía oral, parenteral o intratecal), así como la evaluación de la adherencia del paciente y la toxicidad del tratamiento.

Conclusiones: El establecimiento de medidas concretas destinadas a prevenir los errores de medicación en los centros sanitarios es esencial para garantizar la seguridad de los pacientes oncológicos tratados con medicación antineoplásica.

Introduction

The rising incidence and prevalence of cancer, and the rapid development of new treatment strategies, have resulted in greater diversity and complexity of cancer therapies in recent years. Because of improved survival and quality-of-life outcomes in many cancers, together with greater use of the oral route and better tolerability of many new drugs, increasing numbers of patients are receiving cancer therapy in oncology departments. This situation poses new challenges for achieving safe management of cancer drugs by the health professionals involved.

For decades, cancer therapy (particularly chemotherapy) has been the prime example of high-risk medication. The risk of fatality or serious complications entailed in chemotherapy¹, including cases with major social repercussions such as intrathecal delivery errors², has led the scientific community to introduce hitherto unheard-of multidisciplinary practices for validating and double-checking treatment, in order to improve cancer patient safety^{3,4}. With the aim of preventing various types of errors and

risks of adverse effects in patients, a wide range of recommendations have been published in recent years^{5,6}. They include standardisation of treatment orders⁷, safe labelling^{8,10}, checklists¹¹ or, more recently, computer order entry systems integrated with electronic health records and machine-readable coding during administration¹²⁻¹⁵. All these measures have contributed greatly to improving safety¹⁶, but do not entirely guarantee it¹⁷. Those recommendations were subsequently incorporated into national and international standards and guidelines^{5,18-23} by the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the Oncology Nursing Society (ONS)^{24,26}, the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)²⁷ and the Institute for Safe Medication Practices (ISMP), among others^{28,29}. Complying with certain standards is a mandatory requirement in current cancer care quality systems³⁰.

However, in the context of growing patient safety demands and rapid introduction of new treatments, establishing safe basic procedures may not be enough. In particular, the advent of oral drugs for non-hospital use has not been accompanied by the same safety requirements now in place for intravenous chemotherapy in the oncology hospital setting³¹. That has generated new risks and challenges in cancer patient care, such as monitoring adherence and educating patients about their treatment^{32,33}, resulting in new recommendations specifically for oral therapy^{34,35}, now included in the latest versions of international publications^{24,25,27}.

In Spain, no consensus document is yet available in which a full set of multidisciplinary measures is defined for the safe treatment of cancer patients with antineoplastic drugs. Some advisable practices are contained in other reports, such as the recent Strategic Plan for Pharmaceutical Care in Oncology/Haematology Patients by the Spanish Group for the Development of Oncology Pharmacy (GEDEFO)³⁶ or the document on oncology day hospitals produced by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)^{37,38}.

The aim of this work has been to define a set of multidisciplinary safety recommendations for managing antineoplastic medications, to help prevent medication errors and improve the safety of cancer patients in Spain.

Methods

These consensus recommendations are based on a review of the available evidence about safe practices in cancer therapy, and the professional opinions of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and Spanish Society of Oncology Nursing (SEEO) experts.

Literature review

In order to identify safe practices regarding antineoplastic drug management, a structured literature search was performed in the PubMed database for publications on cancer therapy recommendations and safety and quality standards. The search was confined to articles published in English or Spanish between 1 January 2007 and 31 May 2017. The search syntax employed included the combination of MeSH descriptors and key words or text words shown in Table 1. This search identified 85 publications, from which 23 in total were finally selected by reading the abstracts^{1,2,4,6,7,9,11-13,16-19,24,25,27,28,30-33,35,39}.

The literature search was supplemented by a manual search for secondary references cited in the articles initially selected^{3,5,8,15,34}. A manual search for documents about standards or recommendations for safe prac-

Table 1. Search strategy in PubMed

#1	"antineoplastic agents"[Pharmacological Action] OR "antineoplastic agents/Therapeutic use"[MAJR] OR "Neoplasms/drug therapy"[MAJR] OR ("antineoplastic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antineoplastic agents"[All Fields] OR "anticancer drugs"[All Fields] OR "Antineoplastic drugs"[All Fields]
#2	"medication errors/prevention and control"[MAJR] OR ("medication errors"[MeSH Terms] AND "prevention and control"[Subheading]) OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "preventing"[All Fields] AND ("medication"[All Fields] AND "errors"[All Fields]) OR "medication errors"[All Fields]
#3	#1 AND #2
#4	"chemotherapy administration safety standards"[All Fields] AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])
#5	#3 OR #4
#6	"recommendation"[All Fields] OR "Recommendations"[All Fields] OR "guides"[All Fields] OR "practical guides"[All Fields] OR "consensus"[All Fields] OR "guideline"[Publication Type] OR "Practice Guideline"[Publication type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guidelines"[All Fields] OR "update"[All Fields] OR "review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields] OR "systematic review"[All Fields]
#7	#5 AND #6
#8	"2007/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]
#9	Spanish[lang] OR English[lang]
#10	#7 AND #8 AND #9

tices with cytostatics was also performed on the websites of the following health organisations and agencies:

- Institute for Safe Medication Practices, Canada²⁹.
- Cancer Care Ontario, Canada^{5,10,13,20,22}.
- Health Care Improvement, Scotland²³.
- National Health Service: North Wales Cancer Network, United Kingdom⁴⁰.
- Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.
- GEDEFO³⁶.
- SEOM^{37,38}.

Initial selection of safe practices by an expert committee

For the production of this document, SEOM and SEFH set up a committee of experts in cancer therapy and drug safety, composed of four specialists from each society.

The first stage involved the experts analysing the publications selected during the literature search, in order to identify and compile safe practices covering all stages of cancer therapy provision. The expected benefits were taken into account, as was the feasibility of incorporation into Spanish healthcare practice. This stage identified 74 safe practices, which were discussed and screened at a meeting attended in person by the expert committee members. Several rounds of revision then took place between the committee members, working remotely. At the end of this process, 68 practices were selected in total.

Revision of selected practices by independent professionals, and production of the consensus statement

The expert committee drafted a set of recommendations for the safe management of cancer medication, containing the 68 selected practices. This draft was e-mailed to various health professionals belonging to SEFH and SEOM, who had been chosen in advance for their knowledge of this field. They were asked for comments and suggestions about the practices included, in terms of content and wording. They were also given the opportunity to suggest the inclusion of new practices.

All the comments and suggested amendments to the contents and form of the document, sent by the health professionals consulted, were analysed and discussed by the expert committee until an agreed draft list of safe practices was achieved.

This draft list of safe practices was then submitted for review and endorsement to the SEEO, which suggested additional comments and amendments to clarify some practices. These amendments were discussed by the expert committee and were included in the final document.

Results

Table 2 contains the full list of safe practices for the management of cancer therapy agreed by this expert committee. This list includes 68 practices divided into 5 sections, following a scheme like the one used in the ASCO/ONS chemotherapy administration safety standards²⁴. Section 1 contains 17 general measures intended for healthcare establishments, about the training of health professionals involved in cancer patient treatment, the human and technological resources needed, the standard operating procedures that should exist, and procedures for continuity of care and risk management. Section 2 supplements the above with 9 practices related to cancer therapy planning, informed consent, and informing the patient and his family or carers about medication.

Section 3 contains 33 practices addressing the stages of prescribing, preparing, dispensing and administering oral and parenteral cancer therapy, including specific measures for intrathecally delivered medication. This section is supplemented by Section 4, which contains 5 practices on treatment monitoring, including the assessment of patient adherence and cancer treatment toxicity. Lastly, the 4 practices in Section 5 briefly highlight the importance of ensuring the safety of health professionals who prepare and administer antineoplastic medication. It was decided that in-depth consideration of this issue was beyond the scope of this document, because it did not form part of the initial aim of these recommendations.

Discussion

Medication safety management is a critical aspect of cancer patient care. Because antineoplastic drugs have a narrow therapeutic range, medication errors that can arise for various reasons during the course of treatment carry a high risk of causing patients serious adverse effects or compromising the clinical benefit of therapy. Safe practices to minimise them and prevent unnecessary harm to patients must therefore be implemented. Aware of this need, SEFH and SEOM have worked closely together to produce a multidisciplinary document that brings together a set of fundamental practices to ensure the safety of cancer patient care. Starting from a literature review, an expert committee produced a set of recommendations tailored to Spain. These were revised by a group of independent professionals from both societies and endorsed by the SEEO.

The recommendations are intended for healthcare establishments and professionals who provide parenteral and oral cancer therapy, either with commercially available medications or with clinical research products. The recommendations address all stages involved in the process of providing cancer drug treatment, from prescribing to patient monitoring. Additionally, they cover other measures considered essential for improving cancer patient safety, some of which entail profound change in an organisation's culture. Examples include continuing professional development and assessment of competence, standardisation of all working procedures and healthcare protocols, and setting up risk management systems. All of these are crucial for improving safety. These recommendations also incorporate the minimum technological and human resources that need to be available at healthcare centres in order to reduce variability of care provided, ensure fairness, and assure the safety of cancer therapy.

