

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](http://www.sefh.es) y [www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com](http://www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com)

## Originales

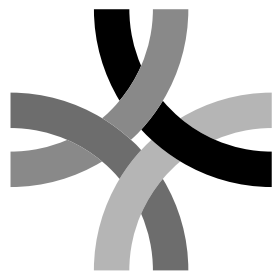
- 1** **Modelo de teleconsulta farmacéutica integrada en la historia clínica electrónica del paciente**  
*Marisol Samartín-Ucha, Guadalupe Piñeiro-Corrales, Grupo de Trabajo de Continuidad Asistencial de la EOXI Vigo*
- 6** **Terapia de presión negativa con instilación para el tratamiento de heridas infectadas: recomendaciones de utilización basadas en la evidencia**  
*Clara Cortell-Fuster, Marisa Gaspar-Carreño, Rubén Achau-Muñoz, Trinidad Delgado-Ruiz, Ana Hortelano-Otero*
- 13** **Impacto clínico-económico del cambio de protocolo de uso de basiliximab en el trasplante hepático**  
*Inmaculada Plasencia-García, Enrique Tévar-Alfonso, Antonio González-Rodríguez, Antonia Moreno-García, Javier Merino-Alonso, Armando Aguirre-Jaime*
- 19** **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional en la Unión Europea**  
*Gloria Manso, Fernando Neira, Sandra Ortega, Luis H. Martín, María Sáinz, Esther Salgueiro*
- 24** **Persistencia de medicamentos biológicos durante ocho años en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis**  
*María Ángeles González-Fernández, Elena Villamañán, Inmaculada Jiménez-Nácher, Francisco Moreno, Alicia Herrero, Alejandro Balsa*
- 31** **Concordancia entre la complejidad farmacoterapéutica calculada y la percibida por los pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral**  
*Mercedes Manzano-García, Reyes Serrano-Giménez, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo*

## Cartas al director

- 36** **Coloración dental por índigo carmín. Excipientes: la asignatura pendiente**  
*Adrián Rodríguez-Ferreras, Jesús Ruiz-Salazar*

## Otros

- 39** **Revisores de originales publicados en 2018**
- 41** **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2018**



# 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](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

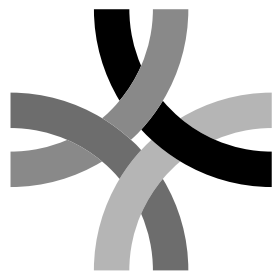
### Contacto de soporte

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<sup>a</sup> 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**

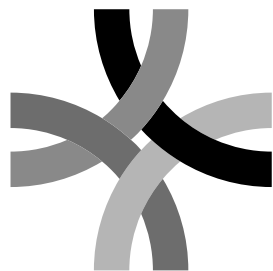
Dña. Cristina Calzón Blanco

### **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

Olatz Ibarra Barrueta  
Hospital de Urduliz - Alfredo Espinosa. OSI Uribe.  
Urduliz. Bizkaia  
España  
mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

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

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

Eduardo López Briz  
Hospital Universitario y Politécnico la Fe.  
Valencia  
España  
lopez\_edubri@gva.es

Juan Pablo Ordovás Baines  
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia  
España  
ordovas\_jua@gva.es

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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](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](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](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-Bonmatí 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](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](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](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](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.

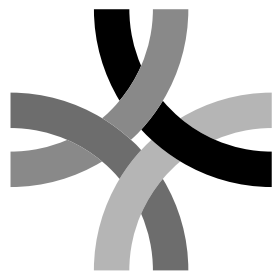
Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

### 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 43. Número 1.  
Enero-Febrero 2019

### Originales

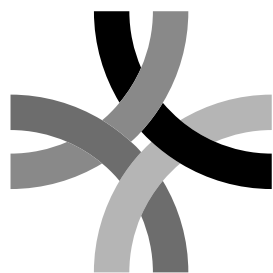
- 1 **Modelo de teleconsulta farmacéutica integrada en la historia clínica electrónica del paciente**  
*Marisol Samartín-Ucha, Guadalupe Piñeiro-Corrales, Grupo de Trabajo de Continuidad Asistencial de la EOXI Vigo*
- 6 **Terapia de presión negativa con instilación para el tratamiento de heridas infectadas: recomendaciones de utilización basadas en la evidencia**  
*Clara Cortell-Fuster, Marisa Gaspar-Carreño, Rubén Achau-Muñoz, Trinidad Delgado-Ruiz, Ana Hortelano-Otero*
- 13 **Impacto clínico-económico del cambio de protocolo de uso de basiliximab en el trasplante hepático**  
*Inmaculada Plasencia-García, Enrique Tévar-Alfonso, Antonio González-Rodríguez, Antonia Moreno-García, Javier Merino-Alonso, Armando Aguirre-Jaime*
- 19 **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional en la Unión Europea**  
*Gloria Manso, Fernando Neira, Sandra Ortega, Luis H. Martín, María Sáinz, Esther Salgueiro*
- 24 **Persistencia de medicamentos biológicos durante ocho años en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis**  
*María Ángeles González-Fernández, Elena Villamañán, Inmaculada Jiménez-Nácher, Francisco Moreno, Alicia Herrero, Alejandro Balsa*
- 31 **Concordancia entre la complejidad farmacoterapéutica calculada y la percibida por los pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral**  
*Mercedes Manzano-García, Reyes Serrano-Giménez, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo*

### Cartas al director

- 36 **Coloración dental por índigo carmín. Excipientes: la asignatura pendiente**  
*Adrián Rodríguez-Ferreras, Jesús Ruiz-Salazar*

### Otros

- 39 **Revisores de originales publicados en 2018**
- 41 **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2018**



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 43. Number 1.  
January-February 2019

### Originals

- 1 **Model of teleconsultation pharmaceutical integrated in the electronic clinical history of the patient**  
*Marisol Samartín-Ucha, Guadalupe Piñeiro-Corrales, Grupo de Trabajo de Continuidad Asistencial de la EOXI Vigo*
- 6 **Negative pressure therapy with instillation for the treatment of infected wounds: recommendations of utilization based on evidence**  
*Clara Cortell-Fuster, Marisa Gaspar-Carreño, Rubén Achau-Muñoz, Trinidad Delgado-Ruiz, Ana Hortelano-Otero*
- 13 **Clinical-economic impact of the change of protocol for use of basiliximab in liver transplant**  
*Inmaculada Plasencia-García, Enrique Tévar-Alfonso, Antonio González-Rodríguez, Antonia Moreno-García, Javier Merino-Alonso, Armando Aguirre-Jaime*
- 19 **Medicines under additional monitoring in the European Union**  
*Gloria Manso, Fernando Neira, Sandra Ortega, Luis H. Martín, María Sáinz, Esther Salgueiro*
- 24 **Persistence of biological agents over an eight-year period in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients**  
*María Ángeles González-Fernández, Elena Villamañán, Inmaculada Jiménez-Nácher, Francisco Moreno, Alicia Herrero, Alejandro Balsa*
- 31 **Concordance between pharmacotherapeutic complexity calculated and perceived by HIV+ patients with antiretroviral treatment**  
*Mercedes Manzano-García, Reyes Serrano-Giménez, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo*

### Letters to the editor

- 36 **Indigo carmine related tooth discolouration. Excipients: a pending subject**  
*Adrián Rodríguez-Ferreras, Jesús Ruiz-Salazar*

### Others

- 39 **Peer reviewers published in 2018**
- 41 **Report on internal editorial process of the journal in 2018**



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### **Modelo de teleconsulta farmacéutica integrada en la historia clínica electrónica del paciente**

### **Model of teleconsultation pharmaceutical integrated in the electronic clinical history of the patient**

Marisol Samartín-Ucha<sup>1</sup>, Guadalupe Piñeiro-Corrales<sup>1</sup>, Grupo de Trabajo de Continuidad Asistencial de la EOXI Vigo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud [SERGAS]), Vigo, España. <sup>2</sup>Grupo de Trabajo de Continuidad Asistencial de la Estructura Organizativa de Xestión Integrada (EOXI), Vigo, España (Anexo 1).

### **Autor para correspondencia**

Marisol Samartín Ucha  
Servicio de Farmacia  
Hospital Álvaro Cunqueiro (EOXI Vigo)  
C/ Clara Campoamor s/n, 36210, Vigo

Correo electrónico:  
marisol.samartin.ucha@sergas.es

Recibido el 31 de mayo de 2018;  
aceptado el 25 de octubre de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10937

### **Cómo citar este trabajo**

Samartín-Ucha M, Piñeiro-Corrales G, Grupo de Trabajo de Continuidad Asistencial de la EOXI Vigo. Modelo de teleconsulta farmacéutica integrada en la historia clínica electrónica del paciente. Farm Hosp. 2019;43(1):1-5.

## Resumen

**Objetivo:** Describir las etapas de implantación, escalado e integración de un modelo de teleconsulta de Farmacia en la historia electrónica, para coordinar la transición asistencial de los pacientes.

**Método:** Estudio descriptivo y retrospectivo en un área sanitaria de 500.000 habitantes (3 años). En la primera fase se creó un grupo de trabajo, se diseñó una plataforma de comunicación y se pilotó un programa de continuidad entre un farmacéutico de hospital y los 13 de atención primaria. El objetivo fue resolver problemas con medicamentos (especialmente los de homologación sanitaria) en pacientes polimedica-dos hospitalizados en la Unidad de Corta Estancia-Urgencias. En una segunda fase, el programa incluyó a todos los pacientes de cualquier unidad y a todos los farmacéuticos del hospital. En la tercera fase, se escaló el programa al formato de teleconsulta dentro de los sistemas de información corporativos del Servicio de Salud. Se registraron variables descriptivas cuantitativas (número, motivos y resolución de las teleconsultas).

**Resultados:** En total, se registraron más de 470 consultas (118 en la primera fase, 158 en la segunda y 194 en la tercera), que fueron resueltas en el 90% de los casos. Los principales motivos fueron problemas

## Abstract

**Objective:** Describe the phases of implementation, scaling and integration of a pharmacy teleconsultation model in electronic history, to coordinate the care transition of patients.

**Method:** Descriptive and retrospective study in a health area of 500,000 inhabitants (3 years). In the first phase, a working group was created, a communication platform was designed and a continuity program was piloted between a hospital pharmacist and the 13 primary care pharmacists. The objective was to solve problems related to medications (especially those of sanitary approval) in polymedicated patients hospitalized in the Short Stay Unit-Emergency. In a second phase, the program included all the patients in any unit and all the pharmacists in the hospital. In the third phase, the program was extended to the teleconsultation format within the corporate information systems of the Health Service. Quantitative descriptive variables were recorded (number, motives and resolution of the teleconsultations).

**Results:** In total, more than 470 consultations were registered (118 in the first phase, 158 in the second and 194 in the third), which were resolved

## PALABRAS CLAVE

Continuidad asistencial; Errores de medicación; Polifarmacia; Servicio de farmacia hospitalaria; Teleconsulta.

## KEYWORDS

Continuity of patient care; Hospital pharmacy service; Medication errors; Polypharmacy; Teleconsultation.



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.

con medicamentos de homologación, con medicamentos prescritos en la transición asistencial y con nutrición artificial domiciliaria.

**Conclusiones:** La teleconsulta permite coordinar la atención farmacéutica entre niveles de manera rápida y sencilla. Aumenta la visibilidad y el acceso de los profesionales, resolviendo los problemas sin desplazamientos ni demoras de tiempo para los pacientes.

## Introducción

Durante mucho tiempo, todos los servicios del Sistema Nacional de Salud estuvieron divididos en dos niveles: Atención Primaria (AP) y Atención Hospitalaria (AH) y se desarrollaron de manera paralela. La coordinación entre ambos niveles asistenciales es la prioridad actual de los servicios de salud, organizaciones y programas de desarrollo europeo<sup>1,3</sup>.

La esperanza de vida en España supera los 80 años de edad, con un incremento esperado de 2 años para el 2020 en Europa. El desarrollo económico y los avances en medicina están cambiando la expectativa de patologías como las cardiovasculares o el cáncer. Todo ello está creando un nuevo patrón epidemiológico, caracterizado por el envejecimiento y cronicidad que generan una demanda sanitaria creciente<sup>4</sup>.

La Unión Europea está desarrollando una línea estratégica de investigación prioritaria sobre el "Envejecimiento Activo y Saludable", con la que se pretende abordar problemáticas tan importantes como la polifarmacia y la pluripatología<sup>5</sup>. La cronicidad es otra línea fundamental de investigación que se refleja en la inversión en proyectos del HORIZONTE 2020, orientados a la optimización de los planes de cuidado y de la farmacoterapia<sup>6</sup>.

El abordaje de la polifarmacia en los pacientes crónicos es uno de los principales retos. Diferentes estudios muestran que un elevado número de acontecimientos adversos relacionados con sus medicamentos son evitables, y estos problemas pueden derivar en ingresos o aumentos de estancia hospitalaria<sup>7,8</sup>. En diferentes comunidades autónomas se han establecido estrategias (como los Programas de Pacientes Polimedificados) para optimizar y simplificar la farmacoterapia de los pacientes crónicos, ya que son los más vulnerables en las transiciones asistenciales<sup>9</sup>.

La creación de las estructuras sanitarias de gestión integrada y el desarrollo tecnológico (receta electrónica, historia electrónica, etc.) han puesto los cimientos para construir un modelo de asistencia transversal centrado en el paciente, que ha ido avanzando con herramientas de telemonitorización de pacientes o teleconsulta entre profesionales.

La teleconsulta (o e-interconsulta) es una herramienta de tecnología de información y comunicación (TIC) emergente que permite la comunicación electrónica sincrónica entre profesionales (generalmente desde AP a AH) sobre cuestiones generales o específicas de los pacientes. El correo electrónico es la forma más básica de e-interconsulta, aunque se han desarrollado plataformas web o aplicaciones informáticas que combinan la historia médica electrónica compartida y la mensajería instantánea. Diferentes especialidades médicas (dermatología, reumatología o cardiología) han sido pioneras en la utilización de los modelos de teleconsulta más avanzados, integrándolas en su práctica asistencial y en sus indicadores de resultado para los gestores sanitarios de sus centros. Sin embargo, son escasas las experiencias que muestren un desarrollo similar entre los Servicios de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria<sup>10</sup>.

El objetivo principal de este estudio es describir las etapas para implantar y escalar un modelo de teleconsulta (o e-interconsulta) de farmacia hospitalaria entre profesionales, desde su forma más básica hasta su desarrollo integrado en la historia clínica electrónica del paciente.

## Métodos

El proyecto de teleconsulta en farmacia se desarrolló en un área sanitaria que atiende a más de 500.000 habitantes. Ésta se encuentra organizada como estructura de gestión integrada con un equipo directivo común para AH y AP. Dispone de 52 centros de AP, un psiquiátrico de crónicos, dos hospitales (con un total de 1.275 camas) y más de 1.500 camas de centros sociosanitarios que tienen concierto en la prestación farmacéutica con el hospital. Para realizar la gestión y atención farmacéutica en todos estos centros se dispone de 23 farmacéuticos de hospital y 13 farmacéuticos de AP.

El Servicio de Salud dispone de historia electrónica única y conjunta AH-AP, receta electrónica, prescripción electrónica y desde el 2012 existe

in 90% of the cases. The main reasons were discrepancies in type approval drugs, prescribed in the care transition and nutritional assessment.

**Conclusions:** Teleconsultation allows the coordination of pharmaceutical care between levels, quickly and easily. Increase the visibility and access of professionals. Problems are resolved without displacements or time delays for patients.

soporte suficiente para el desarrollo de teleconsultas (entre profesionales o con los pacientes) y telemonitorización en el domicilio de los pacientes.

La creación de la teleconsulta de farmacia entre profesionales comenzó a mediados de 2014 y se desarrolló en tres fases, que se diferencian entre sí en el grado de desarrollo de la herramienta electrónica utilizada y los profesionales implicados.

## Fase I: Creación del modelo de teleconsulta (e-interconsulta) de farmacia

Los primeros pasos consistieron en la formalización del modelo, análisis del proceso de coordinación entre farmacéuticos de AH y AP, además del estudio de los medios electrónicos disponibles para realizarlo.

Para ello se contó con un panel de expertos y se creó un grupo de trabajo formado por farmacéuticos de ambos niveles asistenciales y por el responsable de calidad, para homogeneizar y consensuar los motivos de consulta, la codificación de los pacientes y los tipos de problemas a derivar en un sentido u otro.

En esta etapa se desarrolló una plataforma de derivación bidireccional vía web (correo electrónico) para la comunicación entre ambos niveles. El registro de actividad también se desarrolló mediante un programa corporativo accesible (pero no integrado en la historia electrónica) y común en ambos niveles. Se diseñó un programa piloto de 12 meses de duración coordinado por un farmacéutico especialista a tiempo parcial<sup>11</sup> (para elaborar/validar la herramienta informática junto con el Servicio de Informática, y gestionar los resultados preliminares). En éste participaron los 13 farmacéuticos de AP del área sanitaria.

La población diana de este programa piloto fue:

- Pacientes con problemas relacionados con medicamentos (PRM) sujetos a homologación sanitaria (visado) de los tratamientos prescritos por especialistas (derivación de AP a AH), ya que en el área sanitaria el procedimiento de visado recae principalmente en los farmacéuticos de AP.
- Pacientes con PRM detectados durante la conciliación al ingreso o al alta de Urgencias y la Unidad de Corta Estancia o los detectados en la consulta externa de Farmacia Hospitalaria, para su inclusión en el Programa de Polimedificados de AP (derivación de AH a AP)<sup>9</sup>.

## Fase II: Desarrollo corporativo del modelo de la teleconsulta farmacia

En esta fase (12 meses) se estandarizó y amplió la derivación de pacientes:

- De AP a AH: pacientes con dudas o PRM de medicamentos de uso hospitalario o prescritos por médicos del Hospital y por tanto se aumentó la actividad con la participación de todos los farmacéuticos de hospital, representados en cada una de las áreas de especialización del Servicio de Farmacia de Hospital.
- De AH a AP: pacientes con PRM detectados durante la conciliación al ingreso o al alta de cualquier unidad o de la consulta externa.

La base de funcionamiento de las consultas se automatizó e individualizó por farmacéutico y área o centro de salud. Se asignó un código a cada farmacéutico de AH y AP, de manera que las consultas eran recibidas solamente por los farmacéuticos implicados (según el motivo de consulta) en vez de un aviso genérico al Servicio.

## Fase III: Escalado e integración de la teleconsulta farmacia en la historia electrónica

Se escaló e integró la e-interconsulta en la historia electrónica para las derivaciones de AP a AH. Para ello, se solicitó autorización al Servicio de Salud a mediados de 2016, para disponer del acceso a la infraestructura

tecnológica para realizarlo. A continuación, se creó un grupo de trabajo con miembros de dirección, admisión y farmacéuticos de AP-AH para poner en marcha la sistemática de trabajo del programa utilizando las TIC, la Historia Clínica Electrónica (IANUS) y el Sistema de Gestión de citas en Atención Primaria (SIGAP).

Además, también se ampliaron los profesionales implicados en el circuito. Los médicos de AP para derivar o consultar dudas o problemas con pacientes con nutrición artificial domiciliaria.

En este nuevo canal, la e-interconsulta la realiza el profesional de AP a través de la historia electrónica del paciente (que es común para ambos ámbitos asistenciales), asociado a un episodio "A-47: Consulta telemedicina no presencial (FAR-FARMACIA)". Y en AH se creó una agenda de consulta externa: Telefarmacia GOO (cita no presencial).

Cada día un farmacéutico de hospital es el responsable de revisar a los pacientes de teleconsulta en una agenda de trabajo específica para valorar y resolver los problemas planteados o bien derivar al farmacéutico de referencia según el área de especialización (Oncología, Nutrición, Cardiovascular, Infecciosos, Monitorización de Fármacos, Psiquiatría, Información de Medicamentos, Pediatría y otros). Una vez resuelto, se contesta la teleconsulta en la historia electrónica creando un curso clínico específico. La valoración es revisada por el profesional de AP al cuarto día

de generar la consulta de manera automática, ya que en el momento que la crea también se genera una cita no presencial en AP del paciente para su revisión posterior.

## Resultados

Se registraron 470 consultas entre las tres fases del estudio, 353 de ellas fueron realizadas desde AP a AH (véase la Tabla 1).

Los motivos de consulta fueron para solucionar problemas relacionados con medicamentos de homologación sanitaria (32,8%), valoraciones de nutrición artificial domiciliaria (20,6%), inclusión de pacientes en el Programa de Polimedicados de Primaria (18,2%), información de medicamentos (uso fuera de ficha técnica, antipsicóticos depot, citostáticos, etc.) (10%), dosis inadecuadas (9,8%), duplicidades (6,4%) y otros (2,2%).

Las consultas fueron resueltas en más del 90% de los casos. Con la teleconsulta, el tiempo medio de respuesta fue inferior a 48 horas (con un tiempo mínimo de 4 horas y un máximo de 144 horas). Y aproximadamente un 40% de los pacientes fueron derivados a una segunda consulta presencial en la Farmacia Hospitalaria para adquirir soporte nutricional domiciliario o medicamentos de uso fuera de ficha técnica.

La visualización de la teleconsulta se muestra en las figuras 1 y 2.