Today, cancer is regarded as a chronic disease, and oral antineoplastic therapies are increasingly used. Together, these two facts have required patient care strategies to change direction, towards a cooperative multidisciplinary model, in which it is particularly important to inform and talk to the patients and/or carers who will have to be actively involved in treatment. One whole section of recommendations is therefore devoted to this. The document contains other fundamental practices in these patients, such as monitoring adherence and reconciling treatments during transitions of care.

The practices listed in this consensus statement are not intended as safety standards for healthcare establishments, because the scientific societies that produced them do not provide certification. Nevertheless, these specific measures aimed at preventing medication errors should obviously be adapted and implemented by healthcare establishments, in order to improve the safety of the care they provide. This document is also intended to assist health professionals, who can use the recommendations as a benchmark for their healthcare practice.

Lastly, it should be noted that SEFH, SEOM and SEEO intend to promote the development of initiatives to encourage the introduction of these recommendations, and to update them periodically, when new practices are developed that affect the safety of cancer therapy. The aim is for patients receiving antineoplastic therapy in Spain to do so with maximum assurances of quality and safety.

Funding

This project was supported with unrestricted grants from SEFH and SEOM.

Acknowledgements

The authors thank the following experts who reviewed and contributed with suggestions to the content of this manuscript: Carmen Beato, Mónica Carbajales, Ignacio García-Escobar, José A Marcos, Javier Pérez-Altozano, Montserrat Pérez-Encinas, José A Pérez-Fidalgo, Cesar A Rodríguez, María Dolores Santos-Rubio and Inmaculada Torre-Lloveras.

The authors also wish to thank Helena Martín, Head of Bio-health Libraries at the University of Salamanca, for her contribution to the search strategy for the literature review. Editorial assistance for the development of this manuscript was provided by Beatriz Gil-Alberdi of HealthCo (Madrid, Spain).

Conflict of interests

No conflict of interests.

Table 2. SEFH//SEEO/SEOM antineoplastic drugs safety recommendations

1. General measures for healthcare centres: training, resources, procedures, continuity of care and risk management	
<p>1.1. The hospital has a procedure for ensuring that all health professionals involved in treating cancer patients have the necessary knowledge and skills and are competent to perform their functions. For this purpose, the following have been established:</p> <p>1.1.1. The educational requirements and competencies of newly joined professionals.</p> <p>1.1.2. The continuing professional development requirements demanded of staff, which should be updated at least once a year.</p> <p>1.1.3. The criteria for accreditation by authorised independent organisations, and how this accreditation is documented.</p> <p>1.1.4. The criteria for assessing the competence of professionals.</p> <p>1.1.5. A full training programme that ensures compliance with the established requirements for initial and continuing training for all categories of staff who prescribe, dispense, prepare and administer cancer therapies.</p> <p>1.2. The hospital has sufficient staff to ensure that individuals assigned to each healthcare process are suited to the volume of work, so that established safe practices are followed and high-risk behaviour encouraged by high pressure on care staff is avoided.</p> <p>1.3. At least one specialist in medical oncology and one oncology nurse trained in basic life support are at the hospital and are available immediately when the antineoplastic therapy is administered.</p> <p>1.4. The hospital has an information and communication technology-based integrated information system for the management of cancer patients (inpatients, outpatients and external patients). It is integrated into the single medical record and the hospital's information systems, so that full information about the cancer patients and their medication is available to all health professionals who provide them with care, including emergency care.</p> <p>1.5. The hospital has in place standard operating procedures designed to prevent errors, containing clear definitions of the processes for medical prescribing, pharmaceutical reviewing, preparing, dispensing, administering and monitoring antineoplastic therapy, and staff responsibilities in each process.</p> <p>1.6. The hospital has up-to-date, evidence-based treatment protocols, clearly and unambiguously written, and accessible to all health professionals involved in cancer patient care. Those protocols specify at least the following aspects of each treatment regimen:</p> <p>1.6.1. Name of the protocol/regimen.</p> <p>1.6.2. Tumour and stage for which it is intended.</p> <p>1.6.3. The full antineoplastic therapy, including drugs to be administered orally or by other routes, and the order of administration of each drug.</p> <p>1.6.4. Administration route of all drugs.</p> <p>1.6.5. Dose of all drugs and calculation method.</p> <p>1.6.6. Drug diluent and volume, if applicable. Specific filters and tubing, when needed.</p> <p>1.6.7. Rate and duration of administration.</p> <p>1.6.8. Administration frequency and time intervals.</p> <p>1.6.9. Laboratory tests required to monitor toxicity.</p> <p>1.6.10. Dose adjustments for each agent, according to laboratory test results and/or adverse effects.</p> <p>1.6.11. Expected adverse reactions and their treatment.</p> <p>1.6.12. Supportive therapy (hydration, antiemetics, etc.).</p> <p>1.7. Before the first cycle of a new treatment regimen is administered, essential information about the patient and the therapy is entered in the medical records, including:</p> <p>1.7.1. Histopathological confirmation or verification of the initial diagnosis.</p> <p>1.7.2. Initial cancer stage and current status.</p>	<p>1.7.3. Full medical history (including comorbidities) and physical examination.</p> <p>1.7.4. Weight and height.</p> <p>1.7.5. Full list of the patient's concomitant medication (see 1.1.2).</p> <p>1.7.6. History of allergy or hypersensitivity reactions.</p> <p>1.7.7. Initial psychosocial assessment and actions taken when indicated.</p> <p>1.7.8. Antineoplastic treatment plan, including at least the patient's diagnosis, drugs, doses, duration of therapy and goals of therapy.</p> <p>1.7.9. Expected frequency of follow-up visits and patient monitoring appropriate for the individual antineoplastic agents.</p> <p>1.8. At each clinical consultation or on each day of treatment, healthcare staff carries out an assessment of the patient and documents it in the medical records. This should include:</p> <p>1.8.1. Performance status.</p> <p>1.8.2. Vital signs.</p> <p>1.8.3. Weight.</p> <p>1.8.4. Hypersensitivity reactions and other adverse events that occurred during treatment administration.</p> <p>1.8.5. Adverse reactions experienced with the treatment.</p> <p>1.8.6. Pain assessment.</p> <p>1.9. At each visit, the patient's treatment is reviewed and updated if required by the oncologist and validated by the pharmacist.</p> <p>1.10. Oral antineoplastic therapy is subject to the same documentation, prescribing, validating and dispensing procedures as parenteral therapy.</p> <p>1.11. Antineoplastic treatments given in clinical trials should follow the same safe practices described in this document as for commercially available treatment, in order to prevent medication errors.</p> <p>1.12. At the first consultation, before each treatment cycle begins, a structured procedure is used to obtain a full list of medication being taken by the patient, including prescription and non-prescription drugs, vitamins, herbal medicines and substance abuse, and that list is compared and reconciled with drugs prescribed during the consultation and upon any subsequent transition of care. At the following consultations, a procedure will be used to learn of subsequent changes in treatment, and they will be reviewed by the pharmacist.</p> <p>1.13. The hospital has in place a standard procedure for reconciling treatment at discharge, which ensures appropriate education of patients or carers and good communication with professionals who care for the patient, to ensure suitable treatment monitoring.</p> <p>1.14. The hospital has a full-time emergency department for dealing with treatment-related adverse reactions and emergencies in cancer patients. If required, an oncologist can be consulted, and there is the option of transferring the patient to a site with specialist oncology services.</p> <p>1.15. The hospital has rules in place for recording and reporting adverse drug reactions.</p> <p>1.16. The hospital has an interdisciplinary patient safety or risk management committee, which has set up a reporting system enabling health professionals to report adverse events, potential events and medication incidents that occur at the site. The committee analyses these incidents in order to introduce measures designed to prevent their recurrence. It also reviews external errors and published information about new safe practices and develops and implements effective practices for improving the safety of cancer therapy.</p> <p>1.17. The hospital has a general or specific quality management system for oncology procedures, which is accredited or certified by an external body.</p>

Table 2 (cont.). SEFH//SEEO/SEOM antineoplastic drugs safety recommendations

2. Treatment planning, patient consent and information	3. Prescribing, preparing, dispensing and administering treatment
<p>2.1. The hospital has a standard procedure for obtaining informed consent from patients and documenting it before they receive cancer therapy.</p> <p>2.2. Before each treatment regimen begins, the existence of informed consent to treatment is verified.</p> <p>2.3. Patients are provided with verbal and written information (supported by applications or websites) before the first treatment administration, and at subsequent visits if required or if changes occur. The information consists of at least:</p> <ul style="list-style-type: none">2.3.1. The patient's diagnosis and treatment objectives, i.e. curing disease, prolonging life or reducing symptoms.2.3.2. Expected treatment duration and dosing schedule.2.3.3. Names of antineoplastic drugs and supportive medication, and possible interactions with drugs or food.2.3.4. Expected adverse effects of treatment and specific measures for minimising them. Patients of reproductive age must be informed about the risks of sterility and resources for preserving fertility.2.3.5. Procedures for handling drugs, excreta and waste at home.2.3.6. Monitoring plans and hospital contact details.2.3.7. Warning symptoms that may require urgent medical attention. <p>2.4. Information is provided to family or carers, depending on the patient's decision and ability to take responsibility for treatment management. Information materials should be suited to the understanding of the patient or carer. Provision of information should include feedback from the patient or carer, that shows understanding and commitment to follow instructions appropriately.</p> <p>2.5. When the hospital pharmacy department dispenses drugs intended for cancer therapy to patients, specifically trained pharmacists provide the patients or carers with verbal and written information about the following issues concerning their medication:</p> <ul style="list-style-type: none">2.5.1. Safe handling of the medication and additional precautions (treatment of excreta and waste).2.5.2. Storage conditions.2.5.3. Administration instructions.2.5.4. Dosage and advisability of adhering to treatment.2.5.5. What to do in the event of forgotten doses or vomiting.2.5.6. Dose adjustments, as prescribed by the oncologist, when applicable.2.5.7. Additional information about adverse effects and how to manage them, especially dose-limiting effects.2.5.8. Potential interactions with other drugs, food or alternative therapies.2.5.9. Contact details for contacting the site if necessary.2.5.10. Returning unused medication to the pharmacy. <p>2.6. When home treatment dosage is intermittent or changed because of toxicity, proper understanding by the patient or carer must be ensured.</p> <p>2.7. It is important to define and coordinate in each hospital, both for parenteral and oral treatments, the complementary roles of the various health professionals (medical oncologists, pharmacists and oncology nurses), and their responsibility for the patient's health education and follow-up, reinforcing key information while avoiding redundancy and inefficiency.</p> <p>2.8. The hospital has comprehensive, up-to-date resources and information sources. Verbal and written information provided must be comprehensive and updated regularly. A translation system must be available, if necessary, to enable the patient to understand the treatment plan. The use of patient diaries is recommended, to assist with adherence and to record incidents or adverse effects.</p> <p>2.9. The hospital encourages the development of new technologies designed for good patient education, which facilitate better access to information about medication and the patient's active involvement in his cancer therapy.</p>	<p>3.1. Medical prescriptions for antineoplastic therapies are signed by hand or electronically.</p> <p>3.2. The hospital has a specific policy for prescriptions for antineoplastic therapies, which ensures that:</p> <ul style="list-style-type: none">3.2.1. Verbal orders are not permitted, except to discontinue or cancel the administration of antineoplastic drugs.3.2.2. Any change or new treatment is documented in the medical records, as are any dose adjustments to oral treatments communicated directly to the patient. <p>3.3. The hospital has a computer physician order entry system integrated into the medical records, equipped with clinical decision support systems that minimise prescribing errors (dose calculation alert systems based on body measurements or biomarkers, adjustments according to clinical situations, allergies, maximum doses and disease-specific decision trees).</p> <p>3.4. The hospital uses standard, pre-printed or electronic forms for each cancer therapy regimen.</p> <p>3.5. Medical prescriptions for antineoplastic therapies state at least the following elements:</p> <ul style="list-style-type: none">3.5.1. Patient's full name.3.5.2. A second unambiguous patient identifier (medical record number or date of birth).3.5.3. Weight, height and body surface area.3.5.4. Prescription issue date.3.5.5. Diagnosis and name of the regimen or protocol.3.5.6. Cycle number and day, when applicable.3.5.7. Full generic drug names (including trade name in the case of biosimilars).3.5.8. Drug dose according to the protocol: theoretical dose according to the regimen and resultant dose for the patient, dose adjusted according to pharmacokinetic or laboratory parameters, and correction factor used for any dose increase or reduction.3.5.9. Administration date.3.5.10. Route of administration.3.5.11. Vehicle used and final volume of solution prepared.3.5.12. Allergies.3.5.13. Supportive care treatments appropriate for the treatment regimen: pre-medication, hydration, growth factors, drugs to prevent hypersensitivity reactions, and antiemetic therapy when applicable.3.5.14. Sequencing of drug administration, when applicable.3.5.15. Administration rate, when applicable.3.5.16. Prescriber's ID, including his signature or corresponding electronic ID. <p>3.6. Prescriptions for oral antineoplastic drugs state the following:</p> <ul style="list-style-type: none">3.6.1. Patient's full name.3.6.2. A second unambiguous patient identifier (medical record number or date of birth).3.6.3. Weight, height and body surface area.3.6.4. Prescription issue date.3.6.5. Diagnosis and name of the regimen or protocol.3.6.6. Full generic drug name.3.6.7. Drug dose according to the protocol: theoretical dose according to the regimen and resultant dose for the patient, dose adjusted according to pharmacokinetic or laboratory parameters, and correction factor used for any dose increase or reduction.3.6.8. Route of administration and special instructions, if any.3.6.9. Amount of drug to be dispensed.3.6.10. Dosing schedule.3.6.11. Duration of treatment, when applicable.3.6.12. If appropriate, the instructions should state how drugs should be taken as regards food intake, and whether certain food types can affect the efficacy or toxicity of the medication.3.6.13. Prescriber's ID, including his/her signature or corresponding electronic ID.

Table 2 (cont.). SEFH//SEEO/SEOM antineoplastic drugs safety recommendations

3 (cont.). Prescribing, preparing, dispensing and administering treatment

- 3.7. All prescription orders for cancer therapies, including oral medication, must be validated by a hospital pharmacist specifically dedicated to cancer therapy.
- 3.7.1. Validation is mandatory as an independent preliminary step in treatment preparation.
- 3.7.2. In order to validate the treatment order, the pharmacist checks the patient's previous treatment (paying attention to cumulative maximum doses), and verify all drugs and administration routes, scheduling, if all doses are correct according to patient weight, BSA and renal and liver function, potential interactions, the patient's allergies, dose adjustments related to previous adverse effects, compliance with site protocols, and whether patient blood counts and other laboratory results allow the treatment to be administered.
- 3.7.3. If any discrepancies are found in the validation process, they must be resolved with the prescribing physician before the preparation process continues.
- 3.8. The hospital has a system for ensuring that preparation is safe and traceable, covering all stages from the prescribing to the administration of antineoplastic drugs.
- 3.8.1. Antineoplastic therapies must be prepared under the control and supervision of the hospital pharmacy department.
- 3.8.2. When antineoplastic therapies administered on-site are prepared off-site, the external site must satisfy all the general requirements for quality, safety and traceability.
- 3.9. It must be ensured that antineoplastic therapies are prepared by specifically trained staff.
- 3.9.1. Antineoplastic therapy must be prepared by health professionals trained to prepare such treatments, and under the direction of a specifically dedicated hospital pharmacist.
- 3.9.2. Health professionals (nurses, technicians) involved in preparing antineoplastics must know the rules of cytotoxic drug management and receive specific training before they start work and regularly thereafter.
- 3.10. The material resources available must allow antineoplastic medication to be prepared under conditions of safety for both patient and healthcare staff, according to legislation and good manufacturing practice.
- 3.10.1. Cancer drugs should be prepared in clean rooms, under negative pressure and using aseptic technique.
- 3.10.2. Specific Class II Type B2 biosafety cabinets are used for preparing cytostatics, and personal protective equipment is worn, in accordance with current regulations.
- 3.10.3. Only authorised staff is allowed in the preparation area.
- 3.10.4. Each site should assess whether it is cost-effective to use robots for preparing cytostatics. These devices improve the accuracy of preparation and provide additional elements of safety.
- 3.11. There should be a safety policy for selecting and storing antineoplastic drugs, aimed at preventing errors with drugs that have similar names or packaging, and to avoid the coexistence at the hospital of presentations of different concentrations. If the usual presentations are changed, staff must be informed, and the computer program updated.
- 3.12. The pharmacy department has standard guidelines or protocols specifying the composition, reconstitution, dilution, stability, labelling, etc. of each drug used in cancer therapies at the site.
- 3.13. Antineoplastic therapy is prepared in the cabinet for one patient at a time, and each drug is prepared individually.
- 3.14. Antineoplastic therapy is prepared in such a way that no further preparation is required by the health professional responsible for administering the treatment. Priming of intravenous tubing and syringes is performed inside the safety cabinet.
- 3.15. A standardised labelling method is available for ensuring easy identification of patient, medication, route and dose. Labels are printed (not handwritten). Mixtures are labelled as soon as they are prepared. The label is checked against the physician order and the worksheet. Labelling for injections includes:
- 3.15.1. Patient's full name.
- 3.15.2. A second unambiguous patient identifier (medical record number or date of birth). Location if applicable.
- 3.15.3. Generic drug name.
- 3.15.4. Drug dose expressed in terms of total content (total dose/total volume).
- 3.15.5. Diluent.
- 3.15.6. Route of administration.
- 3.15.7. Administration rate and duration of infusion.
- 3.15.8. Preparation date and administration date.
- 3.15.9. Expiry date and storage conditions.
- 3.15.10. Instructions for administration (e.g. needs a filter), if applicable.
- 3.15.11. Additional warning label about handling cytotoxics.
- 3.16. Cancer drugs dispensed at hospital for external patients can be labelled individually per patient or provided in their commercial packs.
- 3.16.1. When medication is dispensed individually labelled for a patient, the labelling includes:
- 3.16.1.1. The patient's name a second unambiguous identifier.
- 3.16.1.2. Generic drug name.
- 3.16.1.3. Pharmaceutical form and dose.
- 3.16.1.4. Route of administration.
- 3.16.1.5. Batch number, expiry date and storage conditions.
- 3.16.2. When medication is provided in its commercial forms of presentation, the labelling includes items 3.16.1.2 to 3.16.1.5.
- 3.16.3. The pharmacy department uses bar codes or other systems to verify all medication dispensed to patients or carers for cancer therapies.
- 3.17. In the case of cancer medication pertaining to a clinical trial, as well as the above-mentioned points, the guidance for the trial protocol is followed. The clinical trial protocol and the time of preparation are stated on the labelling.
- 3.18. The components of intravenous mixtures of cancer drugs are verified using bar codes or a similar system. Additionally, a gravimetric method is used to verify correct preparation of the mixture. If this is not possible, the filled syringes and vials are independently double-checked by staff other than the person who prepared them, before they are added to the final solution. The check performed is recorded in writing.
- 3.19. After the prepared mixture has been verified, the antineoplastic drug is inserted into a plastic bag with a leak-proof closure. Transparent bags facilitate identification by nursing staff, with no need for unpacking. Bags are transported in an easily washed, rigid container, identified with the cytotoxic hazard symbol, containing an absorbent plastic pad at the bottom.
- 3.20. Until they are transported, prepared mixtures are stored, in accordance with the storage conditions, in a properly identified, purpose-designed area, bearing in mind the stability data for the mixture.
- 3.21. Prepared mixtures are transported by properly trained healthcare staff. The use of mechanical transport systems such as pneumatic tubes is not recommended.
- 3.22. Antineoplastic therapy is administered by a qualified member of nursing staff.
- 3.23. Before antineoplastic therapy is first administered, an expert nurse must check for the presence of risk factors for extravasation. If several factors are present, prior insertion of a central line should be evaluated.
- 3.24. Before each administration of antineoplastic therapy, patient ID is verified by an expert nurse in the presence of the patient, using at least two identifiers: full name, and a second unambiguous identifier (medical record number, date of birth, or verification by national ID card when administration takes place outside the hospital).