**Tabla 1.** Número de consultas realizadas en el modelo de coordinación asistencial del Servicio de Farmacia en cada fase del proyecto

Fase del proyecto	N.º de consultas	N.º de consultas de Atención Primaria a Atención Hospitalaria	N.º de consultas de Atención Hospitalaria a Atención Primaria
I	118	82	36
II	158	113	45
III	194	158	36
<b>Total</b>	<b>470</b>	<b>353</b>	<b>117</b>

**Figura 1**

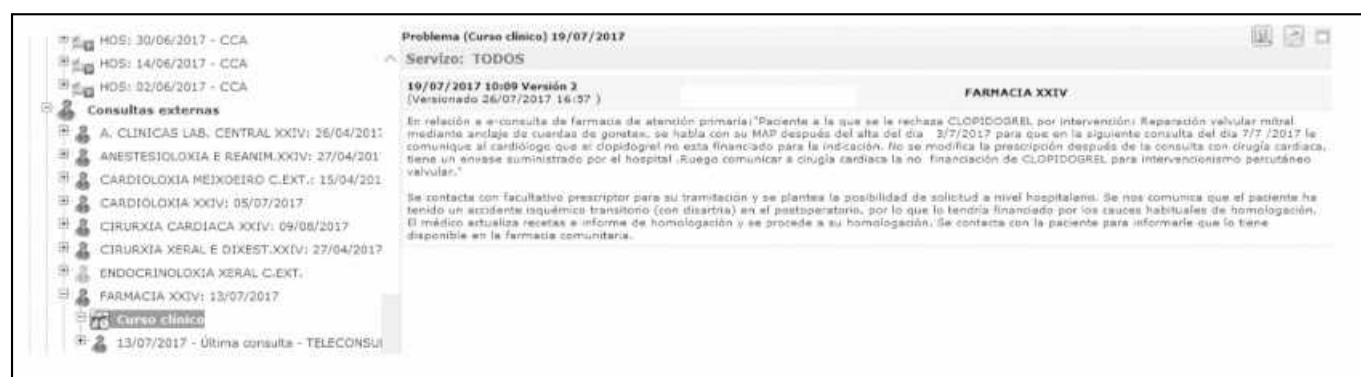
**Parte 1.** Ejemplo de teleconsulta (integrada en la historia electrónica del paciente) realizada por un médico de Atención Primaria a Farmacia de Hospital: Motivo de consulta.

**Parte 2.** Ejemplo de teleconsulta (integrada en la historia electrónica del paciente) realizada por un médico de Atención Primaria a Farmacia de Hospital: Resolución por Farmacia de Hospital.

Figura 2



Parte 1. Ejemplo de teleconsulta (integrada en la historia electrónica del paciente) realizada por un médico de Atención Primaria a Farmacia de Hospital: Motivo de consulta.



Parte 2. Ejemplo de teleconsulta (integrada en la historia electrónica del paciente) realizada por un médico de Atención Primaria a Farmacia de Hospital: Resolución por Farmacia de Hospital.

## Discusión

Los beneficios de la e-interconsulta han sido ampliamente descritos tanto para el paciente como para el profesional. Para el paciente, supone una mejora en la accesibilidad temporal y espacial, así como de la comunicación e información recibidas. Respecto a los facultativos, mejora la comunicación interniveles, lo que incluye la optimización de las derivaciones y transiciones asistenciales, que se traduce en una mayor calidad asistencial y seguridad de los pacientes<sup>1</sup>.

Lo novedoso de este trabajo es describir cómo se inicia un programa de continuidad farmacéutica y cómo llega a crearse e implantarse una teleconsulta de farmacia al mismo nivel que las demás especialidades médicas. Lo que consigue posicionar esta actividad (internamente para el Servicio de Farmacia y externamente para los gestores y pacientes) como un proceso altamente resolutivo que logra dar visibilidad, seguridad, ahorro de costes y tiempo.

En cuanto a los resultados obtenidos, podemos observar que el número de consultas se incrementa desde el inicio del programa y sobre todo con la incorporación de los médicos de AP al circuito. Sin embargo, consideramos que estos datos se incrementarán a medida que se asiente la nueva herramienta de comunicación y se motive la mayor participación de los profesionales vía electrónica.

Las experiencias publicadas de coordinación asistencial son frecuentes en especialidades médicas. Así pues, ya en el año 1996 Friedman y cols. publicaron un trabajo de telemedicina para controlar la presión arterial y la adherencia al tratamiento en pacientes hipertensos<sup>2</sup>. Otro ejemplo es el publicado por Eron y cols. en 2010 para el seguimiento de cuadros infecciosos de alta hospitalaria<sup>3</sup>. Y más reciente es la experiencia publicada en telemedicina para mejorar la adherencia en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos<sup>4</sup>.

En farmacia, las experiencias descritas son muy escasas y en su mayoría presentan resultados descriptivos difícilmente comparables desde un punto de vista cuantitativo; sin embargo, sí se observan datos comparables en relación con los principales motivos de consulta (la necesidad de seguimiento y la homologación sanitaria)<sup>10</sup>.

La incorporación de la teleconsulta entre AP y especialidades médicas es una actividad asistencial habitual en los sistemas de información corporativos de muchas consejerías de sanidad en diferentes comunidades autónomas, como por ejemplo Galicia, Andalucía, etc.<sup>11</sup>. Sin embargo, para los Servicios de Farmacia es una asignatura pendiente hasta la fecha; nosotros presentamos el primer programa de coordinación en conseguir una e-interconsulta con la misma visibilidad que cualquier otra especialidad. Pero ello no está exento de limitaciones, ya que por el momento las herramientas informáticas han permitido desarrollar e integrar en la historia electrónica la derivación de pacientes en una dirección (de AP a AH), teniendo que recurrir a otras plataformas de comunicación (portales colaborativos, etc.) para hacerlo en el otro sentido<sup>10</sup>. También es necesario ampliar el periodo de análisis para conseguir un mayor volumen de resultados que demuestren que esta actividad tiene resultados en salud medibles en los pacientes, lo que permite afianzar y apostar por este tipo de estrategias. En este sentido, nos proponemos ampliar el estudio y profundizar en los objetivos de eficiencia y satisfacción de los pacientes.

Sin embargo, este trabajo se presenta como una oportunidad de mejora para la coordinación asistencial en cualquier área sanitaria que cuente con historia y receta electrónica, respondiendo así a sugerencias publicadas en otros estudios relacionados con el seguimiento de pacientes crónicos pluripatológicos<sup>5</sup>.

En conclusión, la teleconsulta permite coordinar la atención farmacéutica entre niveles de manera rápida y sencilla. Aumenta la visibilidad y el acceso de profesionales. Y las discrepancias se resuelven sin despla-

zamientos ni demoras de tiempo para los pacientes, con lo que cabría esperar una reducción de los gastos y una mejora de la percepción de la calidad sanitaria por parte de los usuarios.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

A todos los profesionales de atención primaria, farmacia, admisión, calidad y dirección de la EOXI Vigo que participan activamente en el programa de Teleconsulta de Farmacia.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Presentación en Congresos

Este trabajo ha sido presentando en el 61º Congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, dentro de la mesa redonda "Humanizando los Servicios de Farmacia" el día 20 de octubre de 2017.

### Aportación a la literatura científica

La coordinación entre niveles asistenciales es una actividad prioritaria que se ha de mejorar en los distintos sistemas sanitarios. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria hemos entendido que desempeñamos un papel fundamental en garantizar la continuidad asistencial de nuestros pacientes crónicos y, para ello, podemos usar diferentes herramientas de trabajo basadas en la telemedicina. En este trabajo se muestra cómo cualquier Servicio de Farmacia Hospitalaria puede desarrollar una teleconsulta que permita la coordinación asistencial de la farmacoterapia desde una forma básica hasta una integrada en la historia electrónica del paciente, al mismo nivel que cualquier especialidad médica.

## Bibliografía

1. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patients safety and continuity of care. *JAMA*. 2007;297:831-41.
2. European Patients Smart Open Service. EpSOS Project. Junio 2014 [consultado en mayo 2017]. Disponible en: <https://joinup.ec.europa.eu/solution/european-patients-smart-open-services>

## ANEXO 1: Autores/integrantes del Grupo de Trabajo de Continuidad Asistencial de la EOXI Vigo

Marisol Samartín-Ucha<sup>1</sup>, Isabel Rey-Gómez-Serranillos<sup>2</sup>, Alicia Martín-Vila<sup>3</sup>, Susana San-Martín-Álvarez<sup>1</sup>, Yaiza Romero-Ventosa<sup>1</sup>, Noemí Marfínez-López-de-Castro<sup>4</sup>, Nuria Iglesias-Álvarez<sup>5</sup>, Carmen Gallastegui-Otero<sup>1</sup>, Cristina Vázquez-López<sup>1</sup>, Natividad Lago-Rivero<sup>1</sup>, David Rodríguez-Lorenzo<sup>6</sup>, Elena Lorenzo-Llauger<sup>7</sup>, Julio García-Comesaña<sup>8</sup>, Guadalupe Piñeiro-Corrales<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacia. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España. <sup>2</sup>Coordinadora de Farmacia Atención Primaria. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS),

3. Servizo Galego de Saude. InnovaSaude y Hospital2050. Mayo 2012 [consultado en junio 2017]. Disponible en: [http://www.sergas.es/MostrarContidos\\_N2\\_T01.aspx?IdPaxina=60433](http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60433)
4. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida en España, 2014 [consultado en marzo 2016]. Disponible en: [http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout](http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout)
5. European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing. Junio 2014 [consultado en abril 2016]. Disponible en: <https://joinup.ec.europa.eu/solution/european-patients-smart-open-services>
6. Personalized Prevention of Chronic Diseases [consultado en abril 2016]. Disponible en: [http://cordis.europa.eu/project/rcn/194376\\_en.html](http://cordis.europa.eu/project/rcn/194376_en.html)
7. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. Grupo de Trabajo EVA-DUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.
8. Alemayehu BM, Mclachlan AJ, Brien J. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:1-14. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010003
9. Reboredo-García S, González-Criado C, Casal-Llorente C. Implantación de un programa de polimedicados en el marco de la Estrategia Gallega de Atención Integral a la Cronicidad. *Aten Primaria*. 2014;46(Suppl 3):33-40. DOI: 10.1016/S0212-6567(14)70063-0
10. García-Queiruga M, Margusino-Framiñan L, Martín-Herranz I, Gutiérrez-Estoja M, Gueto-Rial X, Capitán-Guarnizo J, et al. Implementation of an e-Interconsulta system between a Hospital Pharmacy Service and Primary Care Pharmacy Units in a Health Area. *Farm Hosp*. 2017;41(2):270-82. DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10695
11. Informe sobre las Estrategias en Atención Primaria para el siglo XXI: Experiencias de Comunidades Autónomas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Marzo 2015 [consultado en agosto 2017]. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/AP21\\_ANEXO\\_EXPERIENCIAS\\_2012.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/AP21_ANEXO_EXPERIENCIAS_2012.pdf)
12. Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J, et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens*. 1996;9:285-92.
13. Eron L. Telemedicine: the future of outpatients therapy? *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl 2):224-30. DOI: 10.1086/653524
14. Spaniel F, Novak T, Bankovska Motlova L, Capkova J, Slovakova A, Trancik P, et al. Psychiatrist's adherence: a new factor in relapse prevention of schizophrenia. A randomized controlled study on relapse control through telemedicine system. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2015;22(10):811-20. DOI: 10.1111/jpm.12251
15. Guerrero-Prado M, Olmo-Revuelto MA, Catalá-Pintado MA. Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora. *Farm Hosp*. 2018;42(5):197-9. DOI: 10.7399/fh.10899

Vigo. España. <sup>3</sup>Técnico de Investigación del Servicio de Farmacia. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España. <sup>4</sup>Jefe de Sección y coordinadora de las consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España. <sup>5</sup>Farmacéutico de Atención Primaria. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España. <sup>6</sup>Coordinador de Innovación y Calidad. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España. <sup>7</sup>Directora de Procesos sin ingresos y Urgencias. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España. <sup>8</sup>Director de Procesos Asistenciales. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España. <sup>9</sup>Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España.





## ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Model of teleconsultation pharmaceutical integrated in the electronic clinical history of the patient

### Modelo de teleconsulta farmacéutica integrada en la historia clínica electrónica del paciente

Marisol Samartín-Ucha<sup>1</sup>, Guadalupe Piñeiro-Corrales<sup>1</sup>, Continuity of Care Group from the EOXI Vigo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Unit, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo, Spain. <sup>2</sup>Continuity of Care Group from the EOXI Vigo, Vigo, Spain (Appendix 1).

#### Author of correspondence

Marisol Samartín Ucha  
Pharmacy Unit, Hospital Álvaro Cunqueiro,  
(EOXI Vigo). C/ Clara Campoamor s/n,  
36210, Vigo, Spain

Email:  
marisol.samartin.ucha@sergas.es

Received 31 May 2018;  
Accepted 25 October 2018.  
DOI: 10.7399/fh.10937

#### How to cite this paper

- Samartín-Ucha M, Piñeiro-Corrales G, Continuity of Care Group from the EOXI Vigo. Model of teleconsultation pharmaceutical integrated in the electronic clinical history of the patient. Farm Hosp. 2019;43(1):1-5.

#### Abstract

**Objective:** Describe the phases of implementation, scaling and integration of a pharmacy teleconsultation model in electronic history, to coordinate the care transition of patients.

**Method:** Descriptive and retrospective study in a health area of 500,000 inhabitants (3 years). In the first phase, a working group was created, a communication platform was designed and a continuity program was piloted between a hospital pharmacist and the 13 primary care pharmacists. The objective was to solve problems related to medications (especially those of sanitary approval) in polymedicated patients hospitalized in the Short Stay Unit-Emergency. In a second phase, the program included all the patients in any unit and all the pharmacists in the hospital. In the third phase, the program was extended to the teleconsultation format within the corporate information systems of the Health Service. Quantitative descriptive variables were recorded (number, motives and resolution of the teleconsultations).

**Results:** In total, more than 470 consultations were registered (118 in the first phase, 158 in the second and 194 in the third), which were resolved in 90% of the cases. The main reasons were discrepancies in type approval drugs, prescribed in the care transition and nutritional assessment.

#### Resumen

**Objetivo:** Describir las etapas de implantación, escalado e integración de un modelo de teleconsulta de Farmacia en la historia electrónica, para coordinar la transición asistencial de los pacientes.

**Método:** Estudio descriptivo y retrospectivo en un área sanitaria de 500.000 habitantes (3 años). En la primera fase se creó un grupo de trabajo, se diseñó una plataforma de comunicación y se pilotó un programa de continuidad entre un farmacéutico de hospital y los 13 de atención primaria. El objetivo fue resolver problemas con medicamentos (especialmente los de homologación sanitaria) en pacientes polimedcados hospitalizados en la Unidad de Corta Estancia-Urgencias. En una segunda fase, el programa incluyó a todos los pacientes de cualquier unidad y a todos los farmacéuticos del hospital. En la tercera fase, se escaló el programa al formato de teleconsulta dentro de los sistemas de información corporativos del Servicio de Salud. Se registraron variables descriptivas cuantitativas (número, motivos y resolución de las teleconsultas).

**Resultados:** En total, se registraron más de 470 consultas (118 en la primera fase, 158 en la segunda y 194 en la tercera), que fueron resueltas en el 90% de los casos. Los principales motivos fueron problemas con medicamentos de homologación, con medicamentos prescritos en la transición asistencial y con nutrición artificial domiciliaria.

#### KEYWORDS

Continuity of patient care; Hospital pharmacy service;  
Medication errors; Polypharmacy; Teleconsultation.

#### PALABRAS CLAVE

Continuidad asistencial; Errores de medicación; Polifarmacia;  
Servicio de farmacia hospitalaria; Teleconsulta.



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:** Teleconsultation allows the coordination of pharmaceutical care between levels, quickly and easily. Increase the visibility and access of professionals. Problems are resolved without displacements or time delays for patients.

## Introduction

For a long time, all the National Health System services were divided into two levels: Primary Care (PC) and Hospital Care (HC), which developed in parallel with each other. The coordination between both levels of care is the current priority for health services, organizations, and European Development programs<sup>1-3</sup>.

Life expectancy in Spain exceeds 80-years of age, with an expected increase by two years for 2020 in Europe. The economic development and advances in medicine are changing the expectations in conditions such as cardiovascular or cancer. All this is creating a new epidemiological pattern, characterized by ageing and chronicity, which generates an increasing healthcare demand<sup>4</sup>.

The European Union is developing a strategic line of priority research on "Active and Healthy Ageing", which intends to address such important problems as polypharmacy and comorbidity<sup>5</sup>. Chronicity is another essential line of research, as shown by the investment in the HORIZONTE 2020 projects, targeted to the optimization in health care plans and pharmacotherapy<sup>6</sup>.

Addressing polypharmacy in chronic patients is one of the main challenges. Different studies show that a high number of drug-related adverse events can be avoided, and these problems can lead to hospitalizations or prolonged hospital stays<sup>7,8</sup>. In different autonomous communities, strategies such as Polymedicated Patient Programs have been implemented, in order to optimize and simplify the drug therapy for chronic patients, given that these are the most vulnerable during transitions of care<sup>9</sup>.

The creation of healthcare structures with integrated management and technological development (electronic prescription, electronic patient record, etc.) have laid the foundations for building a cross-sectional healthcare model focused on patients; this has been moving forward with tools for remote patient monitoring or teleconsultation between professionals.

Teleconsultation (or e-consultation) is an emergent Information and Telecommunications Technology (ITT) tool which allows synchronous electronic communication between professionals (typically from PC to HC) on general or patient-specific matters. E-mail is the most basic form of e-consultation, though web platforms or computer applications have been developed, which combine the shared electronic medical record and instant messaging. Different medical specialties (Dermatology, Rheumatology or Cardiology) have been pioneers in the use of the most advanced teleconsultation models, integrating them in their daily practice, and in the performance indicators for the healthcare managers in their centers. However, there are limited experiences showing a similar development between Hospital Pharmacy and Primary Care<sup>10</sup>.

The main objective of this study is to describe the stages for the implementation and escalation of a Hospital Pharmacy teleconsultation (or e-consultation) model between professionals, from its most basic form to its development integrated within the electronic clinical record of the patient.

## Methods

The teleconsultation project in Pharmacy was developed in a healthcare area managing > 500,000 inhabitants. This healthcare area is structured with integrated management, with a common management team for HC and PC. It includes 52 PC centers, a chronic psychiatric center, two hospitals (with 1,275 beds in total), and > 1,500 beds in social and health care centers with agreement with the hospital regarding pharmaceutical care. There are 23 Hospital Pharmacists and 13 Primary Care Pharmacists in charge of pharmaceutical management and care in all these centers.

The Health System has a single and joint electronic clinical record for HC-PC, electronic prescription and, since 2012, there is enough support for the development of teleconsultation (between professionals or with patients), and telemonitoring at patient homes.

**Conclusiones:** La teleconsulta permite coordinar la atención farmacéutica entre niveles de manera rápida y sencilla. Aumenta la visibilidad y el acceso de los profesionales, resolviendo los problemas sin desplazamientos ni demoras de tiempo para los pacientes.

The creation of Pharmacy Teleconsultation between professionals was initiated by mid-2014 and developed in three stages, differentiated by the level of development of the electronic tool used and the professionals involved.

## Stage I: Creating the Pharmacy teleconsultation (e-consultation) model

The first steps consisted in the formalization of the model, the analysis of the coordination process between PC and HC Pharmacists, as well as the study of the electronic media available for conducting it.

A board of experts was involved in this stage, and a work team was created with Pharmacists from both levels of care and the person responsible for quality, in order to standardize and reach a consensus about the reasons for consultation, patient coding, and the types of problems to be referred to either direction.

In this stage, an on-line bidirectional referral platform was developed (through e-mail) for communication between both levels. Activity record was also developed through a corporate program, accessible and common for both levels (but not integrated into the electronic clinical record). A 12-month pilot program was designed, coordinated by a Pharmacy Specialist working part-time<sup>3</sup> (in order to prepare / validate the computer tool together with the Information Systems Unit, and to manage preliminary results). The 13 Primary Care Pharmacists from the healthcare area involved participated in this pilot program.

The target population for this pilot was:

- Patients with DRPs with medications subject to sanitary approval ("visado") for treatments prescribed by specialists (referral from PC to HC), because in this healthcare area, PC Pharmacists are mostly in charge of the "visado" procedure.
- Patients with DRPs detected during drug reconciliation at admission or discharge from the Emergency Unit and the Short-Stay Unit, or those detected in the outpatient unit of the Hospital Pharmacy, for their inclusion in the PC Polymedicated Program (referral from HC to PC)<sup>9</sup>.

## Stage II: Corporate development of the Pharmacy teleconsultation model

In this stage (12 months), patient referral was standardized and extended:

- From PC to HC: Patients with doubts or DRPs with medications for hospital use or prescribed by hospital specialists, and therefore the activity was extended with the involvement of all Hospital Pharmacists, represented in each specialization area from the Hospital Pharmacy Unit.
- From HC to PC: Patients with DRPs detected during drug reconciliation at admission or discharge from any unit or the outpatient unit.

The base operating program for consultations was automated and individualized by Pharmacist and area or health center. A code was assigned to each HC and PC Pharmacist; therefore, consultations were received only by those Pharmacists involved (according to the reason for consultation), instead of being a general message to the unit.

## Stage III: Escalation and integration of the Pharmacy teleconsultation within the electronic clinical record

The e-consultation was escalated and integrated into the electronic record for referrals from PC to HC. For this, the Health Service was requested authorization by mid-2016, in order to have access to the technological infrastructure required. Following this, a team work was created with members of the management, admissions, and PC-HC Pharmacists, in order to implement the work system of the program using ICTs, the Electronic Clinical Record (IANUS) and the System for Managing Appointments in Primary Care (SIGAP).