Table 2 (cont.). SEFH//SEEO/SEOM antineoplastic drugs safety recommendations

3 (cont.). Prescribing, preparing, dispensing and administering treatment	3 (cont.). Prescribing, preparing, dispensing and administering treatment
<p>3.25. Before the start of each administration cycle, an expert nurse confirms the treatment with the patient: drug name, infusion time, route of administration, and infusion-related symptoms that must be reported, stipulating which symptoms must be reported urgently by the patient.</p> <p>3.26. Before each administration of cancer therapy, the following are verified and documented by an expert nurse:</p> <ul style="list-style-type: none">3.26.1. Drug name.3.26.2. Dose.3.26.3. Route of administration.3.26.4. Volume to be infused.3.26.5. Administration rate.3.26.6. Expiry date and time.3.26.7. Appearance and physical integrity of the drugs.3.26.8. Integrity and suitability of chemotherapy delivery devices: medical devices and infusion pumps. <p>3.27. The patient's clinical status is documented by nursing staff during treatment and after it ends.</p> <p>3.28. Whenever possible, technologies are introduced to improve patient safety, such as traceability by bar code, data matrix, radio-frequency identification (RFID) or other system, with data transfer to smart infusion pumps.</p> <p>3.29. Systems for recording administered medication are available, so that medication errors can be more easily prevented, and full details can be kept of treatment given.</p> <p>3.30. Extravasation management procedures are defined and antidotes with protocols for using them are available.</p> <p>3.31. Hospitals ensure that home administration of antineoplastic drugs meets the same requirements as at hospital.</p> <p>3.32. At hospitals where intrathecal medication is prepared and/or administered, specific procedures exist to prevent treatment-related errors. They include at least the following:</p> <ul style="list-style-type: none">3.32.1. Intrathecal chemotherapy is prepared separately from intravenous chemotherapy.3.32.2. The labelling of medication for intrathecal use clearly states "for INTRATHECAL use only", written out in full, in bold capital letters.3.32.3. Prepared mixtures are stored separately from intravenous chemotherapy.3.32.4. Drugs for intravenous use and for intrathecal use are not dispensed together for the same patient.3.32.5. Intrathecal chemotherapy is administered after having been independently double-checked by the physician and by the nursing staff involved in administering it.	<p>3.33. All vinca alkaloids are prepared in the pharmacy department in ready-to-administer minibags. The following warning is displayed: "For intravenous use only. Fatal if administered by other routes".</p>
4. Follow-up after antineoplastic drug administration: adherence, toxicity and complications	
	<p>4.1. The hospital has specific procedures for monitoring treatment response, defining the appropriate timing for assessing the treatment regimen and the necessary functional tests.</p> <p>4.2. The hospital has a defined policy for new treatments for patients, which considers:</p> <ul style="list-style-type: none">4.2.1. The availability of new treatments.4.2.2. Monitoring procedures and care plan. <p>4.3. The hospital has a procedure for evaluating, at each visit by the patient, his treatment adherence as well as the toxicity associated and its treatment.</p> <p>4.4. The hospital has a procedure for evaluating and documenting treatment-related adverse reactions and dose adjustments required, and for reporting them before subsequent administration.</p> <p>4.5. For drugs associated with cumulative toxicity, the doses administered are monitored.</p>
5. Staff safety	
	<p>5.1. Health professionals are adequately trained in safety procedures and updated in hazardous drugs handling, and wear personal protective equipment suitable for preparing, dispensing and administering cancer drugs, and for handling the patient's body fluids.</p> <p>5.2. The hospital employs standard operating procedures for preparation and administration, which ensure the safety of people handling cancer drugs, including the use of closed system transfer devices (CSTD) to reduce the risk of vapours and aerosols being released.</p> <p>5.3. The hospital has a protocol to manage accidental exposures and a spill kit is available, with appropriate instructions for use, for those cases, which are registered</p> <p>5.4. The hospital has policies and procedures regarding cytotoxic waste management, in accordance with current legislation.</p>

Bibliography

- Schwappach DL, Wernli M. Medication errors in chemotherapy: Incidence, types and involvement of patients in prevention. A review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(3):285-92. DOI:10.1111/j.1365-2354.2009.01127.x
- Marliot G, Le Rhun E, Sakji I, Bonnetterre J, Cazin JL. Securing the circuit of intrathecally administered cancer drugs: Example of a collective approach. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(3):252-9. DOI:10.1177/1078155210372550
- Markert A, Thierry V, Kleber M, Behrens M, Engelhardt M. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: Strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int J Cancer*. 2009;124(3):722-8. DOI:10.1002/ijc.23991
- Jaehde U, Liekweg A, Simons S, Westfeld M. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci*. 2008;30(2):161-8. DOI:10.1007/s11096-007-9157-4
- Easty AC, Coakley N, Cheng R, Cividino M, Savage P, Tozer R, et al. Safe handling of cytotoxics: Guidelines recommendations. *Curr Oncol*. 2015;22(1):e27-37. DOI:10.3747/co.21.2151
- Gramage Caro T, Palomar Fernández C, Pueyo López C, Sánchez Cuervo M, Gómez de Salazar López de Silanes ME, Bermejo Vicedo T. Validating a classification scheme for medication errors to be used in chemotherapy. *Farm Hosp*. 2011;35(4):197-203. DOI:10.1016/j.farma.2010.04.006
- Saad A, Der-Nigoghossian CA, Njeim R, Sakr R, Salameh P, Massoud M. Prescription errors with chemotherapy: Quality improvement through standardized order templates. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):2329-36.
- Trudeau M, Green E, Cosby R, Charbonneau F, Easty T, Ko Y, et al. Key components of intravenous chemotherapy labeling: A systematic review and practice guideline. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):409-24. DOI:10.1177/1078155210385160
- Ng T, Badry N, de Lemos ML. Rationalizing the use of auxiliary label for oral oncology drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(5):338-43. DOI:10.1177/1078155216650986
- Trudeau M, Green E, Cosby R, Charbonneau F, Easty T, Ko Y, et al. Patient Safety Issues: Key Components of Chemotherapy Labelling 2009 [cited 2018 April 11]. Available at: <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/summary/pebc12-11s.pdf>.

11. Dobish R, Shultz J, Neilson S, Raven A, Chambers CR. Worksheets with embedded checklists support IV chemotherapy safer practice. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(1):142-50. DOI:10.1177/1078155214556009
12. Gandhi S, Tyono I, Pasetka M, Trudeau M. Evaluating an oncology systemic therapy computerized physician order entry system using international guidelines. *J Oncol Pract.* 2014;10(2):e14-25. DOI:10.1200/JOP.2013.000914
13. Kukreti V, Cosby R, Cheung A, Lankshear S, ST Computerized Prescriber Order Entry Guideline Development Group. Computerized prescriber order entry in the outpatient oncology setting: from evidence to meaningful use. *Curr Oncol.* 2014;21(4):e604-12. DOI:10.3747/co.21.1990
14. Ortiz-Martin B, Pena-Cabia S. Degree of technological implementation in intravenous chemotherapy management in hospitals of the Autonomous Community of Madrid. *Farm Hosp.* 2017;41(4):488-96. DOI:10.7399/fh.2017.41.4.10729
15. Shulman LN, Miller RS, Ambinder EP, Yu PP, Cox JV. Principles of safe practice using an oncology EHR system for chemotherapy ordering, preparation, and administration, Part 2 of 2. *J Oncol Pract.* 2008;4(5):254-7. DOI:10.1200/JOP.0857501
16. Kullberg A, Larsen J, Sharp L. "Why is there another person's name on my infusion bag?" Patient safety in chemotherapy care - a review of the literature. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(2):228-35. DOI:10.1016/j.ejon.2012.07.005
17. Bubalo J, Warden BA, Wiegel JJ, Nishida T, Handel E, Svoboda LM, et al. Does applying technology throughout the medication use process improve patient safety with antineoplastics? *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(6):445-60. DOI:10.1177/1078155213514469
18. Casiraghi A, Franzè S, Rocco P, Minghetti P. Risk management of in-hospital administration of anticancer drugs: impact of Raccomandazione 14 from the Italian Ministry of Health. *Tumori.* 2016;102(Suppl. 1):2-6. DOI:10.5301/tj.5000538
19. Carrington C, Stone L, Koczwara B, Searle C, Siderov J, Stevenson B, et al. The Clinical Oncological Society of Australia (COSA) guidelines for the safe prescribing, dispensing and administration of cancer chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2010;6(3):220-37. DOI:10.1111/j.1743-7563.2010.01321.x
20. Leung M, Bland R, Baldassarre F, Green E, Kaizer L, Hertz S, et al. Safe Administration of Systemic Cancer Therapy: Introduction and General Methods 2012 [cited 2018 April 11]. Available at: <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc12-12f.pdf>.
21. Leung M, Bland R, Baldassarre F, Green E, Kaizer L, Hertz S, et al. Safe Administration of Systemic Cancer Therapy. Part 1: Safety During Chemotherapy Ordering, Transcribing, Dispensing, and Patient Identification 2012 [cited 2018 April 11]. Available at: <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/summary/pebc12-12-1s.pdf>.
22. Leung M, Bland R, Baldassarre F, Green E, Kaizer L, Hertz S, et al. Safe Administration of Systemic Cancer Therapy. Part 2: Administration of Chemotherapy and Management of Preventable Adverse Events 2014 [cited 2018 April 11]. Available at: <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/summary/pebc12-12-2s.pdf>.
23. Scottish Government. Guidance for the safe delivery of systemic anti-cancer therapy 2012 [cited 2018 April 11]. Available at: http://www.sehd.scot.nhs.uk/mels/CEL2012_30.pdf.
24. Neuss MN, Gilmore TR, Belderson KM, Billett AL, Conti-Kalchik T, Harvet BE, et al. 2016 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards, including standards for pediatric oncology. *Oncol Nurs Forum.* 2017;44(1):31-43. DOI:10.1188/17ONF.31-43
25. Neuss MN, Polovich M, McNiff K, Esper P, Gilmore TR, Lefebvre KB, et al. 2013 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. *J Oncol Pract.* 2013;9(2 Suppl):5s-13s. DOI:10.1200/JOP.2013.000874
26. Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, Lefebvre KB, Cummings C, Galio M, et al. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *Oncol Nurs Forum.* 2009;36(6):651-8. DOI:10.1188/09.ONF.651-658
27. Goldspiel B, Hoffman JM, Griffith NL, Goodin S, DeChristoforo R, Montello CM, et al. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(8):e6-e35. DOI:10.2146/sp150001
28. Greenall J, Shastay A, Vaida AJ, U D, Johnson PE, O'leary J, et al. Establishing an international baseline for medication safety in oncology: Findings from the 2012 ISMP International Medication Safety Self Assessment(R) for Oncology. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(1):26-35. DOI:10.1177/1078155214556522
29. ISMP Canada. ISMP International Medication Safety Self Assessment for Oncology 2012 [cited 2018 April 11]. Available at: https://mssa.ismp-canada.org/data/oncology/mssa_oncology.pdf.
30. Gilmore TR, Schulmeister L, Jacobson JO. Quality Oncology Practice Initiative Certification Program: Measuring implementation of chemotherapy administration safety standards in the outpatient oncology setting. *J Oncol Pract.* 2013;9(2 Suppl):14s-8s. DOI:10.1200/JOP.2013.000886
31. Griffin MC, Gilbert RE, Broadfield LH, Easty AE, Trbovich PL, Griffin MC, et al. ReCAP: Comparison of independent error checks for oral versus intravenous chemotherapy. *J Oncol Pract.* 2016;12(2):168-9; e80-7. DOI:10.1200/JOP.2015.005892
32. Ribed A, Escudero-Vilaplana V, Romero-Jiménez RM, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Séez M. Guiding pharmacist clinical interviews: a safety tool to support the education of patients treated with oral antineoplastic agents. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):427-35. DOI:10.1517/14740338.2016.1150998
33. Lester J. Safe handling and administration considerations of oral anticancer agents in the clinical and home setting. *Clin J Oncol Nurs.* 2012;16(6):E192-7. DOI:10.1188/12.CJON.E192-E197
34. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: Recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Pract.* 2011;7(1):7-12. DOI:10.1200/JOP.2011.71.e7
35. Rudnitzki T, McMahon D. Oral agents for cancer: safety challenges and recommendations. *Clin J Oncol Nurs.* 2015;19(3 Suppl):41-6. DOI:10.1188/15.S1.CJON.41-46
36. Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH. Plan estratégico de atención farmacéutica al paciente oncohematológico 2016 [cited 2018 April 11]. Available at: <http://gruposdetrabaja.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/plan%20estrategico%202020.pdf>.
37. Arcusa Lanza A, León Carbonero AI, Vera García R, Juan Vidal OJ, Del Barco Berrón S, Guillot Morales M, et al. Hospitales de día en Oncología. Jara Sánchez C, Ayala de la Peña F, Virizuela JA, editors: Sociedad Española de Oncología Médica; 2015.
38. Jara C, Ayala F, Virizuela JA, Oncology Day Hospital Task Force. The oncology day hospital in Spain: An updated analysis of Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) looking forward. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(3):269-72. DOI:10.1007/s12094-016-1610-1
39. Jacobson JO, Polovich M, Gilmore TR, Schulmeister L, Esper P, Lefebvre KB, et al. Revisions to the 2009 American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards: Expanding the scope to include inpatient settings. *J Oncol Pract.* 2012;8(1):2-6. DOI:10.1200/JOP.2011.000339
40. North Wales Cancer Network. Standards for the safe use of oral anticancer medicines 2008 [cited 2018 April 11]. Available at: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/docopen.cfm?orgid=456&id=99534>.

ANEX 1

Grupo de Trabajo SEFH-SEEO-SEOM para la seguridad del paciente oncológico

María José Otero, Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España), Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; Ruth Vera, Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España; Cristina González-Pérez, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España; Francisco Ayala de la Peña, Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Me-

seguer, Murcia, España; Ángeles Peñuelas, Coordinadora de Enfermería Oncológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Barcelona, España; Nuria Quer, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España; Juan Manuel Sepúlveda, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España; Nuria Doménech-Climent, Adjunta de Enfermería, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Profesora Asociada, Universidad de Alicante, Alicante, España; Juan Antonio Virizuela, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; Patricia Beorlegui, Enfermería Clínica Avanzada, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España; María Queral Gorgas, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.