Moreover, there was an increase in the number of professionals involved in the circuit: PC physicians in order to refer or consult doubts or problems with patients on artificial home nutrition.

In this new channel, e-consultation is conducted by the PC professional through the clinical patient record (which is shared by both settings of care), associated to an episode "A-47: Remote telemedicine consultation (FAR-FARMACIA)". And an outpatient consultation agenda was created in HC: *Telefarmacia GOO* (remote appointment).

A Hospital Pharmacist is responsible each day for examining the teleconsultation patients in a specific work agenda, in order to evaluate and solve the problems put forward, or refer them to the Pharmacist of Reference according to the specialization area (Oncohematology, Nutrition, Cardiovascular, Infectious Diseases, Drug Monitoring, Psychiatry, Information on Medication, Pediatrics, and others). Once solved, the answer to the teleconsultation is entered in the electronic record, creating a specific clinical course. This evaluation is then reviewed by the PC professional, four days after the automatic generation of the consultation, because at the time of its creation, a remote appointment is also generated in PC for the subsequent examination of the patient.

## Results

In total, 470 consultations were registered in the three stages of the study; 353 of them were conducted from PC to HC (see Table 1).

The reasons for consultation were: to solve problems associated with medications with sanitary approval (32.8%), evaluations of artificial home nutrition (20.6%), patient inclusion in the Primary Care Polymedicated Program (18.2%), information about medications (off-label use, depot antipsychotics, cytostatic agents, etc.) (10%), inadequate dosing (9.8%), drug duplications (6.4%), and others (2.2%).

Consultations were solved in > 90% of cases. With teleconsultation, the average time to response was < 48 hours (with 4 hours as minimum and 144 hours as maximum); and approximately 40% of patients were referred for a second personal consultation in the Hospital Pharmacy in order to obtain home nutritional support or medications used off-label.

The visualization of teleconsultation is shown in figures 1 and 2.

## Discussion

The benefits of e-consultation have been widely described, both for patients and professionals. For patients, it represents an improvement in access in terms of time and space, as well as regarding the communication and information received. In terms of professionals, it improves the communication between levels, and this translates into a higher quality of care and patient safety<sup>11</sup>.

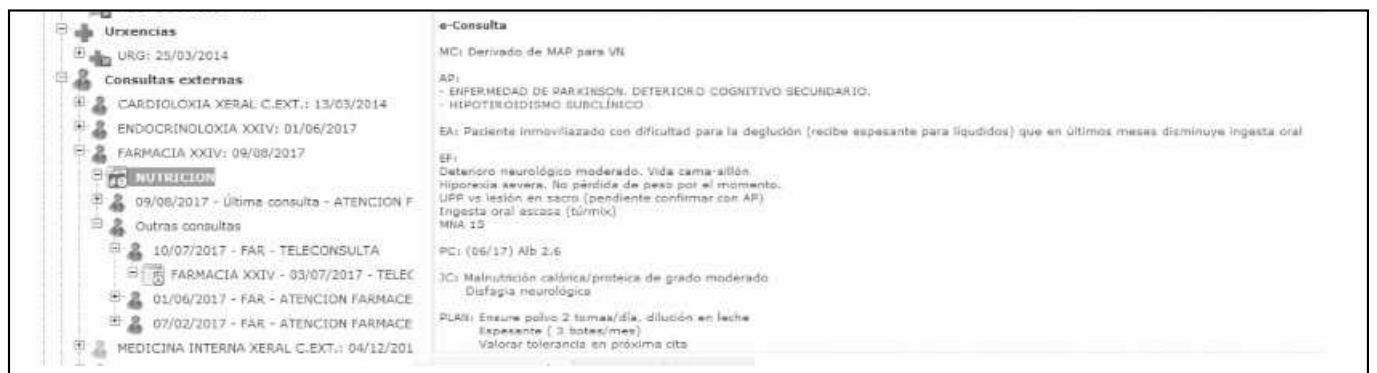
**Table 1.** Number of consultations conducted in the healthcare coordination model for the Pharmacy Unit at each stage of the Project

Stage of the project	No. of consultations	No. of consultations from Primary Care to Hospital Care	No. of consultations from Hospital Care to Primary Care
I	118	82	36
II	158	113	45
III	194	158	36
<b>Total</b>	<b>470</b>	<b>353</b>	<b>117</b>

**Figure 1**



**Part 1.** An example of teleconsultation (integrated into the electronic patient record) by a Primary Care Physician to the Hospital Pharmacy: Reason for the Consultation.



**Part 2.** An example of teleconsultation (integrated into the electronic patient record) by a Primary Care Physician to the Hospital Pharmacy: Solution by the Hospital Pharmacy.

Figure 2

**Datos da Petición**

Idade: 72 anos      Sexo: Nulla

Prioridade: Normal      Data Idónea: 13/07/2017      Data Realización: 13/07/2017

Sospeita Diag.: Enfermedad valvular cardiaca

Actividade: TELECONSULTA (FARMACIA)

Peticionario:

Centro Realizador: C.H. UNIVERSITARIO DE VIGO      Serv. Realizador: FARMACIA XXIV

Estado: Realizada

**Motivo de Consulta**

Paciente a la que se le rechaza CLOPIDOGREL por intervención: Reparación valvular mitral mediante anclaje de cuerdas de goretex, se habla con su MAP después del alta del día 3/7/2017 para que en la siguiente consulta del día 7/7 /2017 le comunique al cardiólogo que el clopidogrel no esta financiado para la indicación. No se modifica la prescripción después de la consulta con cirugía cardiaca, tiene un anafase suministrado por el hospital. Ruego comunicar a cirugía cardiaca la no financiación de CLOPIDOGREL para intervencionismo percutáneo valvular.

Part 1. An example of teleconsultation (integrated into the electronic patient record) by a Primary Care Pharmacist to the Hospital Pharmacy: Reason for the Consultation.

**Problema (Curso clínico) 19/07/2017**

Servizo: TODOS

19/07/2017 10:09 Versión 2 (Versionado 26/07/2017 16:07)

**FARMACIA XXIV**

En relación a e consulta de farmacia de atención primaria: "Paciente a la que se le rechaza CLOPIDOGREL por intervención: Reparación valvular mitral mediante anclaje de cuerdas de goretex, se habla con su MAP después del alta del día 3/7/2017 para que en la siguiente consulta del día 7/7 /2017 le comunique al cardiólogo que el clopidogrel no esta financiado para la indicación. No se modifica la prescripción después de la consulta con cirugía cardiaca, tiene un anafase suministrado por el hospital. Ruego comunicar a cirugía cardiaca la no financiación de CLOPIDOGREL para intervencionismo percutáneo valvular."

Se contacta con facultativo prescriptor para su tramitación y se plantea la posibilidad de solicitud a nivel hospitalario. Se nos comunica que el paciente ha tenido un accidente isquémico transitorio (con diarria) en el postoperatorio, por lo que le tendría financiado por los cauces habituales de homologación. El médico actualiza recetas e informe de homologación y se procede a su homologación. Se contacta con la paciente para informarle que lo tiene disponible en la farmacia comunitaria.

Part 2. An example of teleconsultation (integrated into the electronic patient record) by a Primary Care Pharmacist to the Hospital Pharmacy: Solution by the Hospital Pharmacy.

The innovation of this article lies in the description of how to start a Pharmacy Continuity Program, and how to create and implement a Pharmacy Teleconsultation at the same level than the other medical specialties. This leads to positioning this activity (internally for the Pharmacy Unit and externally for managers and patients) as a highly problem-solving process that can provide visibility, safety, and savings in costs and time.

Regarding the results achieved, we can observe that the number of consultations has increased since the start of the program, and mostly with the incorporation of Primary Care Physicians to the circuit. However, we consider that these data will increase as the new communication tool gets established, and higher electronic involvement of professionals is encouraged.

Publications about care coordination experiences are frequent among medical specialties. Thus, in 1996 Friedman *et al.* had already published a study on telemedicine to monitor blood pressure and treatment adherence among patients with hypertension<sup>12</sup>. Another example is the publication in 2010 by Eron *et al.* for the follow-up of infections at hospital discharge<sup>13</sup>. And there is a more recent telemedicine experience published, targeted to improving treatment adherence in schizophrenic patients<sup>14</sup>.

There are limited experiences described in Pharmacy, and the majority present descriptive results which are difficult to compare from a quantitative point of view; however, there are comparable data regarding the main reasons for consultation (the need for follow-up and healthcare approval)<sup>10</sup>.

The incorporation of teleconsultation between PC and medical specialties is a healthcare activity conducted habitually in the corporative information systems of many Regional Health Ministries for different autonomous communities, such as Galicia, Andalucía, etc.<sup>11</sup>. However, this is an unresolved matter for Pharmacy Units; so far we have presented the first coordination program to achieve an e-consultation with the same visibility than any other specialty. But this has some limitations, because so far computer tools have allowed to develop and integrate into the electronic record the referral of patients in one

direction (from PC to HC), and it has been necessary to use other communication platforms (collaborative websites, etc.) in order to do it in the other direction<sup>10</sup>. It is also necessary to extend the period of analysis in order to achieve a higher volume of results that show that this activity offers health outcomes that can be measured, which will allow to strengthen and encourage the use of this type of strategies. In this sense, we intend to extend the study and go deeper into the objectives of efficiency and patient satisfaction.

However, the study presented here represents a chance for improvement in coordination of care in any healthcare area with electronic record and prescription, thus giving an answer to the suggestions published in other studies associated with the follow-up of chronic patients with multiple conditions<sup>15</sup>.

As a conclusion, teleconsultation allows to coordinate pharmaceutical care between levels, in a fast and simple manner, it increases the visibility and access for professionals, and any discrepancies can be solved without travels or time delays for patients; therefore, it would be expected to have a reduction in expenses and an improvement in the perception of healthcare quality by the users.

## Funding

No funding.

## Acknowledgements

To all professionals from Primary Care, Pharmacy, Admissions, Quality and Management of the EOXI Vigo who are actively involved in the Pharmacy Teleconsultation program.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Presentation in Congresses

This study has been presented at the 61<sup>st</sup> National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacy, within the round table "Humanizing Pharmacy Services", on October 20<sup>th</sup>, 2017.

### Contribution to scientific literature

Coordination between levels of care is a priority activity that must be improved in different healthcare systems. The Hospital Pharmacy Unit staff has understood that we play an essential role in terms of ensuring the continuity of care for our chronic patients; for this aim, we can use different tools based on telemedicine. This article shows how any Hospital Pharmacy Unit can develop a teleconsultation system that will allow the coordination of care for pharmacotherapy, from a basic form to that integrated within the electronic record of the patient, at the same level as any medical specialty.

## Bibliography

- Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patients safety and continuity of care. *JAMA*. 2007;297:831-41.
- European Patients Smart Open Service. EpSOS project. June 2014 [accessed May 2017]. Available at: <https://joinup.ec.europa.eu/solution/european-patients-smart-open-services>
- Servizo Galego de Saude. InnovaSaude y Hospital2050. May 2012 [accessed June 2017]. Available at: [http://www.sergas.es/MostrarContidos\\_N2\\_T01.aspx?IdPaxina=60433](http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60433)
- Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida en España, 2014 [accessed March 2016]. Available at: [http://www.ine.es/ss/Satellite?l=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout](http://www.ine.es/ss/Satellite?l=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout)
- European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing. June 2014 [accessed April 2016]. Available at: <https://joinup.ec.europa.eu/solution/european-patients-smart-open-services>
- Personalized Prevention of Chronic Diseases [accessed April 2016]. Available at: [http://cordis.europa.eu/project/rcn/194376\\_en.html](http://cordis.europa.eu/project/rcn/194376_en.html)
- Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. Grupo de Trabajo EVA-DUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.
- Alemayehu BM, Mclachlan AJ, Brien J. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:1-14. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010003
- Reboredo-García S, González-Criado C, Casal-Llorente C. Implantación de un programa de polimedicados en el marco de la Estrategia Gallega de Atención Integral a la Cronicidad. *Aten Primaria*. 2014;46(Suppl 3):33-40. DOI: 10.1016/S0212-6567(14)70063-0
- García-Queiruga M, Margusino-Framiñan L, Martín-Herranz I, Gutiérrez-Estoa M, Gueto-Rial X, Capitán-Guariz J, *et al*. Implementation of an e-Interconsultation system between a Hospital Pharmacy Service and Primary Care Pharmacy Units in a Health Area. *Farm Hosp*. 2017;41(2):270-82. DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10695
- Informe sobre las Estrategias en Atención Primaria para el siglo XXI: Experiencias de Comunidades Autónomas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. March 2015 [accessed August 2017]. Available at: [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/AP21\\_ANEXO\\_EXPERIENCIAS\\_2012.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/AP21_ANEXO_EXPERIENCIAS_2012.pdf)
- Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J, *et al*. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens*. 1996;9:285-92.
- Eron L. Telemedicine: the future of outpatients therapy? *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl 2):224-30. DOI: 10.1086/653524
- Spaniel F, Novak T, Bankovska Motlova L, Capkova J, Slovakova A, Trancik P, *et al*. Psychiatrist's adherence: a new factor in relapse prevention of schizophrenia. A randomized controlled study on relapse control through telemedicine system. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2015;22(10):811-20. DOI: 10.1111/jpm.12251
- Guerrero-Prado M, Olmo-Revuelto MA, Catalá-Pintado MA. Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora. *Farm Hosp*. 2018;42(5):197-9. DOI: 10.7399/fh.10899

## APPENDIX 1: Authors/members of the Continuity of Care Group from the EOXI Vigo

Marisol Samartín-Ucha<sup>1</sup>, Isabel Rey-Goméz-Serranillos<sup>2</sup>, Alicia Martín-Vila<sup>3</sup>, Susana San-Martín-Álvarez<sup>1</sup>, Yaiza Romero-Ventosa<sup>1</sup>, Noemí Martínez-López-de-Castro<sup>4</sup>, Nuria Iglesias-Álvarez<sup>5</sup>, Carmen Gallastegui-Otero<sup>1</sup>, Cristina Vázquez-López<sup>1</sup>, Natividad Lago-Rivero<sup>1</sup>, David Rodríguez-Lorenzo<sup>6</sup>, Elena Lorenzo-Llauger<sup>7</sup>, Julio García-Comesaña<sup>8</sup>, Guadalupe Piñeiro-Corrales<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Area Specialist. Pharmacy Unit. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain. <sup>2</sup>Primary Care Pharmacy Coordinator. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain. <sup>3</sup>Pharmacy Unit Research

Technician. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain. <sup>4</sup>Head of Department and Coordinator of the Hospital Pharmacy Outpatient Consultations. Pharmacy Unit. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain. <sup>5</sup>Primary Care Pharmacist. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain. <sup>6</sup>Innovation and Quality Coordinator. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain. <sup>7</sup>Head of Procedures without Admission and Emergencies. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain. <sup>8</sup>Manager of Care Procedures. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain. <sup>9</sup>Head of Department. Pharmacy Unit. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### **Terapia de presión negativa con instilación para el tratamiento de heridas infectadas: recomendaciones de utilización basadas en la evidencia**

Negative pressure therapy with instillation for the treatment of infected wounds: recommendations of utilization based on evidence

Clara Cortell-Fuster<sup>1</sup>, Marisa Gaspar-Carreño<sup>2</sup>, Rubén Achau-Muñoz<sup>2</sup>, Trinidad Delgado-Ruiz<sup>3</sup>, Ana Hortelano-Otero<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Interhospital de Levante, Sant Antoni de Benaxeve, Valencia. España. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Hospital Interhospital de Levante, Sant Antoni de Benaxeve, Valencia. España.

### **Autor para correspondencia**

Clara Cortell-Fuster  
Servicio de Farmacia,  
Hospital Universitario Dr. Peset.  
Avda. Gaspar Aguilar, 90.  
46017, Valencia, España

Correo electrónico:  
cortell\_cla@gva.es

Recibido el 1 de marzo de 2018;  
aceptado el 22 de abril de 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11011

### **Cómo citar este trabajo**

Cortell-Fuster C, Gaspar-Carreño M, Achau-Muñoz R, Delgado-Ruiz T, Hortelano-Otero A. Terapia de presión negativa con instilación para el tratamiento de heridas infectadas: recomendaciones de utilización basadas en la evidencia. Farm Hosp. 2019;43(1):6-12.

## Resumen

**Objetivo:** Establecer recomendaciones relacionadas con la terapia de presión negativa con instilación según efectividad, seguridad, eficiencia, guías de consenso y estabildades contrastadas de las soluciones de instilación.

**Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica para contrastar la evidencia disponible en cuanto a efectividad, seguridad y eficiencia de la terapia de presión negativa con instilación, así como la existencia de guías de consenso de utilización. Se clasificaron los artículos en función de la "Escala de clasificación de evidencia para estudios terapéuticos" según la Sociedad Americana de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

**Resultados:** Se incluyeron 13 estudios, de los cuales cinco fueron estudios de cohortes comparativos (nivel II y III de evidencia), y el resto correspondieron a series de casos (nivel IV de evidencia). Se seleccionaron dos guías de consenso con recomendaciones según tipo de herida, solución de instilación, tiempo de retención de solución, presión de vacío y tiempo de vacío apropiado. Según la literatura y la evidencia disponible, se propusieron y establecieron recomendaciones sobre la terapia de presión negativa con instilación en nuestro hospital, incluyendo datos de estabilidad de las soluciones propuestas.

**Conclusiones:** Este manuscrito proporciona pautas preliminares para la aplicación de la terapia de presión negativa con instilación hasta que nuevas evidencias apoyen o modifiquen estas recomendaciones.

## PALABRAS CLAVE

Antibióticos; Antisépticos; Instilación; Presión-negativa; Herida; Práctica Basada en la Evidencia.

## KEYWORDS

Antimicrobials; Antiseptics; Instillation; Negative-Pressure; Wound; Evidence-Based Practice.

## Abstract

**Objective:** To establish recommendations related to negative pressure therapy with instillation according to effectiveness, safety, efficiency, consensus guidelines and stability data of instillation solutions.

**Method:** A literature search was conducted to compare the available evidence regarding effectiveness, safety and efficiency of negative pressure therapy with instillation, as well as the existence of consensus guidelines for use. The articles were classified according to the "Scale of evidence classification for therapeutic studies" of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgery.

**Results:** A total of 13 studies were included, of which five were comparative cohort studies (level II and III of evidence), and the rest corresponded to case series (level IV of evidence). Two consensus guidelines were selected with recommendations regarding the type of wound, instillation solution, solution retention time, vacuum pressure and appropriate vacuum time. According to literature and available evidence, recommendations were proposed and established on negative pressure therapy with instillation in our hospital, including stability data of the proposed solutions.

**Conclusions:** This paper provides preliminary guidelines on the application of negative pressure therapy with instillation until new evidence supports or modifies these recommendations.



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

## Introducción

El tratamiento de heridas infectadas y colonizadas requiere un abordaje multidisciplinar que comprende, entre otros cuidados, el desbridamiento quirúrgico para eliminar el tejido necrótico y desvitalizado, un tratamiento antibiótico sistémico apropiado y la limpieza de la herida, con el objetivo de eliminar el exudado, disminuir la carga bacteriana y favorecer la granulación del lecho de la herida de cara a su cierre o cobertura, en función de la complejidad de ésta<sup>1</sup>.

La terapia por presión negativa con o sin instilación (NPWTi y NPWT, del inglés: *negative pressure wound and instillation therapy* y *negative pressure wound therapy*, respectivamente) contribuye al éxito en el tratamiento de estas heridas, ya que promueve la granulación del lecho, elimina el exudado y prepara la herida para su cierre. La opción de la administración tópica de soluciones en combinación con NPWT favorece, además, la limpieza de la herida y la erradicación microbiana.

Las primeras evidencias en la utilización de la NPWT datan del año 1550 a. C., cuando los egipcios aplicaban el método *cupping*<sup>2</sup>, basado en la succión sobre la superficie de la herida. También existen referencias en China (1000 a. C.), e incluso el propio Hipócrates (400 a. C.) la aplicó en problemas estructurales y enfermedades de la piel<sup>3</sup>.

La NPWTi se introdujo en 1998 para el tratamiento con soluciones antisépticas y antimicrobianas de heridas infectadas no respondedoras a terapia convencional<sup>3</sup>.

El aparato de presión negativa con o sin instilación se encuentra actualmente comercializado, ofreciendo la NPWTi un control volumétrico automatizado de las soluciones antisépticas o antimicrobianas. Habitualmente, la administración de soluciones se alterna con la aplicación de presión negativa. Así, el sistema NPWTi posibilita la administración intermitente de un volumen predeterminado de solución, permitiendo que permanezca en el lecho de la herida durante un período de tiempo seleccionado por el usuario, antes de que se reanude la presión negativa. Esta precisión adicional ha posicionado a la NPWTi como terapia de primera línea en el tratamiento de heridas complejas.

La NPWT y la NPWTi han demostrado múltiples beneficios, tales como: promover la angiogénesis y la formación de tejido de granulación, estimular la perfusión celular y sanguínea local, reducir el exudado y el edema, disminuir el dolor gracias a la eliminación del ácido láctico y reducir la carga infecciosa, todo ello proporcionando un entorno húmedo y cerrado para la herida<sup>4</sup>.

Durante los últimos 15 años estas terapias han mejorado los cuidados de pacientes con heridas crónicas y agudas, constituyendo una herramienta importante para los profesionales. Las aplicaciones clínicas pueden ser muy variadas, siendo las principales aquellos pacientes con infección de prótesis, heridas quirúrgicas o amputaciones, así como úlceras por presión o de pie diabético.