Farmacia HOSPITALARIA

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

ÍNDICE ANUAL 2018
Recibido el 30 de septiembre de 2018;
aceptado el 31 de octubre de 2018.
DOI: 10.7399/fh.11155



ÍNDICE DE AUTORES (Vol. 42-2018)

A

Abdel-Kader Martín L., 120
Acosta-Robles P. J., 22
Aguirre-del Pino R., 191
Allende-Bandrés M. Á., 37
Almachel-Rivadeneira M., 10
Alonso-Herreros J. M., 82, 212
Alonso-Ojembarrena A., 168
Álvarez de Sotomayor M., 120
Álvarez Díaz A. M., 53
Álvarez Martín T., 29
Álvarez-Vázquez C., 191
Amor-García M. Á., 103
Antón Vázquez V., 35
Arenere-Mendoza M., 37
Arias L., 244
Armada F., 244
Arriola Villalobos P., 82
Asensi Díez R., 73
Asensi-Díez R., 180, 204
Ayala de la Peña F., 261

B

Badia Tahull M., 116
Benedí-González J., 62
Beobide-Tellería I., 141
Bermejo Vicedo T., 53, 187
Bermejo-Vicedo T., 62
Blanco Ramos J. R., 120
Blanco-Sánchez G., 168
Brandariz Núñez D., 31
Bravo José P., 159

C

Caba-Porras I., 68
Caballero-Requejo C., 135
Cajarville-Ordoñana G., 180
Calleja López J. L., 53
Calleja-Hernández M. Á., 189
Calvo-Cidoncha E., 128
Calvo-Salazar R. A., 228
Calzas J., 27
Campano-Pérez I. L., 16
Candela-Toha Á., 62
Cantillana-Suárez M. de G., 200
Cañete C., 82
Carcedo D., 95
Carreras-Soler M. J., 180
Casajús-Navasal A., 1
Castañeda-Macias I., 163

Catalá-Pindado M. Á., 197
Cercós Ileti A. C., 212
Cervera E., 244
Chamarro Rubio S., 53
Clopés-Estela A., 204
Codina-Jané C., 128
Colorado-Araujo M.º de las M., 137
Cordero Puentes L., 95
Corominas H., 35
Cozar-Olmos J. M., 212
Crespo-Diz C., 16, 221
Crespo-Martínez C., 68
Cristóbal-Gutiérrez H., 137
Cuesta-López I., 62
Culebras J. M., 93

D

David M., 228
Dávila-Pousa C., 82
Dávila-Pousa M. C., 221
de Andrés-Lázaro A. M., 217
de Andrés-Nogales F., 244
de la Rubia-Nieto A., 147
de Toledo M. I., 108
del Río-Valencia J. C., 204
Delgado-Ortega L., 95
Delgado-Silveira E., 53
Díaz Gómez E., 33
Díaz-Carrasco M. S., 10
Díaz-Redondo A., 103
Dourado Silva P. H., 108

E

Espauella-Panicot J., 128

F

Fernández Villalba E. M., 139
Fernández-Ávila J. J., 10
Fernández-Cañabate E., 20
Fernández-Cañabate S., 20
Fernández-Gómez J. M., 212
Fernández-Megía M. J., 45
Fernández-Prada M., 191
Fernández-Redondo D., 89
Fernández-Villalba E., 159
Ferrando Piqueres R., 29
Ferrari-Piquero J. M., 5, 89
Ferro-Urguen Á., 141
Fonseca Lima R., 108
Font Noguera I., 45

Fraga-Fuentes M. D., 73, 180
Fraga-Fuentes M.º D., 204
Frutos Pérez-Surio A., 37
Fuentes-Irigoyen R., 82

G

Gallardo-Anciano J., 1
Gálvez Múgica M. A., 53
García de la Paz A. M., 137
García Díaz B., 33
García Menéndez G., 53
García Muñoz N., 35
García Navarro B., 31
García-Muñoz C., 5, 89
García-Palomo M., 82
García-Robles A. A., 73
García-Sánchez M. J., 147
Garcías de España M. del C., 95
Gaspar-Carreño M., 212
Gastalver-Martín C., 180
Genua-Goena M. I., 141
Ginés Rubió J., 95
Ginestal-López R. C., 251
Gómez-Gómez D., 137
Gómez-Lumbreras A., 184
González-Bueno J., 128
González-de-la-Presa B., 239
González-Freire L., 16, 221
González-Haba-Peña E., 234
González-Pérez C., 261
González-Pérez Y., 1
González-Vaquero D., 22
Guarc Prades E., 31
Guerra-Prado M., 197

H

Hebe Petit G., 35
Hernández Corredoira V., 31
Herranz A., 43
Herranz Alonso A., 103
Herranz-Alonso A. M., 234
Hidalgo Correas F. J., 33
Hidalgo-Peña L., 191
Huerta-González I., 191

I

Ibáñez-García S., 103
Ibares-Frías L., 82
Iglesias-Peinado I., 234

J

Jiménez-Guerrero L., 163

L

Lázaro-López E., 25
 Leiva Badosa E., 116
 Letellez J., 27
 Llop Talaverón J. M., 116
 López Briz E., 73
 López-Cabezas C., 82, 239
 Lozano-Blázquez A., 180, 219

M

Mangues-Bafalluy I., 180
 Manrique-Rodríguez S., 234
 Manzano-García M., 200
 Mañez Ortiz M. Á., 91
 Marín-Gorricho R., 1
 Martín de Rosales Cabrera A. M., 82
 Martín-Aragón Álvarez S., 53
 Martín-Delgado M. C., 189
 Martínez C., 244
 Martínez-Arrechea S., 141
 Martínez-Callejo V., 137
 Martínez-de la Plata J. E., 22
 Martínez-López de Castro N., 180
 Martínez-Ortega C., 191
 Martos-Rosa A., 22
 Matilla-Fernández M. B., 180
 Meneu R., 174
 Merino Sanjuán M., 45
 Miana-Mena M. T., 239
 Miró Andreu Ò., 217
 Mirólsasi B., 141
 Mohedano E., 27
 Molist-Brunet N., 128
 Monteagudo-González L., 135
 Montero Delgado J. A., 91
 Montero Errasquín B., 53
 Morales-Molina J. A., 22
 Morillo-Verdugo R., 120, 180, 200
 Moya de Alarcón C., 95

N

Nebot-Villacampa M. J., 1
 Negro E., 43
 Negro-Vega E., 219
 Nieto Gómez G., 53
 Nieves-Sedano M., 89
 Novak A., 116
 Núñez-Núñez M., 163

O

Ochagavía-Sufrategui M., 137
 Olivera-Fernández R., 16
 Oliveros N. V., 53
 Olmo-Revuelto M. A., 197
 Olmos-Jiménez R., 147
 Ordovás Baines J. P., 187
 Otero M. J., 261
 Oyagüez I., 244

P

Pantín C., 27
 Parro Martín M.º Á., 159
 Pelegrín-Montesinos S., 10
 Peñuelas Á., 261
 Pérez Menéndez Conde C., 53
 Pérez-Encinas M., 180
 Peris Marí J. F., 139, 159
 Pernía-López M. S., 82
 Picón R., 31
 Pitarch Bort G., 29
 Poveda-Andrés J. L., 45, 152
 Puebla Villaescusa A., 33
 Puértolas-Tena I., 37

Q

Quer N., 261

R

Raga Jiménez C., 29
 Ramírez Cruz S., 33
 Ramírez-Roig C., 10, 147
 Riestra A. C., 82
 Robustillo-Cortés M. de las A., 200
 Rodríguez-Naranjo C. M., 228
 Rodríguez-Ferreras A., 25
 Rodríguez-Quesada P. P., 5
 Romero-Jiménez R. M.º, 68

S

Salazar-Santander C., 239
 Salcedo Mingoarranz Á. L., 33
 Salguero-Olid A., 168
 Sánchez-Cuervo M., 62
 Sánchez-Muniz F. J., 93
 Sandoval-Fernández del Castillo S., 163
 Sanjurjo-Sáez M., 103, 234
 Sevilla-Sánchez D., 128
 Sierra Sánchez J. F., 73
 Silva Naves J. de O., 108
 Sirvent-Ochando M., 68
 Suñé Negre J. M., 116

T

Tejada-González P., 68
 Ticó Grau J. R., 116
 Tomás-Luiz A., 10
 Trapero-Bertran M., 184

U

Unda-Urzáiz M., 212
 Urbietta-Sanz E., 135
 Urcelay Segura J. L., 82

V

Valderrey-Pulido M., 147
 Valencia-Acosta N. Y., 228
 Valero-Domínguez M., 137
 Valero-García S., 152
 Vázquez-Blanco S., 221
 Vázquez-Polo A., 68

Vejo-Puente E., 137
 Velasco-Roces L., 25
 Vera R., 261
 Vicente-Sánchez S., 147
 Vila M. N., 82
 Villalobos-Torres L., 204

Y

Yañez Martínez J. R., 82

Z

Zafra-Morales R., 1
 Zapata-Mesa M. I., 228
 Zapico-García I., 25



Farmacia HOSPITALARIA

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

ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE (Vol. 42-2018)

4CMenB

Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales, 191

Aceite de soja

Determinación de fitosteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral, 116

Adherencia

Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos, 73

Adherencia a la medicación

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

Adherencia terapéutica

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

Adulto

Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados, 10

Agentes

La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la "medicalización", 174

Agentes antineoplásicos

Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados, 10

Agentes antineoplásicos

Estudio comparativo de contaminación de tres sistemas cerrados para la preparación de fármacos peligrosos mediante simulación con fluroseína, 234