Sin embargo, encontramos limitada evidencia en la literatura que avale la efectividad, seguridad y eficiencia de estas terapias. Diferentes autores y profesionales apoyan su utilización con resultados propios positivos y minimización de costes como consecuencia económica. Estas conclusiones derivan de revisiones y experiencias con NPWT y NPWTi con antisépticos, siendo muy escasas para la terapia de instilación con antibióticos. Asimismo, apenas disponemos de directrices o recomendaciones para estas terapias que se apoyen en protocolos consensuados y permitan normalizar su utilización.

Según experiencias reportadas, entre las soluciones de instilación antisépticas encontramos la polihexanida (0,005-0,040%), el ácido acético (0,25-1,00%) y la povidona yodada (10%)<sup>5</sup>, siendo la polihexanida la más comúnmente utilizada. En cuanto a instilación antibiótica, diversos autores reportan la utilización de bacitracina/neomicina<sup>6</sup>, polimixina B/bacitracina<sup>7</sup>, vancomicina, gentamicina y tobramicina<sup>8</sup>, siendo considerados en Estados Unidos como uso *off-label* dentro de la NPWTi<sup>9</sup>. Asimismo, el efecto antimicrobiano se asume como una acción local sobre el lecho de la herida, sin haberse demostrado la absorción sistémica de los antibióticos o antisépticos instilados.

En el entorno de un hospital mancomunado de mutuas colaboradoras que ofrece asistencia sanitaria a los accidentados de trabajo, se realizaron 1.522 intervenciones quirúrgicas a cargo del Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora y 4.130 por parte del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología en el año 2017. Un total de 13 pacientes con heridas postquirúrgicas

fueron sometidos a NPWT (7 de ellos con NPWTi). Cuatro pacientes recibieron terapia de instilación antibiótica con colistina, gentamicina y vancomicina, previo aislamiento de microorganismos como *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* o *Enterobacter cloacae*. Las dosis, vehículos, estabildades, tiempo de mantenimiento de instilación de las soluciones (tiempo de retención, TR), valor de presión negativa (presión de vacío, PV) y tiempo de aplicación de presión negativa (tiempo de vacío, TV) no se definieron.

El objetivo de este trabajo es establecer unas recomendaciones de utilización de la NPWTi en nuestro hospital con las evidencias encontradas en cuanto a efectividad, seguridad y eficiencia, las guías consenso disponibles en la literatura y las estabildades contrastadas de todas las soluciones de instilación.

## Métodos

### Efectividad, seguridad y eficiencia de la NPWTi

Se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar estudios clínicos involucrados en la evaluación de la efectividad, seguridad y eficiencia de la NPWTi publicados en los últimos 30 años. Se utilizaron las palabras clave "drug instillation", "wound", "infection", "negative pressure wound therapy", "closure", "vacuum" y "anti-infective agents" en las bases de datos PubMed y Cochrane. No hubo restricciones en el idioma, año de publicación o tipo de publicación.

### Guías consenso en la NPWTi

Para evidenciar la existencia de guías consenso internacionales con recomendaciones específicas sobre las NPWTi, se planteó una búsqueda bibliográfica de literatura publicada durante los últimos 30 años. Se emplearon las palabras clave "instillation drug", "wound", "infection", "negative pressure wound therapy", "closure", "vacuum", "anti-infective agents", "international", "consensus" y "guidelines" en las bases de datos PubMed y Cochrane. No hubo restricciones en el idioma o tipo de publicación. Se seleccionaron aquellas guías de recomendación derivadas de acuerdos consensuados por parte de un equipo multidisciplinar, en base a la revisión de la literatura disponible y la propia experiencia clínica de los miembros.

### Nivel de evidencia

La evidencia de estudios y revisiones sobre efectividad, seguridad y eficiencia de las NPWTi se estableció atendiendo a la "Escala de clasificación de evidencia para estudios terapéuticos", según la Sociedad Americana de Cirugía Plástica y Reconstructiva (ASPS)<sup>10</sup>, asignando un nivel de evidencia entre I y V, en función del diseño de los estudios (Tabla 1).

### Recomendaciones de utilización en la NPWTi

Considerando la bibliografía disponible en cuanto a efectividad, seguridad y eficiencia, las guías consenso y las estabildades contrastadas de todas las soluciones de instilación, se propuso una serie de recomendaciones de utilización de la NPWTi para todos aquellos pacientes que iniciaran tratamiento local de la herida. Se definió según el antiséptico o antibiótico utilizado para la instilación: nombre comercial, mecanismo y espectro de acción, dosis, condiciones de reconstitución, vehículo, volumen total de la preparación, estabilidad físico-química a temperatura ambiente, PV, TV, TR y evidencias disponibles en efectividad, seguridad y eficiencia. Se consideraron únicamente aquellos antisépticos/antibióticos incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital, siendo aquellos disponibles para instilación por NPWTi. Las recomendaciones relacionadas con la estabilidad de las soluciones de instilación se basaron en datos de ficha técnica, Stablis<sup>11</sup>, United States Pharmacopeia (USP), capítulo 797<sup>12</sup>, e información de estabilidad de preparaciones parenterales<sup>13</sup>.

## Resultados

### Efectividad, seguridad y eficiencia de la NPWTi

Tras la revisión bibliográfica de estudios clínicos relacionados con el uso de NPWTi, se seleccionaron 13 artículos, ordenados en la tabla 2 según el nivel de evidencia. Se excluyeron aquellos trabajos sobre

**Tabla 1.** Escala de clasificación de evidencia para estudios terapéuticos según la Sociedad Americana de Cirugía Plástica y Reconstructiva<sup>10</sup>

Evidencia	Estudios incluidos
Nivel I	<b>Estudio de máxima evidencia científica:</b> ensayo controlado, aleatorizado, unicéntrico o multicéntrico, potencia estadística adecuada; o revisión sistemática de estos estudios.
Nivel II	Estudio controlado, aleatorizado, prospectivo de cohortes o comparativo; o revisión sistemática de estos estudios.
Nivel III	Estudio retrospectivo de cohortes o comparativo, estudio de casos y controles; o revisión sistemática de estos estudios.
Nivel IV	Series de casos control.
Nivel V	Opinión de expertos expresada en consensos; informe de un caso clínico; o pruebas basadas en la fisiología, la investigación de laboratorio o "primeros indicios".

**Tabla 2.** Efectividad, seguridad y eficiencia de la NPWTi

Autor/es (año)	Nivel de evidencia	Tamaño muestral	Tipo de población y diseño del estudio	Resultados
Timmers y cols. <sup>14</sup> (2009)	II	124 C: 94 I: 30	Osteomielitis postraumática Prospectivo de cohortes C: tratamiento estándar I: NPWTi + desbridamiento/antibióticos IV Solución: polihexanida; TR: 10-15 min; PV: 300-600 mmHg; TV: NR; días de tratamiento: 6-60	C versus I; $p < 0,0001$ Recurrencia osteomielitis (%): 58,5 versus 10,0 Estancia hospitalaria (mediana, días): 73 versus 36
Gabriel y cols. <sup>15</sup> (2008)	II	30 C: 15 I: 15	Heridas complejas infectadas Prospectivo de cohortes C: tratamiento estándar I: NPWTi + antibióticos IV Solución: nitrato de plata; TR: 30 s; PV: 125 mmHg; TV: 2 h; días de tratamiento: 2-20	C versus I; $p < 0,001$ Días de tratamiento, media: 36,5 versus 9,9 Días resolución infección, media: 25,9 versus 6,0 Días para cierre herida, media: 29,6 versus 13,2
Kim y cols. <sup>16</sup> (2015)	II	100 C: 51 I: 49	Heridas infectadas Prospectivo de cohortes, no inferioridad C: NPWTi; solución: polihexanida + betaína I: NPWTi; solución: suero fisiológico TR: 20 min; PV: 125 mmHg; TV: 2 h; días de tratamiento: NR	C versus I Estancia hospitalaria, media: 14,5 versus 13,6; $p = 0,68$ Cierre de heridas (%): 92,2 versus 85,7; $p = 0,35$
Goss y cols. <sup>17</sup> (2014)	II	16 C: 8 I: 8	Heridas con carga bacteriana significativa Prospectivo de cohortes C: NPWT I: NPWTi; solución: Dakin's; TR: 10 min; PV: 125 mmHg; TV: 60 min; días de tratamiento: 7	C versus I; $p = 0,016$ Reducción absoluta carga bacteriana tras 7 días -28,7 x 10 <sup>6</sup> versus 10,6 x 10 <sup>6</sup>
Gabriel y cols. <sup>18</sup> (2014)	III	82 C: 34 I: 48	Heridas de tronco y extremidades Retrospectivo de cohortes, análisis de costes C: NPWT I: NPWTi; solución: polihexanida o suero fisiológico; TR: 10 min; PV: 125 mmHg; TV: 60 min; días de tratamiento: 7	C versus I; $p < 0,0001$ Desbridamientos, media: 4,4 versus 2,0 Estancia hospitalaria, media: 27,4 versus 8,1 Tiempo cierre herida, medio: 20,9 versus 4,1 Coste de la terapia, media: 2.217 versus 799 \$
Schintler y cols. <sup>19</sup> (2009)	IV	15	Infección tejidos blandos y fascitis necrotizante Series de casos NPWTi; solución: polihexanida; TR: 20 min; PV y TV: NR; días de tratamiento: 4-18	100% resolución infecciones y completa curación de la herida
Köster <sup>20</sup> (2009)	IV	10	Infección prótesis cadera Series de casos NPWTi; solución: polihexanida; TR: 10-15 min; PV: NR; TV: 45-60 min; días de tratamiento: 3-9	90% resolución de infecciones; 1 caso de reinfección
Lehner y cols. <sup>21</sup> (2011)	IV	32	Infección tras artroplastia de cadera Series de casos NPWTi; solución: polihexanida y salino; TR: 5-30 min; PV: 125-200 mmHg; TV: 30-270 min; días de tratamiento: 9-46	Tasa de éxito de tratamiento: 86% (infección aguda), 80% (infección crónica)
Schreiner y cols. <sup>22</sup> (2013)	IV	11	Infección de herida compleja Series de casos NPWTi; solución: polihexanida; TR: 18 min; PV: 75-150 mmHg; TP: 2 h; días de tratamiento, media: 6,5	10/11 alcanzaron curación; no recurrencia en infección de la herida



**Tabla 2. (cont.). Efectividad, seguridad y eficiencia de la NPWTi**

Autor/es (año)	Nivel de evidencia	Tamaño muestral	Tipo de población y diseño del estudio	Resultados
Fleischmann y cols. <sup>3</sup> (1998)	IV	27	Osteomielitis aguda Series de casos NPWTi; solución: antiséptico o antibiótico; TR: 30 min; PV: 150-600 mmHg; TP: 3 h; días de tratamiento: 7	Inmediato cierre de la herida: 81%; 1 recurrencia de osteomielitis
Wolvos <sup>8</sup> (2004)	IV	5	Infecciones tras amputación Series de casos NPWTi; solución: vancomicina, gentamicina, tobramicina; TR: 5 min; PV: 125 mmHg; TP: 3 h; días de tratamiento: 5-24	Menor dolor (1), curación (4)
Bernstein y Tam <sup>7</sup> (2005)	IV	5	Postcirugía pie diabético Series de casos NPWTi; solución: polimixina B/bacitracina; TR: 5 min; PV: 125 mmHg; TP: 6 h; días de tratamiento: 2-9	Curación (5)
Kirr y cols. <sup>6</sup> (2006)	IV	5	Infección postendoprótesis Series de casos NPWTi; solución: bacitracina/neomicina; TR: 10-20 min; PV: NR; TP: 60 min; días de tratamiento: 15	100% resolución de la infección

C: grupo control; I: grupo intervención; IV: intravenoso; NPWT: terapia por presión negativa; NPWTi: terapia por presión negativa con instilación; NR: no referido; PV: presión de vacío; TR: tiempo de retención de antiséptico/antibiótico; TP: tiempo de vacío.

NPWT únicamente, y aquellos sobre NPWTi donde el tipo de solución de instilación no estuviera referida, o bien se tratara de suero fisiológico exclusivamente.

De entre los estudios referidos (Tabla 2), cinco fueron estudios de cohortes comparativos (niveles II y III de evidencia)<sup>4,18</sup> y el resto correspondieron a series de casos (nivel IV de evidencia)<sup>3,6,8,19,22</sup>.

En los estudios de cohortes se comparó la terapia NPWTi (soluciones: nitrato de plata o polihexanida) con tratamiento estándar (desbridamiento, cuidado húmedo de la herida, antibioterapia oral y/o intravenosa) o NPWT. En cuanto a efectividad y seguridad, los estudios comparativos muestran significación estadística a favor de las terapias de instilación (NPWTi), en relación con variables clínicas como la recurrencia de infección<sup>14</sup>, la duración de la estancia hospitalaria<sup>14,16,18</sup>, el tiempo para conseguir el cierre de la herida<sup>15, 18</sup> o la reducción absoluta de la carga bacteriana en el lecho de la infección<sup>17</sup>. En concreto, resulta interesante el estudio de Gabriel y cols<sup>18</sup> ( $n = 82$ ), donde además de efectividad y seguridad, se evaluó la eficiencia de la terapia NPWTi (con polihexanida o suero fisiológico) frente a NPWT, situándose a favor de la terapia con instilación.

En el resto de los estudios no comparativos, encontramos casos de instilación de antiséptico (polihexanida)<sup>9,22</sup> y otros estudios donde se aplicaron soluciones antibióticas; en concreto, neomicina/bacitracina<sup>6</sup> ( $n = 5$ ), polimixina B/bacitracina<sup>7</sup> ( $n = 5$ ) o vancomicina<sup>8</sup> ( $n = 5$ ). Como muestra la tabla 2, la PV, el TV y el TR son diferentes para cada tipo de estudio, evidenciando que no existe un consenso o estándar de práctica para esta terapia.

## Guías consenso en NPWTi

Tras la revisión bibliográfica, se encontraron dos referencias en cuanto a recomendaciones de NPWTi según consenso de expertos<sup>9,23</sup>. En ambos casos se convocó a un grupo de profesionales multidisciplinar (cirugía general, ortopédica, vascular y plástica), procedentes de América y Europa, para proporcionar orientación sobre el uso apropiado de la NPWTi. Se celebraron diversas reuniones presenciales donde se debatió según la evidencia disponible y la experiencia clínica individual. Las recomendaciones finales en el uso de la NPWTi fueron derivadas de acuerdos de más del 80% entre los miembros. En las recomendaciones de 2013<sup>22</sup> se especifica que 12 fueron los profesionales implicados en las reuniones, mientras que en la referencia de 2015 no se aporta esta información<sup>9</sup>. No se difundieron en ningún caso pautas sobre instilación de antibióticos o estabilidad de soluciones antibióticas o antisépticas. Se generaron las

siguientes recomendaciones de utilización considerando ambos grupos de expertos (Tabla 3).

Según el consenso de 2013<sup>22</sup>, la NPWTi sería apropiada para diferentes tipos de heridas (Tabla 3). En cuanto a la solución de instilación, las declaraciones de 2013 apoyan la utilización de polihexanida y agua oxigenada, mientras que en 2015 se decantan por la instilación de suero fisiológico. Las recomendaciones de 2013 establecen una PV apropiada entre -125 y -150 mmHg, mientras que en 2015 únicamente se posicionan a favor del valor de -125 mmHg. El TV es variable según consensos (entre 1 y 4 horas) y ambas declaraciones coinciden en que el TR debe corresponder a 10-20 minutos, tal y como se muestra en la tabla 3.

Cabe destacar que ambas reuniones fueron impulsadas por el promotor de los dispositivos de instilación, así como el propio fabricante seleccionó los miembros implicados en los encuentros. En este sentido, el posible conflicto de intereses de estas publicaciones debe ser citado.

## Recomendaciones de utilización en la NPWTi

Según la evidencia disponible en efectividad, seguridad y eficiencia y las guías consenso, se decidió plantear y establecer una serie de recomendaciones de utilización a nivel del hospital (Tabla 4). Se sugirió una periodicidad de toma de muestras para microbiología en el lecho de la herida de 72-96 horas tras el inicio de la NPWTi, intentando adaptar estos cultivos a situaciones de desbridamiento o limpieza de la herida en quirófano. Asimismo, se recomendó el mantenimiento del tratamiento con la NPWTi en función del criterio clínico del profesional en base a cierre de la herida, confirmación de negatividad de crecimiento microbiológico en dos o más tomas consecutivas o consideración de herida preparada para colocación de injerto<sup>22</sup>.

## Discusión

Tras la revisión realizada, los resultados indican una escasa evidencia acerca de la NPWTi en la literatura. Con las referencias contrastadas y las opiniones de expertos anteriormente mencionadas, se han establecido una serie de recomendaciones de utilización.

El apartado actualizado de estabilidades de las soluciones antimicrobianas aporta un valor añadido al cuidado del paciente, dotando de seguridad al proceso sin comprometer la efectividad de la terapia.

Los autores son totalmente conscientes de la existencia de ciertas limitaciones en el estudio. Las recomendaciones se circunscriben a la situación concreta de nuestro hospital, lo cual puede suponer una limitación en su aplicación en otros ámbitos y por diferentes profesionales. En el manuscrito

no se hace referencia a los resultados derivados de la implantación de estas recomendaciones, pues el estudio se limita a emitir estas pautas de utilización según la revisión de la literatura y opiniones de expertos. Resulta necesario indicar que algunas publicaciones, especialmente las revisiones y opiniones consenso, son promovidas y financiadas por el fabricante americano de los dispositivos, lo que arroja, obviamente, un sesgo importante en las recomendaciones.

En particular, es necesaria más investigación para determinar cuáles son las soluciones más apropiadas para instilación según el contexto clínico, sobre todo en el campo de los antimicrobianos, cuya evidencia es muy limitada.

Aunque se han establecido a través de este trabajo una serie de recomendaciones actualizadas respecto a la PV, el TV y el TR, se requieren nuevos estudios para confirmar si estas recomendaciones son generalizables, o si, por el contrario, deben realizarse excepciones según situaciones clínicas.

### Financiación

Sin financiación.

### Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

### Aportación a la literatura científica

El presente manuscrito proporciona pautas preliminares en la aplicación de la NPWTi en base a las evidencias encontradas en cuanto a efectividad, seguridad y eficiencia y según guías consenso disponibles en la literatura. Además, estas recomendaciones han sido completadas con la revisión de la estabilidad fisicoquímica de las soluciones antisépticas y antimicrobianas más frecuentemente empleadas para instilación, información habitualmente demandada por los facultativos prescriptores.

La aportación de esta revisión implica la posibilidad de adoptar estas recomendaciones por parte de los profesionales sanitarios en relación con la NPWTi en su práctica clínica habitual, lo cual se traduciría en mejores resultados en salud, abogando por una correcta y racional utilización de los recursos disponibles.

**Tabla 3.** Declaraciones consenso sobre la NPWTi

Declaración consenso NPWTi	Aceptación guías 2013 <sup>22</sup>	Aceptación guías 2015 <sup>9</sup>
<b>Tipos de herida</b>		
Heridas infectadas agudas y crónicas	12/12 (100%)	NE
Heridas contaminadas	12/12 (100%)	NE
Heridas diabéticas	12/12 (100%)	NE
Heridas traumáticas	12/12 (100%)	NE
Heridas de decúbito	11/12 (92%)	NE
Heridas con hueso expuesto	12/12 (100%)	NE
Heridas con osteomielitis subyacente	12/12 (100%)	NE
Heridas con material o implantes ortopédicos	12/12 (100%)	NE
Heridas dolorosas	10/12 (83%)	NE
Heridas que preceden a amputación	10/11 (91%)	NE
<b>Solución de instilación apropiada</b>		
Polihexanida 0,10% + betaína (Prontosan®)	12/12 (100%)	NE
Polihexanida 0,04% (Lavasept®)	12/12 (100%)	NE
Agua superoxidada (Microcyn/Dermacyn®)	8/9 (89%)	NE
Suero fisiológico 0,9%	6/11 (55%)	Sí
<b>Tiempo de retención (TR) apropiado</b>		
10 minutos	11/12 (92%)	Sí
20 minutos	10/11 (91%)	Sí
<b>Presión de vacío (PV) apropiada</b>		
-125 mmHg	12/12 (100%)	Sí
-150 mmHg	10/12 (83%)	NE
<b>Tiempo de vacío (TV) apropiado</b>		
1,0 hora	10/11 (91%)	NE
2,0 horas	10/12 (83%)	Sí
2,5 horas	10/11 (91%)	NE
4,0 horas	8/11 (73%)	Sí

NE: no evaluado.

**Tabla 4.** Recomendaciones de utilización de antimicrobianos y antisépticos en LA NPWT

Antibiótico / Antiséptico	Nombre comercial	Dosis	Reconstitución	Vehículo	Volumen total	Estabilidad a TA (25 °C)	FQ	Tiempo de vacío	Presión de vacío	Tiempo de retención de instilación	Mecanismo de acción / Espectro	Efectividad/seguridad/eficiencia
Amikacina	Amikacina Braun® 500 mg/2 ml vial	500 mg	NP	100-200 ml SF/G5%	102- 202 ml	24 h		1-4 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Inhibidor síntesis proteína bacteriana / Gram - (incluido <i>Pseudomonas</i> )	No hay datos
Caspofungina	Cancidas® 50 y 70 mg vial polvo	50 o 70 mg	10,5 ml API	100-250 ml SF	110- 260 ml	24 h		1-4 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Inhibidor síntesis pared celular levaduras y hongos / <i>Aspergillus</i> y <i>Candida</i>	No hay datos
Ciprofloxacino	Ciprofloxacino Normon® 200 mg/100 ml bolsa para perfusión	200 mg	NP	NP	100 ml	9 días		1-4 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Inhibición síntesis ADN bacteriano / Gram +, gram - (incluido <i>Pseu- domonas</i> )	No hay datos
Colistina	Colistimetato de sodio GES® 1 MU vial polvo	1 MU (80 mg)	10,0 ml API	50 ml SF/G5%	60 ml	8 h		1-4 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Modifica la permeabi- lidad de la membrana bacteriana / Gram -	No hay datos
Fluconazol	Diflucan® 200 mg/100 ml solución para perfusión	200 mg	NP	NP	100 ml	No hay datos (desechar tras instilación)		1-4 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Inhibidor síntesis ergosterol / <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Blastomyces</i> , etc.	No hay datos
Gentamicina	Gentamicina Braun® 240 mg/80 ml solución para perfusión	240 mg	NP	NP	80 ml	24 h		1-4 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Inhibidor síntesis proteína bacteriana / Gram - (incluido <i>Pseudomonas</i> )	<b>Wolvos®</b> (2004), n=5, 4/5 curaciones
Polihexanida	Prontosan® 0,1% solución para irrigación	300 mg	NP	NP	350 ml	8 semanas		1-4 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Antiséptico	<b>Timmers y cols.</b> <sup>14</sup> (2009) n=124. Caso-control. Menor recurrencia infección, menor número de cirugías y disminu- ción estancia hospitalaria en grupo caso (polihexanida). <b>Gabriel y cols.</b> <sup>16</sup> (2014) n=82. Caso-control. Disminución estancia hospitalaria y precoz cierre de la herida en grupo caso (polihexanida). <b>Lehner y cols.</b> <sup>21</sup> (2009) n=32. No explantación de implante ortopédico infectado
Tobramicina	Tobramicina Braun® 240 mg/80 ml solución para perfusión	240 mg	NP	NP	80 ml	48 h		1-4 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Inhibidor síntesis proteína bacteriana / Gram - (incluido <i>Pseudomonas</i> )	<b>Wolvos®</b> (2004), n=5, 4/5 curaciones
Vancomicina	Vancomicina Normon® 500 mg vial	500 mg	10,0 ml API	100-250 ml SF/G5%	110- 260 ml	24 h		1-4 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Inhibición síntesis pared celular bacteriana / Gram + (MRSA)	<b>Wolvos®</b> (2004), n=5, 4/5 curaciones

API: agua para inyección; FQ: fisicoquímica; G5%: suero glucosado 5%; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (del inglés methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*); NP: no procede; SF: suero fisiológico 0,9%; TA: temperatura ambiente.

## Bibliografía

- Hess C. Clinical Guide to Skin and Wound Care. 7ª ed. Ambler (Pensilvania): Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Miller MS. Negative pressure wound therapy. En: Farrar D. Advanced Wound Repair Therapies. Cambridge (United Kingdom): Woodhead publishing; 2011. p. 587-605.
- Fleischmann W, Russ M, Westhauser A, Stampehl M. Vacuum sealing as carrier system for controlled local drug administration in wound infection. Unfallchirurg. 1998;101(8):649-54. DOI: 10.1007/s001130050318
- Apelqvist J, Armstrong DG, Augustin M, Baharestani M, Banwell P, Dalla Paola L, et al. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. Int Wound J. 2008;5(Supl 4):iii-19. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00537.x
- Back DA, Scheuermann-Poley C, Willy C. Recommendations on negative pressure wound therapy with instillation and antimicrobial solutions—when, where and how to use: what does the evidence show? Int Wound J. 2013;10(Supl 1):S32-42. DOI: 10.1111/iwj.12183
- Kirr R, Wiberg J, Hertlein H. Clinical experience and results of using the V.A.C. instill therapy in infected hip- and knee prosthetics. Zentralbl Chir. 2006;131(Supl 1):S79-82. DOI: 10.1055/s-2005-921501
- Bernstein BH, Tam H. Combination of Subatmospheric Pressure Dressing and Gravity Feed Antibiotic Instillation in the Treatment of Post-Surgical Diabetic Foot Wounds: A Case Series. Wounds. 2005;17(2):37-48.
- Wolvos T. Wound instillation—the next step in negative pressure wound therapy. Lessons learned from initial experiences. Ostomy Wound Manage. 2004;50(11):56-66.
- Kim PJ, Attinger CE, Crist BD, Gabriel A, Galiano RD, Gupta S, et al. Negative Pressure Wound Therapy With Instillation: Review of Evidence and Recommendations. Wounds. 2015;27(12):S2-19.
- Health & Human Services. American Society of Plastic Surgeons. [página web] U.S.A. [actualizado 12/5/2017; consultado 22/4/2018]. Disponible en: <https://www.plasticsurgery.org/>
- Infostab. Estabilidad y compatibilidad de los medicamentos. Lista de la molécula. [Base de datos en Internet] [actualizada 1/3/2018; consultada 1/3/2018]. Disponible en: <http://www.stabilis.org/Monographie.php?Liste>
- Pharmaceutical compounding: sterile preparations [Chapter 797]. En: The United States Pharmacopeia (USP). 1ª ed. The United States Pharmacopeial Convention; 2008.
- Gaspar Carreño M, Torrico Martín F, Novajarque Sala L, Batista Cruz M, Ribeiro Gonçalves P, Porta Oltra B, et al. Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. Farm Hosp. 2014;38(6):461-7. DOI: 10.7399/fh.2014.38.6.7524
- Timmers MS, Graafland N, Bernards AT, Nelissen RG, van Dissel JT, Jukema GN. Negative pressure wound treatment with polyvinyl alcohol foam and polyhexanide antiseptic solution instillation in posttraumatic osteomyelitis. Wound Repair Regen. 2009;17(2):278-86. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00458.x
- Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. Int Wound J. 2008;5(3):399-413. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2007.00423.x
- Kim PJ, Attinger CE, Oliver N, Garwood C, Evans KK, Steinberg JS, et al. Comparison of outcomes for normal saline and an antiseptic solution for negative pressure wound therapy with instillation. Plast Reconstr Surg. 2015;136:657e-64e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000001709
- Goss SG, Schwartz JA, Facchin F, Avdagic E, Gendics C, Lantis JC 2nd. Negative pressure wound therapy with instillation (NPWTi) better reduces post-debridement bioburden in chronically infected lower extremity wounds than NPWT alone. J Am Coll Clin Wound Spec. 2014;4(4):74-80. DOI: 10.1016/j.jccw.2014.02.001
- Gabriel A, Kahn K, Karmy-Jones R. Use of negative pressure wound therapy with automated, volumetric instillation for the treatment of extremity and trunk wounds: clinical outcomes and potential cost-effectiveness. Eplasty. 2014;14:e41.
- Schintler MV, Prandl EC, Kreuzwirt G, Grohmann MR, Spendel S, Scharnagl E. The impact of V.A.C. Instill in severe soft tissue infections and necrotizing fasciitis. Infection. 2009;37(Suppl 1):31-6.
- Köster G. Management of early periprosthetic infections in the knee using the vacuum-instillation therapy. Infection. 2009;37(Supl 1):S18-20.
- Lehner B, Weiss S, Suda J, Witte D. Application of V.A.C. Instill® therapy in case of periprosthetic infection in hip arthroplasty. Infection. 2009;37(Supl 1):S13-7.
- Schreiner W, Oster O, Stapel P, Sirbu H. [V. A. C. Instill® therapy—new option in septic thoracic surgery]. Zentralbl Chir. 2013;138(1):117-20. DOI: 10.1055/s-0032-1315201
- Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, Evans KK, Lehner B, Willy C, et al. Negative-Pressure Wound Therapy with Instillation: International Consensus Guidelines. Plast Reconstr Surg. 2013;132(6):1569-79. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182a80586



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Negative pressure therapy with instillation for the treatment of infected wounds: recommendations of utilization based on evidence

### Terapia de presión negativa con instilación para el tratamiento de heridas infectadas: recomendaciones de utilización basadas en la evidencia

Clara Cortell-Fuster<sup>1</sup>, Marisa Gaspar-Carreño<sup>2</sup>, Rubén Achau-Muñoz<sup>2</sup>, Trinidad Delgado-Ruiz<sup>3</sup>, Ana Hortelano-Otero<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Intermutual de Levante, Sant Antoni de Benaxeve, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora, Hospital Intermutual de Levante, Sant Antoni de Benaxeve, Valencia, Spain.

**Author of correspondence**

Clara Cortell-Fuster  
Servicio de Farmacia,  
Hospital Universitario Dr. Peset.  
Avda. Gaspar Aguilar, 90.  
46017, Valencia, Spain

Correo electrónico:  
cortell\_cla@gva.es

Received 1 March 2018;  
Accepted 22 April 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11011

**How to cite this paper**

Cortell-Fuster C, Gaspar-Carreño M, Achau-Muñoz R, Delgado-Ruiz T, Hortelano-Otero A. Negative pressure therapy with instillation for the treatment of infected wounds: recommendations of utilization based on evidence. *Farm Hosp*. 2019;43(1):6-12.

**Abstract**

**Objective:** To establish recommendations related to negative pressure therapy with instillation according to effectiveness, safety, efficiency, consensus guidelines and stability data of instillation solutions.

**Method:** A literature search was conducted to compare the available evidence regarding effectiveness, safety and efficiency of negative pressure therapy with instillation, as well as the existence of consensus guidelines for use. The articles were classified according to the "Scale of evidence classification for therapeutic studies" of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgery.

**Results:** A total of 13 studies were included, of which five were comparative cohort studies (level II and III of evidence), and the rest corresponded to case series (level IV of evidence). Two consensus guidelines were selected with recommendations regarding the type of wound, instillation solution, solution retention time, vacuum pressure and appropriate vacuum time. According to literature and available evidence, recommendations were proposed and established on negative pressure therapy with instillation in our hospital, including stability data of the proposed solutions.

**Conclusions:** This paper provides preliminary guidelines on the application of negative pressure therapy with instillation until new evidence supports or modifies these recommendations.

**Resumen**

**Objetivo:** Establecer recomendaciones relacionadas con la terapia de presión negativa con instilación según efectividad, seguridad, eficiencia, guías de consenso y estabildades contrastadas de las soluciones de instilación.

**Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica para contrastar la evidencia disponible en cuanto a efectividad, seguridad y eficiencia de la terapia de presión negativa con instilación, así como la existencia de guías de consenso de utilización. Se clasificaron los artículos en función de la "Escala de clasificación de evidencia para estudios terapéuticos" según la Sociedad Americana de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

**Resultados:** Se incluyeron 13 estudios, de los cuales cinco fueron estudios de cohortes comparativos (nivel II y III de evidencia), y el resto correspondieron a series de casos (nivel IV de evidencia). Se seleccionaron dos guías de consenso con recomendaciones según tipo de herida, solución de instilación, tiempo de retención de solución, presión de vacío y tiempo de vacío apropiado. Según la literatura y la evidencia disponible, se propusieron y establecieron recomendaciones sobre la terapia de presión negativa con instilación en nuestro hospital, incluyendo datos de estabilidad de las soluciones propuestas.

**Conclusiones:** Este manuscrito proporciona pautas preliminares para la aplicación de la terapia de presión negativa con instilación hasta que nuevas evidencias apoyen o modifiquen estas recomendaciones.

**KEYWORDS**

Antimicrobials; Antiseptics; Instillation; Negative-Pressure; Wound; Evidence-Based Practice.

**PALABRAS CLAVE**

Antibióticos; Antisépticos; Instilación; Presión-negativa; Herida; Práctica Basada en la Evidencia.



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

## Introduction

The treatment of infected and colonized wounds requires a multidisciplinary approach that includes, among other types of care, surgical debridement to remove necrotic and devitalized tissue, suitable systemic antibiotic treatment, and wound cleaning to eliminate the exudate, reduce the bacterial load, and encourage the formation of granulation tissue on the wound bed to close or cover it safely, depending on the complexity of the wound<sup>1</sup>.

Negative pressure wound therapy (NPWT) is of assistance in the treatment of wounds, because it promotes granulation of the wound bed, eliminates exudate, and prepares the wound for closure. The topical administration of solutions in combination with NPWT—known as negative pressure wound therapy with instillation (NPWTi)—further aids wound cleaning and microbial eradication.

The first known use of NPWT dates from 1550 BC in Egypt, where cupping therapy<sup>2</sup> was used to apply suction to the surface of wounds. There are also records of its use in China (1000 BC), and Hippocrates (400 BC) applied it to structural problems and skin diseases<sup>2</sup>.

In 1998, NPWT with antiseptic and antimicrobial solutions (NPTWi) was introduced to treat infected wounds unresponsive to conventional therapy<sup>3</sup>.

Currently, a range of NPWT and NPWTi devices are available. The NPWTi devices provide automated volumetric delivery of antiseptic or antimicrobial solutions. In this approach, instillation is alternated with negative pressure. NPWTi systems provide intermittent administration of a predefined amount of solution that remains on the wound for an amount of time set by the user before negative pressure is applied again. The level of accuracy provided by the devices has positioned NPWTi as a first-line therapy in the treatment of complex wounds.

The use of NPWT and NPWTi has proven benefits, which include the promotion of angiogenesis and granulation tissue formation, the stimulation of cellular and local blood flow, and the reduction of exudate and oedema. In addition, pain is reduced due to the elimination of lactic acid and the reduction of infectious burden. The wound is also enclosed in a moist and closed environment<sup>4</sup>.

Over the last 15 years, these therapies have improved the care of patients with chronic and acute wounds, and are currently a relevant tool for health care professionals. These therapies cover a wide range of clinical applications, of which the most relevant are prosthesis infection, surgical wounds or amputations, and pressure and diabetic foot ulcers.

However, there is limited evidence in the literature in support of their effectiveness, safety, and efficiency. Authors and health professionals support their use given their positive outcomes and cost reductions. Their support is based on reviews and experience in which NPWTi with antiseptics and NPWT were used; however, data on instillation with antibiotics are still very scarce. Likewise, there are few guidelines or recommendations based on consensual protocols that could standardise their use.

According to reported experience, the antiseptic solutions most commonly used were polyhexanide (0.005%-0.040% solution), acetic acid (0.25%-1.00% solution), and povidone-iodine (10% solution)<sup>5</sup>. Regarding antibiotic instillation, several authors have reported the use of bacitracin/neomycin<sup>6</sup>, polymyxin B/bacitracin<sup>7</sup>, vancomycin, gentamicin, and tobramycin<sup>8</sup>. In the United States, their use in NPWTi therapy is considered to be off-label<sup>9</sup>. The antimicrobial action of the instilled antibiotics or antiseptics is assumed to be local on the wound bed, with no evidence of systemic absorption.

This study was conducted in the setting of a Spanish Mutual Society Hospital that provides care to patients with workplace injuries. In 2017, the hospital performed 1,522 interventions in the Plastic and Reconstructive Surgery department and 4,130 interventions in the Orthopaedic and Traumatology Surgery department. In total, 6 patients with post-surgical wounds received NPWT and 7 received NPWTi. Four patients received antibiotic instillation therapy with colistin, gentamicin, and vancomycin after the isolation of microorganisms such as *Acinetobacter baumannii*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, and *Enterobacter cloacae*. The following aspects were not defined: vehicle, stability, duration of solution on the wound (soaking time [ST]), negative pressure values (vacuum pressure [VP]), and duration of negative pressure delivery (vacuum time [VT]).

The aim of this study was to establish recommendations for the use of NPWTi therapy in our hospital based on evidence on effectiveness, safety, and efficiency, the consensus guidelines available in the literature, and the verified stability of all the instillation solutions.

## Methods

### Effectiveness, safety, and efficiency of NPWTi

We conducted a literature search for clinical studies published in the last 30 years that had assessed the effectiveness, safety, and efficiency of NPWTi therapy. The PubMed and Cochrane databases were searched using the keywords "drug instillation", "wound", "infection", "negative pressure wound therapy", "closure", "vacuum", and "anti-infective agents". The search was not limited by language, year of publication, or type of publication.

### Consensus guidelines on NPWTi

We conducted a bibliographic search for any international consensus guidelines with specific recommendations on NPWTi therapies that had been published in the last 30 years. The PubMed and Cochrane databases were searched using the keywords "instillation drug", "wound", "infection", "negative pressure wound therapy", "closure", "vacuum", "anti-infective agents", "international", "consensus", and "guidelines". This search was not limited by language, year of publication, or type of publication. We only selected guidelines that were agreed by multi-disciplinary consensus based on the review of the available literature and the clinical experience of the team members themselves.

### Level of evidence

The level of evidence of studies and reviews on effectiveness, safety, and efficiency of NPWTi therapies was established using the Evidence Rating Scale for Therapeutic Studies of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgery (ASPS)<sup>10</sup>, which classifies the level of evidence into 5 categories (I to V) according to the study design (Table 1).

### Use recommendations for NPWTi

Based on the available literature on effectiveness, safety, and efficiency, the consensus guidelines, and the verified physicochemical stability of all the instillation solutions, we drafted a set of use recommendations for NPWTi in all patients beginning local treatment of the wound. Each antiseptic or antibiotic used for instillation was classified according to brand name, mechanism and range of action, dose and dosage, reconstitution conditions, vehicle, total preparation volume, physical and chemical stability at room temperature, VP, VT, ST, and the available evidence on effectiveness, safety, and efficiency. We only included the antiseptics and antibiotics available for instillation in NPWTi treatment listed in the pharmacotherapeutic guide of the hospital. Recommendations related to the stability of the instillation solutions were based on the Summary of Product Characteristics, the Stablis database<sup>11</sup>, USP Chapter 797<sup>12</sup>, and information on the stability of parenteral preparations<sup>13</sup>.

## Results

### Effectiveness, safety, and efficiency of NPWTi

After the bibliographic review of clinical trials associated with the use of NPWTi, 13 articles were selected; these appear in Table 2 ordered by their level of evidence. Those articles dealing only with NPWT were excluded, as well as those about NPWTi where the type of instillation solution was not mentioned, or where saline was used exclusively.

Five of the studies referenced (Table 2) were comparative cohort studies (Level of Evidence II and III)<sup>14-18</sup>, and the rest were from series of cases (Level of Evidence IV)<sup>3,6-8,19,22</sup>.

In the cohort studies, NPWTi therapy (solutions: silver nitrate or polyhexanide) was compared with standard treatment (debridement, moist wound healing, oral and/or intravenous antibiotic therapy) or NPWT. In terms of efficacy and safety, comparative studies showed statistical significance towards instillation therapies (NPWTi), regarding clinical variables such as infection recurrence<sup>14</sup>, length of hospital stay<sup>14,16,18</sup>, time for wound

**Table 1.** Classification Scale of Levels of Evidence for Therapeutic Studies According to the American Society of Plastic and Reconstructive Surgery<sup>10</sup>

Evidence	Studies included
Level I	<b>Highest-quality:</b> multi-centre or single-centre randomized controlled trial with adequate power, or systematic review of these studies.
Level II	Prospective cohort or comparative randomized controlled trial, or systematic review of these studies.
Level III	Retrospective cohort or comparative study, case-control study, or systematic review of these studies.
Level IV	Case control series.
Level V	Expert opinion via consensus, clinical case report, or evidence based on physiology, laboratory research, or "first principles".