Agentes antineoplásicos

Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer, 261

Albúmina

Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica, 16

Almacenamiento de medicamentos/normas

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

Anakinra

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

Análisis de costes

Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico, 62

Análisis del impacto presupuestario

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

Análisis modal de fallos y efectos

Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos, 239

Análisis químico

Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos, 239

Anciano

Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH, 1

Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)

Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH, 1

Anticholinergic Risk Scale (ARS)

Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH, 1

Antineoplásico oral

Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real, 5

Artritis reumatoide

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

Atención centrada en el paciente

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

Atención farmacéutica

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

Atención farmacéutica

Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO, 200

Atención farmacéutica

Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad, 228

Atención intermedia

Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora, 197

Atención Primaria de Salud

Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora, 197

Automatización

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

BCG

Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 212

Benzodiacepina

Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH, 1

Biosimilares

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

Calidad asistencial

Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO, 200

Carcinoma renal

Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso, 33

CenSeguridad del paciente

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

Centro sociosanitario

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

Centros sociosanitarios

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

Certolizumab

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

Cirugía

Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacino: a propósito de un caso, 22

Citomegalovirus

Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib, 25

Colirios

Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas, 82

Complejidad farmacoterapéutica

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

Conjuntivitis atópica

Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica tratada con tocilizumab, 29

Consenso

Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas, 82

Contaminación ambiental

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

Contaminación de fármacos

Estudio comparativo de contaminación de tres sistemas cerrados para la preparación de fármacos peligrosos mediante simulación con fluoresceína, 234

Contaminación de superficies

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

Continuidad de la atención al paciente

Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora, 197

Control de calidad

Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas, 221

Control de calidad

Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos, 239

Coste-efectividad

Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados, 204

Costes y análisis de costes

Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético, 244

Cuidados intensivos

Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico, 62

Cumplimiento del paciente

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

Cutáneo

Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso, 33

Deficiencia

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

Degeneración macular

Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas, 82

Dermatitis atópica

Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica tratada con tocilizumab, 29

Dexametasona

Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético, 244

Dispensación

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

Edema macular

Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético, 244

Efecto adverso raro

Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso, 31

Efectos adversos

Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales, 191

Efectos secundarios relacionados con medicamentos y reacciones adversas

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

Elaboración de fármacos

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

Emulsiones lipídicas

Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral, 116

Endoftalmitis

Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas, 82

Enfermedad crónica

Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora, 197

Enfermedad de Alzheimer

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro, 251

Enfermedades autoinmunes

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro, 251

Enfermedades hematológicas

Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica, 16

Enfermedades neurológicas

Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica, 16

Envejecimiento

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

Envejecimiento

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

Envejecimiento

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

Equipos y suministros

Estudio comparativo de contaminación de tres sistemas cerrados para la preparación de fármacos peligrosos mediante simulación con fluoroscopia, 234

Errores de medicación

Monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico hospitalario mediante el programa paciente centinela, 45

Errores de medicación

Clasificación de los grupos de medicamentos según su nivel de riesgo en el ámbito hospitalario, 53

Errores de medicación

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

Errores de medicación

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

Errores de medicación

Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad, 228

Errores de medicación

Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer, 261

Esclerosis múltiple

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro, 251

España

Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético, 244

Estabilidad

Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas, 221

Estándares de práctica

Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles, 68

Etopósido

Identificación indirecta de reacción de hipersensibilidad a etopósido mediada por polisorbato 80, 27

Evaluación del riesgo

Clasificación de los grupos de medicamentos según su nivel de riesgo en el ámbito hospitalario, 53

Evaluación económica

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

Experiencia

Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO, 200

Exposición ocupacional

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

Exposición ocupacional

Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 212

Farmacéutico hospitalario

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

Fármacos antineoplásicos

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

Fármacos vasoactivos

Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico, 62

Farmacoterapia

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

Fitoesteroles

Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral, 116

Flúter auricular

Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso, 33

Formulación magistral

Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas, 221

Formularios

Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas, 221

Gases

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

Genes BRCA1

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

Genes BRCA2

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

Gestión de la seguridad

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

Gestión del riesgo

Clasificación de los grupos de medicamentos según su nivel de riesgo en el ámbito hospitalario, 53

Gestión del riesgo

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

Glicopéptidos

Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos, 73

Hematología

Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib, 25

Hipersensibilidad

Identificación indirecta de reacción de hipersensibilidad a etopósido mediada por polisorbato 80, 27

Hospital

Clasificación de los grupos de medicamentos según su nivel de riesgo en el ámbito hospitalario, 53

Hospital

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

Hospitalizado

Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados, 10

Idelalisib

Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib, 25

Indicador de calidad

Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas, 221

Índice de fragilidad

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

Infección pulmonar

Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib, 25

Infecciones cutáneas

Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos, 73

Infecciones de piel y tejidos blandos

Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos, 73

Inmunoglobulina E

Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica tratada con tocilizumab, 29

Inmunoterapia

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro, 251

Instilación vesical

Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 212

Interacciones farmacológicas

Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados, 10

Interacciones medicamentosas

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

Intercambio de plasma

Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica, 16

Intercambio terapéutico

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

Investigación en Servicios de Salud

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

Inyección intravítrea

Rituximab intravítrea como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular, 20

Inyección intravítrea

Análisis de impacto presupuestario del implante intravítrea de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético, 244

Inyecciones intraoculares

Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas, 82

Inyecciones intravítreas

Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas, 82

L-carnitina

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

Leucemia linfática crónica

Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib, 25

Levofloxacin

Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacin: a propósito de un caso, 22

Linfoma

Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso, 33

Linfoma difuso de células B grandes

Rituximab intravítrea como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular, 20

Linfoma no Hodgkin

Rituximab intravítrea como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular, 20

Linfoma primario de colon

Rituximab intravítrea como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular, 20

Linfoma vitreoretiniano

Rituximab intravítrea como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular, 20

Medicalización

La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la “medicalización”, 174

Medicalización

La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la “medicalización”, 174

Medicamentos biológicos

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

Medicamentos peligrosos

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

Medicamentos peligrosos

Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 212

Meningitis

Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales, 191

Meningococo

Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales, 191

Método RAND/UCLA

Clasificación de los grupos de medicamentos según su nivel de riesgo en el ámbito hospitalario, 53

Metotrexato

Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso, 33

Micronutrientes

Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles, 68

Migraña

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro, 251

Mitomicina C

Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 212

Monitorización de la calidad

Monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico hospitalario mediante el programa paciente centinela, 45

Motores

La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la "medicalización", 174

Multimorbilidad

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

Neoplasia ovárica

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

Neuromielitis óptica

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro, 251

Neutropenia

Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso, 31

Nutrición parenteral

Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles, 68

Nutrición parenteral

Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral, 116

Nutrición parenteral

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

Nutrición parenteral

Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos, 239

Olaparib

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

Olaratumab

Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados, 204

Oncología

Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real, 5

Oncológico

Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados, 10

Oritavancina

Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos, 73

Paciente

Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO, 200

Pacientes inmunocomprometidos

Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales, 191

Pancitopenia

Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacino: a propósito de un caso, 22

Pancitopenia

Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso, 31

Parámetros de función hepática

Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral, 116

Patologías neurológicas

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro, 251

Pazopanib

Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso, 33

Pediatría

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

Pericarditis refractaria

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

pH

Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas, 221

Plasmaféresis

Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica, 16

Pluripatológico

Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora, 197

Poli(ADP-ribosa) Inhibidores de la polimerasa

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

Polifarmacia

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

Polifarmacia

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

Polimedicación

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

Polisorbato 80

Identificación indirecta de reacción de hipersensibilidad a etopósido mediada por polisorbato 80, 27

Prematuro

Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos, 239

Preparación de fármacos

Estudio comparativo de contaminación de tres sistemas cerrados para la preparación de fármacos peligrosos mediante simulación con fluoresceína, 234

Preparaciones farmacéuticas

Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas, 82

Prescripción de fármacos

Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real, 5

Prescripción inadecuada

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

Presupuestos

Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético, 244

Prevención y control

Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer, 261

Problemas relacionados con la medicación

Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora, 197

Protocolo

Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico, 62

Queratitis

Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas, 82

Quinolonas

Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacino: a propósito de un caso, 22

Reacción anafiláctica

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

Recambio plasmático terapéutico

Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica, 16

Recién nacido pretérmino

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

Reingresos

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

Resistencia

Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos, 73

Retardada

Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacino: a propósito de un caso, 22

Rituximab

Rituximab intravítreo como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular, 20

Salud pública

Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad, 228

Sarcoma de partes blandas

Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados, 204

Sarcoma de tejido blando

Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso, 33

Seguimiento postautorización

Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales, 191

Seguridad

Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib, 25

Seguridad

Monitorización de la calidad del proceso farmacoterapéutico hospitalario mediante el programa paciente centinela, 45

Seguridad

Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos, 239

Seguridad del paciente

Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Espa-

ñola de Oncología Médica para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer, 261