**Table 2.** Effectiveness, Safety, and Efficiency of NPWTi

Author/s, y	Level of evidence	Sample size	Type of population and study design	Results
Timmers <i>et al.</i> <sup>14</sup> (2009)	II	124 C: 94 I: 30	Post-traumatic osteomyelitis Prospective cohort study C: Standard treatment I: NPWTi + debridement/IV antibiotic solution: polyhexanide; ST: 10-15 min; VP: 300-600 mmHg; VT: NR; days of treatment: 6-60	C vs I; P < 0.0001 Recurrence of osteomyelitis (%): 58.5 vs 10.0 Hospital stay (median, d): 73 vs 36
Gabriel <i>et al.</i> <sup>15</sup> (2008)	II	30 C: 15 I: 15	Complex infected wounds Prospective cohort study C: standard treatment I: NPWTi + IV antibiotic solution: silver nitrate; ST: 30 s; VP: 125 mmHg; VT: 2 h; days of treatment: 2-20	C vs I; P < 0.001 Days of treatment, mean: 36.5 vs 9.9; Days to resolution of infection, mean: 25.9 vs 6.0 Days to wound closure, mean: 29.6 vs 13.2
Kim <i>et al.</i> <sup>16</sup> (2015)	II	100 C: 51 I: 49	Infected wounds Non-inferiority prospective cohort study C: NPWTi; solution: polyhexanide + betaine I: NPWTi; solution: saline solution ST: 20 min; VP: 125 mmHg; VT: 2 h; days of treatment: NR	C vs I Hospital stay, mean, d: 14.5 vs 13.6; P = 0.68 Wound closure (%): 92.2 vs 85.7; P=0.35
Goss <i>et al.</i> <sup>17</sup> (2014)	II	16 C: 8 I: 8	Wounds with significant bacterial load Prospective cohort study C: NPWT I: NPWTi; solution: Dakin's; ST: 10 min; VP: 125 mmHg; VT: 60 min; days of treatment: 7	C vs I; P = 0.016 Absolute bacterial load reduction after 7 d -28.7 x 10 <sup>6</sup> vs 10.6 x 10 <sup>6</sup>
Gabriel <i>et al.</i> <sup>18</sup> (2014)	III	82 C: 34 I: 48	Wounds of the trunk and extremities Retrospective cohort study, cost analysis C: NPWT I: NPWTi; solution: polyhexanide or physiological saline; ST: 10 min; VP: 125 mmHg; VT: 60 min; days of treatment: 7	C vs I; P < 0.0001 Debridements, mean: 4.4 vs 2.0 Hospital stay, mean, d: 27.4 vs 8.1 Wound closure time, mean, d: 20.9 vs 4.1 Therapy cost, mean: \$2,217 vs \$799
Schintler <i>et al.</i> <sup>19</sup> (2009)	IV	15	Soft tissue infection and necrotizing fasciitis Case series NPWTi; solution: polyhexanide; ST: 20 min; VP and VT: NR; days of treatment: 4-18	100% resolution of infections and complete wound healing
Köster <sup>20</sup> (2009)	IV	10	Hip prosthesis infection Case series NPWTi; solution: polyhexanide; ST: 10-15 min; VP: NR; VT: 45-60 min; days of treatment: 3-9	90% resolution of infections; 1 case of reinfection
Lehner <i>et al.</i> <sup>21</sup> (2011)	IV	32	Post-hip arthroplasty infection Case series NPWTi; solution: polyhexanide and saline; ST: 5-30 min; VP: 125-200 mmHg; VT: 30-270 min; days of treatment: 9-46	Treatment success rate: 86% (acute infection), 80% (chronic infection)
Schreiner <i>et al.</i> <sup>22</sup> (2013)	IV	11	Complex wound infection Case series NPWTi; solution: polyhexanide; ST: 18 min; VP: 75-150 mmHg; VT: 2 h; days of treatment, mean: 6.5	10/11 were healed; no recurrence of wound infection

**Table 2. (cont.). Effectiveness, Safety, and Efficiency of NPTWi**

Author/s, y	Level of evidence	Sample size	Type of population and study design	Results
Fleischmann <i>et al.</i> <sup>3</sup> (1998)	IV	27	Acute osteomyelitis Case series NPWTi; solution: antiseptic or antibiotic; ST: 30 min; VP: 150-600 mmHg; VT: 3 h; days of treatment: 7	Immediate wound closure: 81%; 1 recurrence of osteomyelitis
Wolvos <sup>8</sup> (2004)	IV	5	Infections after amputation Case series NPWTi; solution: vancomycin, gentamicin, tobramycin; ST: 5 min; VP: 125 mmHg; VT: 3 h; days of treatment: 5-24	Less pain (1), healing (4)
Bernstein and Tam <sup>7</sup> (2005)	IV	5	Post-surgery diabetic foot wound Case series NPWTi; solution: polymyxin B/bacitracin; ST: 5 min; VP: 125 mmHg; VT: 6 h; days of treatment: 2-9	Healing (5)
Kirr <i>et al.</i> <sup>6</sup> (2006)	IV	5	Post-endoprosthesis infection Case series NPWTi; solution: bacitracin/neomycin; ST: 10-20 min; VP: NR; VT: 60 min; days of treatment: 15	100% resolution of the infection

C: control group; I: intervention group; IV: intravenous; NPWT: negative pressure wound therapy; NPWTi: negative pressure wound therapy with instillation; NR: not reported; ST: soaking time of antiseptic/antibiotic; VP: vacuum pressure; VT: vacuum time.

healing<sup>5,18</sup> or the absolute reduction in bacterial load in the infection bed<sup>17</sup>. Specifically, the study by *Gabriel et al.*<sup>18</sup> (n=82) appears interesting; besides efficacy and safety, there was also an evaluation of NPWTi therapy (with polyhexanide or saline) vs. NPWT, and the conclusion was favorable to therapy with instillation.

In the rest of non-comparative studies, we found cases of antiseptic solution instillation (polyhexanide)<sup>19,22</sup> and other studies where antibiotic solutions were applied, specifically neomycin / bacitracin<sup>6</sup> (n=5), polymyxin B/bacitracin<sup>7</sup> (n=5) or vancomycin<sup>8</sup> (n=5). As shown in Table 2, VP, VT and RT were different for each type of study, showing that there is no consensus or standard practice for this therapy.

## Consensus guidelines on NPWTi

After the literature review, we found 2 expert consensus recommendations on NPWTi<sup>2,23</sup>. In both cases, multidisciplinary teams comprising general, orthopedic, vascular, and plastic surgeons from the United States and Europe were asked to provide consensus guidelines on the appropriate use of negative pressure therapy with instillation. Several face-to-face meetings were held in which the team discussed the available evidence and individual clinical experience. The final recommendations on the use of NPWTi therapy were the result of agreements reached by over 80% of the members. The 2013 recommendations<sup>22</sup> stated that 12 professionals took part in the meetings, whereas the 2015 recommendations provided no information on this aspect<sup>9</sup>. No guidelines were provided on the instillation of antibiotics or on the stability of antibiotic or antiseptic solutions. Based on the opinions of both teams, we created the following use recommendations (Table 3).

According to the 2013 consensus<sup>22</sup>, NPWTi would be appropriate for different types of wounds (Table 3). Regarding instillation solutions, the 2013 recommendations supported the use of polyhexanide and hydrogen peroxide, whereas the 2015 recommendations supported the instillation of physiological saline solution. The 2013 recommendations established a VP of -125 mmHg to -150 mmHg, whereas the 2015 recommendations suggested a VP of -125 mmHg alone. The recommended VT varied between 1 hour and 4 hours, but consensus was achieved on an ST of 10 minutes to 20 minutes (see Table 3).

It should be noted that both meetings were sponsored by an instillation device manufacturer, who also selected the team members. Thus, there could be potential conflicts of interest in the 2 studies.

## Use recommendations for NPWTi

Based on the available evidence on effectiveness, safety, and efficiency and on the consensus guidelines, we proposed and established some use recommendations to be implemented in our hospital (Table 4). After initiating NPTWi therapy, microbiological samples should be taken from the wound bed every 72 hours to 96 hours. Whenever possible, cultures should be taken during debridement or wound cleaning in the operating room. The duration of treatment with NPWTi therapy should be guided by the clinical judgement of the health professional depending on the status of wound closure, confirmation of negative microbiological growth in 2 or more consecutive samples, or the wound being prepared for a grafting procedure<sup>22</sup>.

## Discussion

The review shows that there is limited evidence in the literature in support of NPTWi. We established some use recommendations based on the classification of the level of evidence of the references and experts opinions mentioned above.

The updated data on antimicrobial solution stability provide added value to patient care by increasing the safety of the process without compromising the effectiveness of the therapy.

The authors are fully aware of the limitations of this study. Firstly, these recommendations are limited to the specific situation of our hospital; thus, it may not be possible to extrapolate them to other settings or professional users. Secondly, this article does not report the results of implementing these recommendations, since the study was restricted to issuing guidelines based on the literature review and expert opinions. Finally, it should also be mentioned that some publications, especially the reviews and consensus opinions, were sponsored and funded by the American manufacturer of the devices, which may involve potential conflicts of interest in their recommendations.



Therefore, further research is needed to determine which instillation solutions are the most suitable in given clinical settings, particularly in the field of antimicrobials, for which there is very limited information.

Although this article establishes a set of updated recommendations on VP, VT, and ST, new studies are required to confirm whether these recommendations are generalizable, or if, on the contrary, exceptions should be made according to the clinical situation

### Funding

No funding.

### Conflicts of interests

No conflict of interests.

### Contribution to the scientific literature

This article provides preliminary guidelines on the application of negative pressure therapy with instillation based on evidence regarding its effectiveness, safety, and efficiency and according to the consensus guidelines available in the literature. These recommendations were also based on a review of the physicochemical stability of the antiseptic and antimicrobial solutions most commonly used for instillation. This information is typically requested by prescribing physicians.

The contribution of this review is to increase awareness of the recommendations for negative pressure therapy with instillation among health professionals in their clinical practice. The correct and rational use of available resources would lead to better health outcomes.

**Table 3.** Consensus on NPWTi

NPWTi Consensus	Ratio of acceptance, 2013 guidelines <sup>22</sup>	Ratio of acceptance, 2015 guidelines <sup>9</sup>
<b>Types of wound</b>		
Acute and chronic infected wounds	12/12 (100%)	NE
Contaminated wounds	12/12 (100%)	NE
Diabetic wounds	12/12 (100%)	NE
Traumatic wounds	12/12 (100%)	NE
Pressure ulcers	11/12 (92%)	NE
Wounds with exposed bone	12/12 (100%)	NE
Wounds with underlying osteomyelitis	12/12 (100%)	NE
Wounds with orthopedic material or implants	12/12 (100%)	NE
Painful wounds	10/12 (83%)	NE
Wounds before amputation	10/11 (91%)	NE
<b>Suitable instillation solution</b>		
0.10% polyhexanide + betaine (Prontosan®)	12/12 (100%)	NE
0.04% polyhexanide (Lavasept®)	12/12 (100%)	NE
Super-oxidized solution (Microcyn/Dermacyn®)	8/9 (89%)	NE
0.90% saline solution	6/11 (55%)	Yes
<b>Appropriate Soaking time</b>		
10 min	11/12 (92%)	Yes
20 min	10/11 (91%)	Yes
<b>Appropriate vacuum pressure</b>		
-125 mmHg	12/12 (100%)	Yes
-150 mmHg	10/12 (83%)	NE
<b>Appropriate vacuum time</b>		
1.0 h	10/11 (91%)	NE
2.0 h	10/12 (83%)	Yes
2.5 h	10/11 (91%)	NE
4.0 h	8/11 (73%)	Yes

NE: not evaluated.

**Table 4.** Recommendations for the Use of Antimicrobials and Antiseptics in NPTWI

Antibiotic/ Antiseptic	Trade name	Dose	Reconstitution	Delivery vehicle	Total volume	PC stability at RT (25°C)	Vacuum pressure	Instillation soaking time	Mechanism of action/ spectrum	Effectiveness/ safety/efficiency
Amikacin	Amikacin Braun® 500 mg/2 mL vial	500 mg	NA	100-200 mL, Saline/ D5%	102- 202 mL	24 h	-125 mmHg and -150 mmHg	10-20 min	Bacterial protein synthesis inhibitor (Gram -, including <i>Pseudomonas</i> )	No data available
Caspofungin	Cancidas® 50 mg and 70 mg powder vial	50 or 70 mg	10.5 mL WFI	100-250 mL saline	110- 260 mL	24 h	-125 mmHg and -150 mmHg	10-20 min	Inhibitor of yeast and fungal cell wall synthesis ( <i>Aspergillus</i> and <i>Candida</i> )	No data available
Ciprofloxacin	Ciprofloxacin Normon® 200 mg/100 mL bag for infusion	200 mg	NA	NA	100 mL	9 d	-125 mmHg and -150 mmHg	10-20 min	Inhibitor of bacterial DNA synthesis (Gram+ and Gram -, including <i>Pseudomonas</i> )	No data available
Colistin	Colistimethate Sodium G.E.S.® 1 million IU powder vial	1 MIU (80 mg)	10.0 mL WFI	50 mL Saline/ D5%	60 mL	8 h	-125 mmHg and -150 mmHg	10-20 min	Modifies the permea- bility of bacterial membrane (Gram -)	No data available
Fluconazole	Diflucan® 200 mg/100 mL solution for infusion	200 mg	NA	NA	100 mL	No data available (discard after insti- llation)	-125 mmHg and -150 mmHg	10-20 min	Inhibitor of cellular ergosterol synthesis ( <i>Candida</i> , <i>Cryptococ- cus</i> , <i>Blastomyces</i> , etc.)	No data available
Gentamicin	Gentamicin Braun® 240 mg/80 mL solution for infusion	240 mg	NA	NA	80 mL	24 h	-125 mmHg and -150 mmHg	10-20 min	Bacterial protein synthesis inhibitor (Gram - including <i>Pseudomonas</i> )	<b>Wolvos</b> <sup>8</sup> (2004), n = 5, 4/5 healed  <b>Timmers et al.</b> <sup>14</sup> (2009) n = 124. Case-control study. Decreased infection recu- rrence, fewer surgeries, and decrease in hospital stay in the instillation group (polyhexa- nide). <b>Gabriel et al.</b> <sup>18</sup> (2014) n = 82. Case-control study. Decreased hospital stay and early closure of the wound in the instillation group (polyhexa- nide) <b>Lehner et al.</b> <sup>21</sup> (2009) n = 32. No explanation of the infected orthopedic implant needed
Polyhexanide	Prontosan® 0.1% solution for irrigation	300 mg	NA	NA	350 mL	8 wk	-125 mmHg and -150 mmHg	10-20 min	Antiseptic	
Tobramycin	Tobramycin Braun® 240 mg/80 mL solution for infusion	240 mg	NA	NA	80 mL	48 h	-125 mmHg and -150 mmHg	10-20 min	Bacterial protein synthesis inhibitor (Gram -, including <i>Pseudomonas</i> )	<b>Wolvos</b> <sup>8</sup> (2004), n = 5, 4/5 healed
Vancomycin	Vancomycin Normon® 500 mg vial	500 mg	10.0 mL WFI	100-250 mL SF/G5%	110- 260 mL	24 h	-125 y -150 mmHg	10-20 min	Inhibition of bacterial cell wall synthesis (Gram + [MRSA])	<b>Wolvos</b> <sup>8</sup> (2004), n = 5, 4/5 healed

D5%: 5% dextrose solution; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NA: not applicable; PC: physicochemical; RT: room temperature; Saline: 0.9% saline; WFI: water for injection.

## Bibliography

- Hess C. Clinical Guide to Skin and Wound Care. 7<sup>o</sup> ed. Ambler (Pensilvania): Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Miller MS. Negative pressure wound therapy. In: Farrar D. Advanced Wound Repair Therapies. Cambridge (United Kingdom): Woodhead publishing; 2011. p. 587-605.
- Fleischmann W, Russ M, Westhauser A, Stampehl M. Vacuum sealing as carrier system for controlled local drug administration in wound infection. *Unfallchirurg*. 1998;101(8):649-54. DOI: 10.1007/s001130050318
- Apelqvist J, Armstrong DG, Augustin M, Baharestani M, Banwell P, Dalla Paola L, et al. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. *Int Wound J*. 2008;5(Supl 4):iii-19. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00537.x
- Back DA, Scheuermann-Poley C, Willy C. Recommendations on negative pressure wound therapy with instillation and antimicrobial solutions - when, where and how to use: what does the evidence show? *Int Wound J*. 2013;10(Supl 1):S32-42. DOI: 10.1111/iwj.12183
- Kirr R, Wiberg J, Hertlein H. Clinical experience and results of using the V.A.C. instill therapy in infected hip- and knee prosthetics. *Zentralbl Chir*. 2006;131(Supl 1):S79-82. DOI: 10.1055/s-2005-921501
- Bernstein BH, Tam H. Combination of Subatmospheric Pressure Dressing and Gravity Feed Antibiotic Instillation in the Treatment of Post-Surgical Diabetic Foot Wounds: A Case Series. *Wounds*. 2005;17(2):37-48.
- Wolvos T. Wound instillation-the next step in negative pressure wound therapy. Lessons learned from initial experiences. *Ostomy Wound Manage*. 2004;50(11):56-66.
- Kim PJ, Attinger CE, Crist BD, Gabriel A, Galiano RD, Gupta S, et al. Negative Pressure Wound Therapy With Instillation: Review of Evidence and Recommendations. *Wounds*. 2015;27(12):S2-19.
- Health & Human Services. American Society of Plastic Surgeons. [web page] U.S.A. [updated 12/5/2017; accessed 22/4/2018]. Available at: <https://www.plasticsurgery.org/>
- Infostab. Estabilidad y compatibilidad de los medicamentos. Lista de la molécula. [Web database] [updated 1/3/2018; accessed 1/3/2018]. Available at: <http://www.stabilis.org/Monographie.php?liste>
- Pharmaceutical compounding: sterile preparations (Chapter 797). In: The United States Pharmacopeia (USP). 1<sup>o</sup> ed. The United States Pharmacopeial Convention; 2008.
- Gaspar Carreño M, Torrico Martín F, Novajarque Sala L, Batista Cruz M, Ribeiro Gonçalves P, Porta Oltra B, et al. Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. *Farm Hosp*. 2014;38(6):461-7. DOI: 10.7399/fh.2014.38.6.7524
- Timmers MS, Graafland N, Bernards AT, Nelissen RG, van Dissel JT, Jukema GN. Negative pressure wound treatment with polyvinyl alcohol foam and polyhexanide antiseptic solution instillation in posttraumatic osteomyelitis. *Wound Repair Regen*. 2009;17(2):278-86. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00458.x
- Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. *Int Wound J*. 2008;5(3):399-413. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2007.00423.x
- Kim PJ, Attinger CE, Oliver N, Garwood C, Evans KK, Steinberg JS, et al. Comparison of outcomes for normal saline and an antiseptic solution for negative pressure wound therapy with instillation. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136:657e-64e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001709
- Goss SG, Schwartz JA, Facchin F, Avdagic E, Gendics C, Lantis JC 2nd. Negative pressure wound therapy with instillation (NPWTi) better reduces post-debridement bioburden in chronically infected lower extremity wounds than NPWT alone. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2014;4(4):74-80. DOI: 10.1016/j.jccw.2014.02.001
- Gabriel A, Kahn K, Karmy-Jones R. Use of negative pressure wound therapy with automated, volumetric instillation for the treatment of extremity and trunk wounds: clinical outcomes and potential cost-effectiveness. *Eplasty*. 2014;14:e41.
- Schintler MV, Prandl EC, Kreuzwirt G, Grohmann MR, Spendel S, Scharnagl E. The impact of V.A.C. Instill in severe soft tissue infections and necrotizing fasciitis. *Infection*. 2009;37(Suppl 1):31-6.
- Köster G. Management of early periprosthetic infections in the knee using the vacuum-instillation therapy. *Infection*. 2009;37(Supl 1):S18-20.
- Lehner B, Weiss S, Suda J, Witte D. Application of V.A.C. Instill<sup>®</sup> therapy in case of periprosthetic infection in hip arthroplasty. *Infection*. 2009;37(Supl 1):S13-7.
- Schreiner W, Oster O, Stapel P, Sirbu H. [V. A. C. Instill<sup>®</sup> therapy - new option in septic thoracic surgery]. *Zentralbl Chir*. 2013;138(1):117-20. DOI: 10.1055/s-0032-1315201
- Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, Evans KK, Lehner B, Willy C, et al. Negative-Pressure Wound Therapy with Instillation: International Consensus Guidelines. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(6):1569-79. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182a80586



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Impacto clínico-económico del cambio de protocolo de uso de basiliximab en el trasplante hepático

### Clinical-economic impact of the change of protocol for use of basiliximab in liver transplant

Inmaculada Plasencia-García<sup>1</sup>, Enrique Tévar-Alfonso<sup>1</sup>, Antonio González-Rodríguez<sup>2</sup>, Antonia Moreno-García<sup>2</sup>, Javier Merino-Alonso<sup>1</sup>, Armando Aguirre-Jaime<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo. <sup>3</sup>Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, Islas Canarias. España.

## Autor para correspondencia

Inmaculada Plasencia García  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario  
Nuestra Señora de La Candelaria.  
Carretera General del Rosario 145,  
38010, Santa Cruz de Tenerife, Canarias.

Correo electrónico:  
rguanipg@hotmail.com

Recibido el 9 de abril de 2018;  
aceptado el 7 de septiembre de 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11036

## Cómo citar este trabajo

Plasencia-García I, Tévar-Alfonso E, González-Rodríguez A, Moreno-García A, Merino-Alonso J, Aguirre-Jaime A. Impacto clínico-económico del cambio de protocolo de uso de basiliximab en el trasplante hepático. Farm Hosp. 2019;43(1):13-8.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluación del impacto clínico y económico tras el cambio de protocolo de uso de basiliximab en el trasplante ortohéptico.

**Método:** Estudio retrospectivo en el que se incluyó a todos los pacientes trasplantados de hígado durante los años 2013, 2014 y hasta el 15 de febrero de 2015. El estudio se dividió en dos etapas según el protocolo empleado: 1) administración de basiliximab solo si existían factores de riesgo previos, y 2) administración de la primera dosis de basiliximab a todos los pacientes trasplantados y de una segunda dosis si existían factores de riesgo.

**Resultados:** Se incluyeron 83 pacientes, 34 según el protocolo 1 y 49 según el protocolo 2. No se encontraron diferencias significativas en las variables clínicas evaluadas ni en las variables relacionadas con los resultados en salud. Considerando que el porcentaje de pacientes sin factores de riesgo que recibieron basiliximab fue del 43% y sin diferencias en las estancias, podríamos estimar un coste adicional por el empleo universal de basiliximab en el trasplante ortohéptico de 21.400 €.

**Conclusiones:** En nuestra población, el cambio de protocolo haciendo universal la primera dosis de basiliximab no ha mostrado los beneficios esperados, pero sí un aumento de los costes, por lo que debe replantearse la idoneidad del nuevo protocolo en consenso con el equipo médico. La evidencia en relación con el empleo de basiliximab en el trasplante ortohéptico sigue siendo limitada y aunque parece claro su beneficio en pacientes con factores de riesgo, especialmente fallo renal, las recomendaciones acerca de su uso de forma universal sigue siendo controvertido.

## Abstract

**Objective:** Evaluation of the clinical and economic impact after the protocol change of basiliximab use in orthohepatic transplant.

**Method:** Retrospective study in which all liver transplant patients were included during the years 2013, 2014 and until February 15, 2015. The study was divided into two stages according to the protocol used: 1) administration of basiliximab only if factors of previous risk, and 2) administration of the first dose of basiliximab to all transplant patients and the second dose if it had risk factors.

**Results:** 83 patients were included, 34 according to protocol 1 and 49 according to protocol 2. No significant differences were found in the clinical variables evaluated or in the variables related to health outcomes. Considering that the percentage of patients without risk factors who received basiliximab was 43% and without differences in the stays, we could estimate an additional cost for the universal use of basiliximab in orthohepatic transplant of € 21,400.00.

**Conclusions:** In our population, the protocol change making universal the first dose of basiliximab has not shown the expected benefits, but an increase in costs, so the suitability of the new protocol in consensus with the medical team must be reconsidered. The evidence regarding the use of basiliximab in orthohepatic transplant remains limited and although its benefit seems clear in patients with risk factors, especially renal failure, recommendations about its use universally remains controversial.

## PALABRAS CLAVE

Basiliximab; Costes y beneficios; Inmunosupresión; Insuficiencia renal; Trasplante hepático.

## KEYWORDS

Basiliximab; Costs and benefits; Immunosuppression; Liver transplantation; Renal failure.



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 cirugía del trasplante hepático es laboriosa, con abundante sangrado, transfusiones y utilización frecuente de fármacos vasoactivos que ejercen un efecto nocivo sobre el riñón. Sin inducción, el tacrolimus (TAC) debe introducirse dentro de las primeras 12 horas, con el paciente aún inestable. A esto se añade la dificultad de dosificación, compleja en los primeros días, ya que se comienza con una dosis ajustada al peso pero con una alta variabilidad inter e intraindividual. El daño renal agudo se produce fundamentalmente porque los inhibidores de la calcineurina producen una vasoconstricción tanto de la arteriola aferente como de la eferente, reduciendo como consecuencia la tasa de filtrado glomerular (FG), provocando una mayor morbilidad con prolongación de la estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI) y requerimientos de hemofiltro o diálisis. La forma crónica de nefrotoxicidad se caracteriza por el desarrollo de daño estructural que es irreversible y que podría conducir a una enfermedad renal terminal<sup>1</sup>. Por todo ello, se han diseñado diferentes estrategias para intentar reducirla. Un ejemplo es el empleo de anticuerpos interleucina-2 (IL-2R) como inmunosupresores en el periodo de inducción, debido a que no precisa monitorización de niveles séricos y se considera efectivo y seguro según estudios prospectivos o retrospectivos y ensayos aleatorizados, además de ser poco inmunogénico<sup>2,3</sup>. En cualquier caso, debe utilizarse siempre en combinación con inhibidores de la calcineurina para evitar el rechazo agudo<sup>4,5</sup>.

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente y con gran afinidad al antígeno CD25 de los linfocitos-T activados que expresan el receptor de la IL-2R, de gran afinidad. Esto impide la unión de la IL-2 al receptor, que es una señal crítica para la proliferación de las células-T en la respuesta inmune celular implicada en el rechazo de órganos<sup>2</sup>. Es la única alternativa disponible con el mecanismo de acción descrito, aunque en España solo tiene indicación en prevención del rechazo agudo en trasplante renal, por lo que se protocolizó su uso según el Real Decreto 1015/2009 de Medicamentos en situaciones especiales.

La tasa de infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) es similar entre los pacientes que reciben basiliximab o daclizumab y placebo, incluidas las infecciones por citomegalovirus. Tampoco se han observado diferencias en el número de neoplasias *de novo* postrasplante al año del tratamiento<sup>6,7</sup>. Su principal ventaja es que no afectan a la función renal ni a la médula ósea y, por tanto, pueden utilizarse en insuficiencia renal, así como en anemia, leucopenia o plaquetopenia. Como factores negativos, cabe destacar que no se conoce su influencia en la recidiva del virus de la hepatitis C, ya que se ha descrito una mala evolución de la recidiva del virus de la hepatitis C en pacientes tratados con daclizumab y micofenolato de mofetilo, sin confirmación en estudios posteriores. Aunque hoy en día, con los nuevos antivirales para el tratamiento de la hepatitis C y su alta tasa de curación parece que este aspecto podría perder relevancia<sup>8,9</sup>.

El desarrollo de insuficiencia renal postrasplante hepático inmediato es mayor si el paciente presenta insuficiencia renal previa, ascitis refractaria, desnutrición, un índice pronóstico desfavorable y es donante subóptimo, pero muchos pacientes sin estos factores de riesgo desarrollan también esta complicación<sup>2</sup>.

La inducción con basiliximab permite retrasar la prescripción del inhibidor de la calcineurina a los 4-7 días postrasplante según el número de dosis de basiliximab administradas. Se deja un intervalo de tiempo libre de inhibidor de la calcineurina para que la función renal sea capaz de recuperarse tras las agresiones recibidas en el periodo perioperatorio, iniciándose habitualmente en planta ante estabilidad clínica. Los niveles terapéuticos objetivo de TAC en las primeras 6 semanas sin basiliximab deberían encontrarse entre 10-15 ng/ml, mientras que con basiliximab podrían situarse entre 8-10 ng/ml, incidiendo en menor nefrotoxicidad a largo plazo y, según se ha visto recientemente, en una menor recurrencia tumoral en casos de hepatocarcinoma<sup>10,11</sup>.

Hasta 2013, el protocolo de inmunosupresión de nuestro centro se basaba en la administración de basiliximab sólo a pacientes con factores de riesgo: insuficiencia renal pretrasplante (FG menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o creatinina sérica [Cr] mayor de 1,5 mg/dl), insuficiencia renal postrasplante inmediato (primeras 48 horas) definida como oliguria menor de 0,5 ml/kg/h, FG menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o elevación

de Cr mayor de 1,5 mg/dl o en cirrosis con ascitis refractaria y desnutrición severa con presencia de insuficiencia renal pretrasplante. En los pacientes que presentaban los factores de riesgo descritos, la dosis a administrar era de dos perfusiones de 20 mg el día del trasplante y 4 días postrasplante. La segunda dosis se podía no administrar si el paciente en el cuarto día mantenía la función renal estable (FG mayor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o Cr menor de 1,2 mg/dl y diuresis mayor de 1 ml/kg/h).

Según el actual protocolo de inmunosupresión con administración universal del basiliximab vigente desde 2014, todos los pacientes recibirían una primera dosis de 20 mg el día del trasplante y una segunda dosis de 20 mg el cuarto día postrasplante, que se individualiza según las características basales del paciente y su evolución clínica. La introducción del anticalcineurínico se indica entre el quinto y el séptimo día en los que hayan recibido las dos dosis y el tercero o cuarto día si sólo han recibido una dosis.

Con este cambio de estrategia, se esperaba una reducción del tiempo de hospitalización en la UVI y una menor morbilidad de los pacientes tras el trasplante. Nuestra hipótesis es que el cambio de protocolo no ha tenido los resultados esperados en cuanto a disminución de estancias y mejor evolución de la función renal, por lo que el objetivo de este estudio es evaluar el impacto clínico y económico tras el cambio de protocolo de uso de basiliximab en trasplante ortohepático.

## Métodos

Estudio retrospectivo observacional comparativo de dos protocolos que incluye a todos los pacientes adultos trasplantados de hígado en un hospital público entre el 1 de enero de 2013 y el 15 de febrero de 2015 con seguimiento durante los primeros 12 meses postrasplante. El proyecto ha sido clasificado por la Agencia Española del Medicamento como estudio postautorización otros diseños (EPA-OD) y aprobado por un Comité de Ética de la Investigación.

El estudio se desarrolla con dos tipos de pacientes, los trasplantados de hígado durante 2013 siguiendo el protocolo vigente hasta esa fecha y los trasplantados en 2014-2015 siguiendo el protocolo adoptado en 2014. En ambos casos, la terapia inmunosupresora incluyó la introducción de micofenolato de mofetilo el día 1 postrasplante junto a corticoides.

El cuaderno de registro de datos incluyó edad, sexo, año de trasplante, dosis administradas de basiliximab, días para inicio de tratamiento con TAC, días de estancia en UVI, días de estancia del episodio, creatinina y función renal previa al trasplante, a la salida de la UVI, al alta del hospital y al año del trasplante, mortalidad en el postoperatorio antes de recibir el alta, a los tres meses y al año, presencia de diabetes y ascitis refractaria previa al trasplante, hipertensión y diabetes como complicaciones postrasplante y la escala Model for End-stage Liver Disease (MELD)<sup>12</sup>.

Se definió como presencia de hipertensión postrasplante, la necesidad o cambio de tratamiento antihipertensivo con respecto al tratamiento previo al trasplante, y como diabetes postrasplante la necesidad de insulina o cambio de pauta de tratamiento antidiabético respecto al tratamiento domiciliario previo.

Se consideró disfunción renal cuando el FG, calculado según la fórmula MDRD<sub>4</sub>, fue menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Los datos antropométricos, consumo y coste de viales de basiliximab, días de inicio para el tratamiento con TAC, estancia en UVI y del episodio, se obtuvieron del programa del Servicio de Farmacia Farmatools<sup>®</sup>.

Los datos analíticos y clínicos, complicaciones postrasplante, la escala MELD se obtuvieron del programa de Historia Clínica Electrónica Selene<sup>®</sup>.

Los costes por estancia en UVI y en la unidad de hospitalización son los precios públicos del Servicio Autonómico de Salud.

La muestra de este estudio ha estado limitada a la cantidad de trasplantes realizados durante los periodos comparados. Los 34 pacientes del protocolo anterior y los 49 del nuevo permiten detectar diferencias relevante de al menos el 35% y diferencias de medias o medianas de al menos 18 unidades con una potencia del 80% en pruebas bilaterales de hipótesis a un nivel de significación  $p \leq 0,05$ .

Las características de la muestra se describen resumiendo las variables nominales con la frecuencia relativa de sus categorías componentes,

las de escala que no siguen una distribución normal con mediana (rango) y las de escala con distribución normal con media (DE). La normalidad se prueba mediante histogramas y prueba de Kolmogorov-Smirnov. Acorde con estas características de las variables sus comparaciones entre los dos protocolos se realizan con la prueba  $\chi^2$  de Pearson o Exacta de Fisher U de Mann-Whitney o t de Student, respectivamente. Todas estas pruebas son bilaterales a un nivel de significación  $p \leq 0,05$  y los cálculos

pertinentes se realizan con ayuda del paquete estadístico SPSS de IBM Co® 21.0 en entorno operativo Windows XP Professional.

## Resultados

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 83, incluyéndose 34 pacientes según protocolo 1 y 49 pacientes según protocolo 2. En la tabla 1 se muestran las características basales de ambos

**Tabla 1.** Características de la muestra de pacientes del estudio Impacto clínico-económico del cambio de pauta de empleo de basiliximab en trasplante hepático

Característica del paciente	Protocolo 1 (n=34)	Protocolo 2 (n=49)	Valor de p
Edad <sup>1</sup> en años	57 (8)	54 (9)	0,242
Sexo masculino <sup>2</sup>	26 (77)	39 (80)	0,790
Hepatocarcinoma <sup>2</sup>	12 (35)	14 (29)	0,631
Hepatitis C <sup>2</sup>	12 (35)	14 (29)	0,631
Índice de Meld <sup>1</sup>	16 (6)	15 (4)	0,627
Función renal basal en ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>1</sup>	80 (33)	71 (25)	0,211
Diabetes pretrasplante <sup>2</sup>	12 (35)	14 (30)	0,636
Ascitis refractaria a tratamiento con diuréticos <sup>2</sup>	6 (18)	13 (28)	0,426
Pacientes con factores de riesgo <sup>2</sup>	20 (61)	28 (57)	0,885
Número de medicamentos al alta <sup>3</sup>	11 (8-14)	11 (6-17)	0,818

Protocolo 1: Administración de basiliximab sólo en pacientes con factores de riesgo. Protocolo 2: Administración de primera dosis de basiliximab a todos los pacientes.

<sup>1</sup>Media (DT) comparada con la prueba t de Student para muestras independientes. <sup>2</sup>Frecuencia absoluta (frecuencia relativa) comparada con la prueba  $\chi^2$  de Pearson.

<sup>3</sup>Mediana (rango) comparados con la prueba U de Mann-Whitney.

**Tabla 2.** Características sobre el empleo de basiliximab en los pacientes del estudio Impacto clínico-económico del cambio de pauta de empleo de basiliximab en trasplante hepático

Característica del empleo del basiliximab	Protocolo 1 (n=34)	Protocolo 2 (n=47)	Valor de p
Dosis administradas de basiliximab <sup>1</sup>	27	67	0,002
Pacientes que recibieron basiliximab <sup>2</sup>	14 (41)	44 (94)	<0,001
Dosis de basiliximab/paciente <sup>3</sup>	0,8 (0,2)	1,4 (0,1)	0,003
Dosis de basiliximab/paciente administrado <sup>3</sup>	1,9 (0,1)	1,5 (0,1)	0,014
Días inicio tacrolimus <sup>4</sup>	1 (1-7)	4 (0-12)	0,004
Días inicio tacrolimus sin basiliximab <sup>4</sup>	1 (1-1)	1 (1-1)	0,999 <sup>5</sup>
Días inicio tacrolimus con 1 dosis de basiliximab <sup>4</sup>	5 (3-6)	3 (0-6)	0,326 <sup>5</sup>
Días inicio tacrolimus con 2-3 dosis de basiliximab <sup>4</sup>	5 (4-7)	6 (2-12)	0,108 <sup>5</sup>
Pacientes con 1 dosis de basiliximab <sup>2</sup>	2 (14)	23 (52)	0,044
Pacientes con 2 dosis de basiliximab <sup>2</sup>	11 (79)	19 (43)	
Pacientes con 3 dosis de basiliximab <sup>2</sup>	1 (7)	2 (5)	

### Inicio tacrolimus<sup>6</sup>

Dosis administradas de basiliximab	Protocolo 1 (n=34)			Protocolo 2 (n=47)		
	En rango <sup>7</sup>	Anticipado	Postergado	En rango <sup>7</sup>	Anticipado	Postergado
0	20 (100)	—	—	3 (100)	—	—
1	1 (50)	—	1 (50)	14 (61)	6 (26)	3 (13)
2-3	10 (83)	2 (17)	—	14 (67)	3 (14)	4 (19)
Total	31 (91)	2 (6)	1 (3)	31 (66)	9 (19)	7 (15)

Protocolo 1: Administración de basiliximab sólo en pacientes con factores de riesgo. Protocolo 2: Administración de primera dosis de basiliximab a todos los pacientes.

<sup>1</sup>Frecuencias absolutas comparadas con la prueba  $\chi^2$  de Pearson. <sup>2</sup>Frecuencia absoluta (frecuencia relativa), comparada con la prueba  $\chi^2$  de Pearson. <sup>3</sup>Media (DT) comparada con la prueba t-Student para muestras independientes. <sup>4</sup>Mediana (rango) comparada con la prueba U de Mann-Whitney. <sup>5</sup>La no significación se produce por el solapamiento de los intervalos de tiempo. <sup>6</sup>Número de pacientes (% respecto al total de dosis de basiliximab administradas). <sup>7</sup>En rango: día 1 si 0 dosis de basiliximab, días 3-4 si 1 dosis de basiliximab, días 5-7 si 2 dosis de basiliximab.

grupos, de manera que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características evaluadas.

En la tabla 2 se describen las características sobre las administraciones de basiliximab e inicio de TAC con ambos protocolos. En el grupo de pacientes que recibieron basiliximab según protocolo 2, se perdieron 2 pacientes por un *exitus* prematuro antes de que se pudiera producir una segunda administración de basiliximab. La mayoría de los pacientes incluidos en el período de estudio 2 recibieron basiliximab (93,6% *versus* 41%). Cabe destacar que con el protocolo 1 el porcentaje de pacientes que recibieron dos dosis fue superior (78,6% *versus* 43,2%). La mediana de días para la introducción de TAC fue de 4 para el protocolo 2 frente a 1 día para el protocolo 1. En la tabla 2 se muestran de forma detallada las diferencias en el inicio de la administración de TAC según el protocolo y el número de dosis administradas de basiliximab. Se puede observar que cuando se utilizó el protocolo 1 se cumplió (91% *versus* 66%) lo establecido previamente en cuanto a la introducción de TAC, encontrándose que cuando se utilizaron 2-3 dosis de basiliximab el 17% de los pacientes iniciaron TAC antes de lo previsto. Sin embargo, cuando se empleó el protocolo 2, el cumplimiento del protocolo cuando se administraron una y dos dosis de basiliximab fue del 61% y 67%, respectivamente. Destaca especialmente el 26% de los pacientes que recibieron una dosis de basiliximab y a los que se les introdujo el TAC antes del intervalo previsto de

3 a 4 días. Esta situación se observó en menor medida (14%) cuando se administraron dos dosis de basiliximab.

Los resultados en salud se muestran en la tabla 3, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables evaluadas: estancia en la UVI y del episodio de trasplante, hipertensión y diabetes postrasplante, función renal con  $FG < 60$  ml/min, mortalidad en el postrasplante inmediato (antes del alta hospitalaria), a los tres meses y al año.

En la tabla 3 se muestra también la evolución de la función renal teniendo en cuenta diferentes cambios: valor basal con respecto al alta de la UVI, valor basal con respecto al alta hospitalaria, valor basal con respecto al año del trasplante y el FG que presentaban en el momento del alta hospitalaria con respecto al que presentaron tras un año del trasplante. En todos los casos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 4 se muestran los resultados económicos en cuanto a costes directos relacionados con el mayor consumo de basiliximab con el cambio de pauta. Como podemos observar, el porcentaje de pacientes sin factores de riesgo que recibieron al menos una dosis de basiliximab fue elevado (90% *versus* 0%). El coste asumido por la administración de basiliximab con el protocolo 2 en pacientes sin factores de riesgo fue de 1.464 € por paciente. Teniendo en cuenta que un 43% de los pacien-

**Tabla 3.** Variables de resultados en salud y clínicas en los pacientes del estudio Impacto clínico-económico del cambio de pauta de empleo de basiliximab en trasplante hepático

Resultados en salud		Protocolo 1 (n=34)	Protocolo 2 (n=49)	Valor de p
Estancia en días en la Unidad de Cuidados Intensivos <sup>1</sup>		3 (1-12)	3 (1-20)	0,681
Estancia global en días <sup>1</sup>		23 (10-62)	22 (11-137)	0,636
Pacientes hipertensos post-TOH <sup>2</sup>		8 (24)	13 (30)	0,614
Pacientes diabéticos post-TOH <sup>2</sup>		17 (50)	16 (36)	0,255
Pacientes con $FG < 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> al año respecto al basal <sup>2</sup>		3 (10)	6 (15)	0,722
Pacientes con $FG < 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> al año después del TOH <sup>2</sup>		6 (19)	10 (25)	0,775
Pacientes con $FG < 60$ mL/min al alta respecto al basal <sup>2</sup>		2 (6)	4 (9)	0,689
Mortalidad post-TOH antes del alta hospitalaria <sup>2</sup>		0 (0)	5 (10)	0,075
Mortalidad a los 3 meses del TOH <sup>2</sup>		1 (3)	6 (13)	0,120
Mortalidad al año del TOH <sup>2</sup>		3 (9)	7 (15)	0,412
Cambios en la función renal (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		Protocolo 1 (n=34)	Protocolo 2 (n=49)	Valor de p
Ingreso a HUVI	FG basal > 60 UVI > 60	23 (70)	27 (63)	0,5151
	FG basal > 60 UVI < 60	0 (0)	2 (5)	
	FG basal < 60 UVI > 60	6 (18)	8 (19)	
	FG basal < 60 UVI < 60	4 (12)	6 (14)	
Ingreso a alta	FG basal > 60 Alta > 60	20 (61)	26 (61)	0,9102
	FG basal > 60 Alta < 60	3 (9)	3 (7)	
	FG basal < 60 Alta > 60	5 (15)	7 (16)	
	FG basal < 60 Alta < 60	5 (15)	7 (16)	
Ingreso al año del trasplante	FG basal > 60 Año > 60	19 (63)	22 (56)	0,7351
	FG basal > 60 Año < 60	3 (10)	4 (10)	
	FG basal < 60 Año > 60	4 (13)	6 (15)	
	FG basal < 60 Año < 60	4 (13)	7 (18)	
Alta al año del trasplante	FG alta > 60 Año > 60	20 (67)	25 (63)	0,2831
	FG alta > 60 Año < 60	5 (17)	5 (13)	
	FG alta < 60 Año > 60	3 (10)	3 (8)	
	FG alta < 60 Año < 60	2 (7)	7 (18)	

Protocolo 1: Administración de basiliximab sólo en pacientes con factores de riesgo. Protocolo 2: Administración de primera dosis de basiliximab a todos los pacientes. TOH: trasplante ortotópico. <sup>1</sup>Mediana (rango) comparada con la prueba U de Mann-Whitney. <sup>2</sup>Frecuencia absoluta (frecuencia relativa) comparada con la prueba chi<sup>2</sup> de Pearson.

**Tabla 4.** Resultados económicos del estudio Impacto clínico-económico del cambio de pauta de empleo de basiliximab en trasplante hepático

Aspecto valorado	Administraciones y costes	
	Protocolo 1 (n=34)	Protocolo 2 (n=47)
Dosis de basiliximab empleadas <sup>1</sup>	27	67
Dosis de basiliximab administradas a pacientes con factores de riesgo pretrasplante <sup>2</sup>	27 (100)	43 (64)
Pacientes sin factores de riesgo pretrasplante que no recibieron basiliximab <sup>2</sup>	14 (100)	2 (10)
Pacientes sin factores de riesgo pretrasplante que recibieron 1 dosis de basiliximab <sup>2</sup>	0 (0)	11 (58)
Pacientes sin factores de riesgo pretrasplante que recibieron 2-3 dosis de basiliximab <sup>2</sup>	0 (0)	6 (32)
Dosis teóricas administradas a pacientes sin factores de riesgo <sup>1</sup>	0	24
Coste de administración de basiliximab a pacientes sin factores de riesgo en €	0	27.823
Coste por paciente de administración de basiliximab a pacientes sin factores de riesgo en €	0	<b>1.464</b>

Protocolo 1: Administración de basiliximab sólo en pacientes con factores de riesgo. Protocolo 2: Administración de primera dosis de basiliximab a todos los pacientes. Factores de riesgo: Insuficiencia renal, diabetes o ascitis refractaria previa al trasplante. <sup>1</sup>Frecuencia absoluta. <sup>2</sup>Frecuencia absoluta (frecuencia relativa).

tes incluidos en el protocolo 2 no presentaron factores de riesgo previos a trasplante, y asumiendo unos 34 trasplantes de hígado realizados en adultos en nuestro centro en un año, la diferencia de costes incremental se estima en 21.400 €.