Servicio de Farmacia Hospitalaria

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

Servicios farmacéuticos

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

Sistema seguro de organización y administración

Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer, 261

Sistemas cerrados

Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 212

Sobrediagnóstico

La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la "medicalización", 174

Sobret ratamiento

La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la "medicalización", 174

Sobreutilización

La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la "medicalización", 174

Suplementación

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

Sustancias peligrosas

Estudio comparativo de contaminación de tres sistemas cerrados para la preparación de fármacos peligrosos mediante simulación con fluoresceína, 234

Taquicardia

Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso, 33

Tocilizumab

Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica tratada con tocilizumab, 29

Trastornos del movimiento

Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro, 251

Tratamiento antirretroviral

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

Trombocitopenia

Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso, 31

Unidad de mezclas intravenosas

Impacto de la protocolización de mezclas intravenosas de fármacos vasoactivos en el coste del tratamiento del paciente crítico, 62

Uso compasivo

Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real, 5

Uso fuera de ficha técnica

Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real, 5

Utilización de fármacos

Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles, 68

Vacuna

Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales, 191

Valoración integral geriátrica

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

Vancomicina

Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso, 31

VIH

Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH, 1

VIH

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

VIH

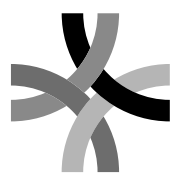
Interacciones potenciales en una cohorte de pacientes VIH positivos de edad avanzada, 163

VIH

Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO, 200

Zinc

Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles, 68



Farmacia HOSPITALARIA

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

ÍNDICE GENERAL (Vol. 42-2018)

VOL. 42. ENERO-FEBRERO 2018. N.º 1

ORIGINALES

- **Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH**, 1
Andrea Casajús-Navasal, Raquel Marín-Gorricho, Jara Gallardo-Anciano, María José Nebot-Villacampa, Ricardo Zafra-Morales, Yared González-Pérez
- **Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real**, 5
Carmen García-Muñoz, Pedro Pablo Rodríguez-Quesada, José Miguel Ferrari-Piquero
- **Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados**, 10
María Sacramento Díaz-Carrasco, Miguel Almanchel-Rivadeneira, Aina Tomás-Luiz, Sandra Pelegrín-Montesinos, Cristina Ramírez-Roig, Juan José Fernández-Ávila

ORIGINALES BREVES

- **Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica clínica**, 16
Isabel Laura Campano-Pérez, Rosario Olivera-Fernández, Lara González-Freire, Carlos Crespo-Diz

CASOS CLÍNICOS

- **Rituximab intravítreo como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular**, 20
Eva Fernández-Cañabate, Sonia Fernández-Cañabate
- **Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacino: a propósito de un caso**, 22
Diana González-Vaquero, Juan Enrique Martínez-de la Plata, Alba Martos-Rosa, Pedro José Acosta-Robles, José Antonio Morales-Molina
- **Infección pulmonar polimicrobiana asociada al uso de idelalisib**, 25
Adrián Rodríguez-Ferreras, Lucía Velasco-Roces, Eva Lázaro-López, Isabel Zapico-García
- **Identificación indirecta de reacción de hipersensibilidad a etopósido mediada por polisorbato 80**, 27
Carmen Pantín, Javier Letellez, Julia Calzas, Ester Mohedano
- **Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica tratada con tocilizumab**, 29
Celia Raga Jiménez, Tamara Álvarez Martín, Raúl Ferrando Piqueres, Gerard Pitarch Bort
- **Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso**, 31
David Brandariz Núñez, Eva Guarc Prades, Bárbara García Navarro, Rafael Picón, Virginia Hernández Corredoira
- **Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso**, 33
Ana Puebla Villaescusa, Estrella Díaz Gómez, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas, Benito García Díaz
- **Linfoma cutáneo asociado a metotrexato en un paciente con artritis reumatoide**, 35
Vanesa Antón Vázquez, Héctor Corominas, Nadia García Muñoz, Gisela Hebe Petit

CARTAS AL DIRECTOR

- **Incorporación del farmacéutico de hospital al proyecto "Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España"**, 37
Alberto Frutos Pérez-Surio, María Ángeles Allende-Bandrés, Isabel Puértolas-Tena, Mercedes Arenere-Mendoza

OTROS

- **Revisores de originales publicados en 2017**, 40
- **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2017**, 42

VOL. 42. MARZO-ABRIL 2018. N.º 2

EDITORIAL

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

ORIGINALES

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

REVISIÓN

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

ARTÍCULO ESPECIAL

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

CASO CLÍNICO

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

VOL. 42. MAYO-JUNIO 2018. N.º 3**EDITORIAL**

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

ORIGINALES

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

REVISIÓN

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

ARTÍCULO ESPECIAL

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

CASO CLÍNICO

- **Reacción anafiláctica por certolizumab en una mujer joven con artritis reumatoide**, 135
Carmen Caballero-Requejo, Laura Monteagudo-González, Elena Urbieto-Sanz

FE DE ERRORES

- **«Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan)»**, 137
Héctor Cristóbal-Gutiérrez, Virginia Martínez-Callejo, Ana María García de la Paz, David Gómez-Gómez, María Ochagavía-Sufategui, Marta Valero-Domínguez, M.º de las Mercedes Colorado-Araujo, Elena Vejo-Puente

VOL. 42. JULIO-AGOSTO 2018. N.º 4**EDITORIAL**

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

ORIGINALES

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

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

REVISIÓN

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

- **La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la “medicamentización”**, 174
Ricard Meneu
- **Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares**, 180
Noemí Martínez-López de Castro, María Belén Matilla-Fernández, María Dolores Fraga-Fuentes, Irene Mangues-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

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

VOL. 42. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2018. N.º 5**EDITORIALES**

- **Evaluación del sesgo de género en la revista Farmacia Hospitalaria 2016-2018**, 187
Juan Pablo Ordovás Baines, Teresa Bermejo Vicedo
- **Farmacia hospitalaria y Medicina Intensiva: una alianza necesaria**, 189
María Cruz Martín-Delgado, Miguel Ángel Calleja-Hernández

ORIGINAL

- **Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales**, 191
María Fernández-Prada, Carmen Martínez-Ortega, Lara Hidalgo-Peña, Clara Álvarez-Vázquez, Rodrigo Aguirre-del Pino, Ismael Huerta-González

ORIGINALES BREVES

- **Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora,** 197
Marta Guerra-Prado, María Adelina Olmo-Revuelto, Miguel Ángel Catalá-Pindado
- **Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO,** 200
María de Gracia Cantillana-Suárez, Mercedes Manzano-García, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo

ARTÍCULOS ESPECIALES

- **Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados,** 204
Juan Carlos del Río-Valencia, Rocío Asensi-Díez, Lorenzo Villalobos-Torres, Ana Clopés-Estela, M.ª Dolores Fraga-Fuentes
- **Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria,** 212
Miguel Unda-Urzáiz, Jose María Alonso-Herreros, Jesus Maria Fernández-Gómez, Marisa Gaspar-Carreño, Jose Manuel Cozar-Olmos, Ana Cristina Cercós Lletí, en representación del Grupo de Trabajo de Medicamentos Peligrosos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

VOL. 42. NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2018. N.º 6

EDITORIAL

- **La contribución del farmacéutico clínico a la atención del paciente en Urgencias,** 217
Ana María de Andrés-Lázaro, Óscar Miró Andreu
- **Evaluar para formar,** 219
Eva Negro-Vega, Ana Lozano-Blázquez

ORIGINALES

- **Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas,** 221
Silvia Vázquez-Blanco, Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Carlos Crespo-Diz
- **Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad,** 228
Rosa Alexandra Calvo-Salazar, Maribel David, Martha Isabel Zapata-Mesa, Carolina María Rodríguez-Naranjo, Naira Yadira Valencia-Acosta
- **Estudio comparativo de contaminación de tres sistemas cerrados para la preparación de fármacos peligrosos mediante simulación con fluoresceína,** 234
Eva González-Haba-Peña, Silvia Manrique-Rodríguez, Ana María Herranz-Alonso, Irene Iglesias-Peinado, María Sanjurjo-Sáez
- **Análisis bioquímico como método eficiente para aumentar la seguridad de la nutrición parenteral en neonatos,** 239
Carlota Salazar-Santander, María Teresa Miana-Mena, Bernardino González-de-la-Presa, Carmen López-Cabezas
- **Análisis de impacto presupuestario del implante intravítreo de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético,** 244
Enrique Cervera, Fernando de Andrés-Nogales, Félix Armadá, Luis Arias, Itziar Oyagüez, Concha Martínez

REVISIÓN

- **Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro,** 251
Ricardo Constantino Ginestal-López

DOCUMENTO DE CONSENSO

- **Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermería Oncológica y la Sociedad Española de Oncología Médica para el manejo seguro de la medicación antineoplásica del paciente con cáncer,** 261
María José-Otero, Ruth Vera, Cristina González-Pérez, Francisco Ayala-de-la-Peña, Ángeles Peñuelas, Nuria Quer, Grupo de Trabajo SEFH-SEEO-SEOM para la seguridad del paciente oncológico
- **Índice Anual,** 269

FIN DEL VOLUMEN 42