## Discusión

Uno de los estudios que mostró beneficio con el protocolo de administración universal de basiliximab fue el estudio ReSpECT<sup>3</sup>, un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto que excluyó a los pacientes con insuficiencia renal previa al trasplante y que mostró una mejoría significativa de la función renal de unos 10 ml/min a las 52 semanas en el grupo de inducción, aunque esta diferencia en pacientes con FG mayor de 60 ml/min podría carecer de relevancia clínica, mientras que en nuestro estudio tuvimos en cuenta el valor basal y al alta de la función renal, diferenciando aquellos pacientes con FG mayor o menor de 60 ml/min, de manera que no se encontraron diferencias clínicamente relevantes. El estudio de J. Cai demuestra que la inducción mejora el pronóstico del injerto y del paciente en el trasplante renal, hepático (43.407 pacientes) y de pulmón de forma muy significativa a 3 meses, 1 año y 5 años<sup>13</sup>. En el caso del trasplante hepático, la supervivencia mejoró aproximadamente un 3-4%, un dato difícil de encontrar en nuestra muestra debido posiblemente al tamaño muestral, así como las diferencias en el período de seguimiento. Asimismo, en el estudio retrospectivo del registro de receptores de trasplante entre 2002-2009 con y sin hepatocarcinoma, en el que evaluaron los distintos regímenes inmunosupresores y que incluyó un total de 14.658 pacientes, se analizó la supervivencia global a largo plazo (3 y 5 años), aunque fue significativa con la inducción anti-CD25 sólo en el grupo de hepatocarcinoma<sup>12</sup>. Otros estudios demostraron una incidencia menor de rechazo probado por biopsia, un dato que no se recogió en nuestra población de estudio debido a la dificultad para acceder a los resultados de las biopsias<sup>13</sup>. Una revisión sistemática y metaanálisis de 18 estudios controlados, sólo 13 aleatorizados, demostraron con la inducción una incidencia significativamente menor de rechazo agudo, incluido el corticorresistente; tendencia a mejor supervivencia no significativa, menor incidencia de diabetes y menor riesgo de disfunción renal, aunque sin encontrar diferencias en la supervivencia del injerto y del paciente, de manera que en datos de supervivencia coinciden con nuestros resultados, aunque difieren en cuanto a que no encontramos diferencias en complicaciones postrasplante como la diabetes o el deterioro de la función renal<sup>15</sup>. El estudio de Chih-Che Lin y cols. que incluyó a 45 pacientes divididos en dos grupos con el objetivo de determinar si la función renal mejoraba en los pacientes que recibieron la terapia de inducción con basiliximab, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a los 3 meses postrasplante, al contrario que en nuestro estudio, que utilizamos un seguimiento a 52 semanas postrasplante<sup>10</sup>.

Otros estudios, coincidiendo con nuestros resultados, no observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la incidencia de episodios de rechazo agudo y en mejorar la función del injerto, aunque midieron la supervivencia a largo plazo (36 meses)<sup>16</sup>.

Las recomendaciones realizadas dentro de la V Reunión Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático, cuyas conclusiones se publicaron a finales de 2015, vienen a coincidir con nuestros resultados, de manera que sólo recomiendan la inducción en pacientes con insuficiencia renal previa al trasplante o en pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal postoperatoria, sin encontrarse consenso en su utilización de forma universal<sup>17</sup>. Por el contrario, la Guía Europea de trasplante hepático publicada a principios de 2016 recomienda, con un grado de recomendación I, el empleo de anticuerpos IL2R y TAC a dosis más bajas e inicio diferido junto a micofenolato de mofetilo y esteroides, ya que es seguro y mejora significativamente la función renal, aunque se expone cierta preocupación por el alto coste de los IL2R, un aspecto importante que tuvimos en cuenta en nuestro estudio<sup>18</sup>. La Guía de Práctica Clínica Americana en adultos sometidos a trasplante ortohepático no describe el uso de estos agentes<sup>19</sup>.

En relación con los estudios farmacoeconómicos publicados, la mayoría se han realizado con el uso de basiliximab en inducción en pacientes trasplantados de riñón, dos de ellos utilizando biterapia como grupo control (corticoides+ciclosporina), aunque parecen concluir que el empleo de basiliximab en inducción en trasplante renal es coste-efectiva al reducirse las estancias y la menor tasa de rechazo agudo<sup>20,22</sup>. Ryutaro Hirose, en un editorial publicado en 2002, expone cómo el coste supone un obstáculo para el uso rutinario de los IL2R en trasplante hepático, pudiendo no estar justificados los sobrecostes, salvo que se demuestre que se reducen significativamente las tasas de rechazo y los reingresos, aspectos que no se han evaluado en nuestro estudio<sup>22</sup>. Se realizó una búsqueda en Pubmed con las palabras clave "pharmacoeconomic", "liver transplantation" y "basiliximab", encontrándose un estudio en población pediátrica de 49 pacientes que comparaba un grupo que recibió TAC+basiliximab, libre de corticoides frente a terapia estándar con corticoides+TAC, y concluyó que los costes médicos fueron similares en ambos grupos, aunque ni la población de estudio ni la terapia inmunosupresora empleada serían extrapolables<sup>24</sup>.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Una de ellas podría derivarse del tamaño de muestra, ya que hemos seleccionado pacientes trasplantados desde 2013, puesto que la recogida de datos con anterioridad no fue posible. Otro posible sesgo es que no se ha evaluado la presentación de rechazo agudo resistente a esteroides, un aspecto que podría ser relevante, así como el tiempo utilizado para alcanzar niveles terapéuticos de TAC. No se incluyó el coste de adquisición de TAC por considerarlo irrelevante y encontrarse gran variabilidad de dosificación. El período de seguimiento ha sido de un año tras el trasplante ortohepático, pero sería interesante ver la evolución a largo plazo de la función renal, tal y como se ha evaluado en otras series.

En nuestra muestra, el hecho de no haberse objetivado una mejoría en la función renal podría estar relacionado con el inicio de TAC antes del tiempo inicialmente protocolizado, por lo que se planteó como un punto crítico. Estos datos se presentaron al equipo de trasplante hepático, concluyendo que era necesario aumentar la adherencia al protocolo en lo que respecta al inicio de TAC.

Teniendo en cuenta las limitaciones y sesgos, consideramos que los resultados obtenidos no confirman los objetivos esperados con el cam-



bio de protocolo, aunque se han asumido mayores costes. Tal y como se desprende de nuestro estudio y de las nuevas guías consenso, basiliximab desempeñaría un importante papel en los pacientes con valores altos de creatinina o con riesgo de presentar insuficiencia renal.

La evidencia publicada sobre el empleo de basiliximab en trasplante ortohepático es limitada en cuanto a su calidad, existiendo mucha heterogeneidad en las poblaciones seleccionadas, de manera que se necesitarían ensayos clínicos aleatorizados, ciegos, preferentemente independientes, que ayuden en la toma de decisiones clínicas.

## Financiación

Sin financiación.

## Bibliografía

- Serrano Aulló MT, Parra Moncasi E, Lorente Pérez S. Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(6):422-7. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.12.009
- Ramírez CB, Bozdin A, Frank A, Maley W, Doria C. Optimizing use of Basiliximab in liver transplantation. *Transplant Research and Risk Management.* 2010;2:1-10.
- Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, *et al.* Improved Treatment Response with Basiliximab Immunoprophylaxis After Liver Transplantation: Results From a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Liver Transpl.* 2002;8:132-42.
- Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, *et al.* Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant.* 2009;9:327-36.
- Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;51:1237-43.
- Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. *Drugs.* 1999;57:207-13.
- Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullou JP. Randomised trial of Basiliximab vs placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet.* 1997;350:1193-8.
- Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A, Abdelmalek MF, Hemming AW, Van der Werf J, *et al.* Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:1064-70.
- Sellers MT, McGuire BM, Haustein SV, Bynon JS, Hunt SL, Eckhoff DE. Two-dose daclizumab induction therapy in 209 liver transplants: a single-center analysis. *Transplantation.* 2004;78:1212-7.
- Chih-Che L, Feng-Rong Ch, Chih-Hsiung L, Chih-Chi W, Yaw-Sen Ch, Yueh-Wei L, *et al.* The Renal-Sparing Efficacy of Basiliximab in Adult Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:1258-64.
- Varo E, López A, Castroagudín JF, Delgado M, Conde R, Ferrer E, *et al.* Alternative immunosuppression for acute renal failure in liver transplantation: role of ultra-low dose of tacrolimus and Basiliximab. *Transplant Proc.* 2002;34:1533-4.
- Vargas V, Ortiz M. Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD. *Editorial. Gastroenterol Hepatol.* 2003;26(4):257-9.
- Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation.* 2010;90:1511-5.
- Otero A, Varo E, de Urbina JO, Martín-Vivaldi R, Cuervas-Mons V, González-Pinto I, *et al.* A Prospective Randomized Open Study in Liver Transplant Recipients: Daclizumab, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus Versus Tacrolimus and Steroids. *Liver Trans.* 2009;15:1542-52.
- Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology.* 2011;54:541-54.
- Schmeding M, Sauer IM, Kiessling A, Pratschke J, Neuhaus R, Neuhaus P, *et al.* Influence of Basiliximab induction therapy on long term outcome after liver transplantation, a prospectively randomised trial. *Ann Transplant.* 2007;12(3):15-21.
- Pardo F, Pons JA, Briceño J. V Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático sobre receptores de riesgo elevado, escenarios actuales de inmunosupresión y manejo del hepatocarcinoma en espera de trasplante. *Cir Esp.* 2015;93(10):619-37.
- European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation.* *J Hepatol.* 2016;64:433-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
- Lukey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, *et al.* Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by AASLD and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:3-26.
- Lorber MI, Fastenau J, Wilson D, DiCesare J, Hall ML. A prospective economic evaluation of Basiliximab (Simulect) therapy following renal transplantation. *Clin Transplant.* 2000;14:479-85.
- Keown PA, Balshaw R, Krueger H, Baladi JF. Economic analysis of Basiliximab in renal transplantation. *Transplantation.* 2001;71:1573-9.
- Walters SJ, Whitfield M, Akerhurst RL, Chilcott JB. Economic implications of the use of Basiliximab in addition to triple immunosuppressive therapy in renal allograft recipients. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:129-38.
- Hirose R. Pros and Cons of Using Interleukin-2 Receptor Antibodies in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl.* 2002;8(2):143-5. DOI: 10.1053/jlts.2002.31384
- Gras JM, Gerkens S, Beguin C, Janssen M, Smets F, Otte JB, *et al.* Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. *Liver Transpl.* 2008;14(4):469-77. DOI: 10.1002/lt.21397

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

La relevancia de nuestro estudio viene determinada por la comparación entre dos protocolos diferentes de uso de basiliximab en trasplante hepático en población adulta, destinado a objetivar si es coste-eficiente el empleo de basiliximab en todos los pacientes o sólo en aquellos con factores de riesgo, mientras que otros estudios publicados comparan un régimen con o sin basiliximab.



## ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

## Clinical-economic impact of the change of protocol for use of basiliximab in liver transplant

### Impacto clínico-económico del cambio de protocolo de uso de basiliximab en el trasplante hepático

Inmaculada Plasencia-García<sup>1</sup>, Enrique Tévar-Alfonso<sup>1</sup>, Antonio González-Rodríguez<sup>2</sup>, Antonia Moreno-García<sup>2</sup>, Javier Merino-Alonso<sup>1</sup>, Armando Aguirre-Jaime<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Unit. <sup>2</sup>Gastroenterology Unit. <sup>3</sup>Research Support Unit. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, Islas Canarias. Spain.

#### Author of correspondence

Inmaculada Plasencia García  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario  
Nuestra Señora de La Candelaria.  
Carretera General del Rosario 145,  
38010, Santa Cruz de Tenerife, Canarias.

Email:  
rguanipg@hotmail.com

Received 9 April 2018;  
Accepted 7 September 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11036

#### How to cite this paper

Plasencia-García I, Tévar-Alfonso E, González-Rodríguez A, Moreno-García A, Merino-Alonso J, Aguirre-Jaime A. Clinical-economic impact of the change of protocol for use of basiliximab in liver transplant. Farm Hosp. 2019;43(1):13-8.

#### Abstract

**Objective:** Evaluation of the clinical and economic impact after the protocol change of basiliximab use in orthohepatic transplant.

**Method:** Retrospective study in which all liver transplant patients were included during the years 2013, 2014 and until February 15, 2015. The study was divided into two stages according to the protocol used: 1) administration of basiliximab only if factors of previous risk, and 2) administration of the first dose of basiliximab to all transplant patients and the second dose if it had risk factors.

**Results:** 83 patients were included, 34 according to protocol 1 and 49 according to protocol 2. No significant differences were found in the clinical variables evaluated or in the variables related to health outcomes. Considering that the percentage of patients without risk factors who received basiliximab was 43% and without differences in the stays, we could estimate an additional cost for the universal use of basiliximab in orthohepatic transplant of € 21,400.00.

**Conclusions:** In our population, the protocol change making universal the first dose of basiliximab has not shown the expected benefits, but an increase in costs, so the suitability of the new protocol in consensus with the medical team must be reconsidered. The evidence regarding the use of basiliximab in orthohepatic transplant remains limited and although its benefit seems clear in patients with risk factors, especially renal failure, recommendations about its use universally remains controversial.

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluación del impacto clínico y económico tras el cambio de protocolo de uso de basiliximab en el trasplante ortohepático.

**Método:** Estudio retrospectivo en el que se incluyó a todos los pacientes trasplantados de hígado durante los años 2013, 2014 y hasta el 15 de febrero de 2015. El estudio se dividió en dos etapas según el protocolo empleado: 1) administración de basiliximab solo si existían factores de riesgo previos, y 2) administración de la primera dosis de basiliximab a todos los pacientes trasplantados y de una segunda dosis si existían factores de riesgo.

**Resultados:** Se incluyeron 83 pacientes, 34 según el protocolo 1 y 49 según el protocolo 2. No se encontraron diferencias significativas en las variables clínicas evaluadas ni en las variables relacionadas con los resultados en salud. Considerando que el porcentaje de pacientes sin factores de riesgo que recibieron basiliximab fue del 43% y sin diferencias en las estancias, podríamos estimar un coste adicional por el empleo universal de basiliximab en el trasplante ortohepático de 21.400 €.

**Conclusiones:** En nuestra población, el cambio de protocolo haciendo universal la primera dosis de basiliximab no ha mostrado los beneficios esperados, pero sí un aumento de los costes, por lo que debe replantearse la idoneidad del nuevo protocolo en consenso con el equipo médico. La evidencia en relación con el empleo de basiliximab en el trasplante ortohepático sigue siendo limitada y aunque parece claro su beneficio en pacientes con factores de riesgo, especialmente fallo renal, las recomendaciones acerca de su uso de forma universal sigue siendo controvertido.

#### KEYWORDS

Basiliximab; Costs and benefits; Immunosuppression;  
Liver transplantation; Renal failure.

#### PALABRAS CLAVE

Basiliximab; Costes y beneficios; Inmunosupresión;  
Insuficiencia renal; Trasplante hepático.



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

Liver transplant surgery is demanding, with plenty of bleeding, transfusions, and frequent use of vasoactive drugs which have a harmful effect on kidneys. Without induction, tacrolimus (TAC) must be initiated within the first 12 hours, with a patient still unstable. Additionally there is difficult dosing, which is complex during the first days, because it must be initiated with a weight-adjusted dose but with high variability between and among individuals. Acute renal damage will occur primarily because calcineurin inhibitors (CNIs) will cause vasoconstriction both in the afferent and efferent arteriole, therefore reducing the glomerular filtration rate (GFR), leading to higher morbidity with a prolonged stay at the ICU and requiring hemofiltration or dialysis. The chronic form of nephrotoxicity is characterized by the development of irreversible structural damage, which could lead to an end-stage renal disease<sup>1</sup>. For this reason, different strategies have been designed in an attempt to reduce it, such as the use of interleukin-2 antibodies (IL-2R) as immunosuppressants in the induction period, because no serum level monitoring is required, and it is considered effective and safe according to prospective or retrospective studies and randomized clinical trials, as well as having low immunogenicity<sup>2,3</sup>. In any case, it should always be used in combination with CNIs in order to prevent acute rejection<sup>4,5</sup>.

Basiliximab is a chimeric monoclonal antibody binding specifically and with high affinity to the CD25 antigen of activated T-lymphocytes that express the high-affinity IL-2R receptor. This prevents IL-2 from binding to the receptor, which is a critical signal for T-cell proliferation in the cell immune response involved in organ rejection<sup>2</sup>. This is the only option available with the mechanism of action described, although in Spain it is only indicated as prophylaxis for acute rejection in renal transplant, and its use was included in the protocol according to Royal Decree 1015/2009 on Medications in Special Situations.

The infection rate (bacterial, viral and fungal) is similar among patients receiving basiliximab or daclizumab and placebo, including infections by cytomegalovirus. No differences have been observed in the number of *de novo* post-transplant neoplasias at one year of treatment<sup>6,7</sup>. Its main advantage is that there will be no impact on renal function or bone marrow and, therefore, it can be used for renal impairment, as well as in anemia, leukopenia or thrombocytopenia. The negative aspects are that their influence on the relapse of Hepatitis C is unknown, because bad evolution has been described regarding Hepatitis C relapse in patients treated with daclizumab and mycophenolate mofetil (MMF), with no confirmation by subsequent studies. However, with new antivirals currently available for Hepatitis C treatment and its high cure rate, it seems that this aspect might become less relevant<sup>8,9</sup>.

There is a higher development of renal impairment immediately after liver transplant if the patient presented previous renal impairment, refractory ascites, malnutrition, an unfavorable prognostic index, and suboptimal donor; but many patients without these risk factors will also develop this complication<sup>2</sup>.

Induction with basiliximab allows to delay CNI initiation up to 4-7 days after the transplant, according to the number of basiliximab doses administered. A CNI-free period of time is allowed, so that renal function can be recovered after the aggressions received during the perioperative period; this will be usually initiated in the ward when there is clinical stability. The target therapeutic levels for TAC during the first 6 weeks without basiliximab should be within 10-15 ng/mL, while with basiliximab these could be between 8-10 ng/mL, contributing to a lower nephrotoxicity at long term and, as it has been recently observed, lower recurrence of tumors in hepatocellular carcinoma<sup>10,11</sup>.

Until 2013, the immunosuppression protocol in our center was based on the administration of basiliximab only to patients with risk factors: renal impairment previous to the transplant ( $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  or serum creatinine  $[Cr] > 1.5 \text{ mg/dL}$ ), renal impairment immediately after the transplant (within the first 48 hours), defined as oliguria  $< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ ,  $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  or Cr elevation  $> 1.5 \text{ mg/dL}$ , or cirrhosis with refractory ascites and severe malnutrition with renal impairment present before the transplant. In patients who presented the risk factors described, the dose to be administered was two 20 mg perfusions on the day of the transplant, and 4 days after the transplant. The second dose might not be administered if at Day 4 the renal function of the patient continued stable ( $GFR > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  or  $Cr < 1,2 \text{ mg/dL}$  and diuresis  $> 1 \text{ mL/kg/h}$ ).

According to the current immunosuppression protocol with universal administration of basiliximab, implemented since 2014, all patients would receive a first 20 mg dose on the day of the transplant and a second 20 mg dose on the fourth day after the transplant, individualized according to the basal characteristics of the patient and their clinical evolution. The introduction of the calcineurin inhibitor is indicated between Days 5 to 7 for those who have received both doses, and on the 3rd-4th day if they have only received one dose.

With this change of strategy, it was expected to achieve a reduction in the time of ICU hospitalization and a lower morbidity of patients after the transplant. Our hypothesis is that this change of protocol has not led to the results expected in terms of reduction in hospital stays and better evolution in renal function; therefore, the objective of this study is to evaluate the clinical and economic impact after the change of protocol for use of basiliximab in orthotopic liver transplantation (OLT).

## Methods

A retrospective observational study comparing two protocols, including all adult patients who underwent a liver transplant in a public hospital from January, 1st, 2014 to February, 15th, 2015, with follow-up during the first 12 months after the transplant. The study has been classified by the Spanish Agency of Medicines as EPA-OD (Post-authorization study, other designs), and approved by a Research Ethics Committee.

The study was conducted with two types of patients: those who underwent a liver transplant during 2013, following the protocol in place until that date, and those who underwent a transplant in 2014-2015, according to the protocol adopted in 2014. In both cases, immunosuppressant therapy included the introduction of MMF on Day 1 after the transplant, with corticosteroids.

The data collection logbook included age, gender, year of the transplant, basiliximab doses administered, days for the initiation of treatment with TAC, days of ICU stay, days of stay for the episode, creatinine and renal function previous to transplant, at ICU discharge, at hospital discharge, and one year after transplantation, mortality within the post-operative period before discharge, at three months and one year, presence of diabetes and refractory ascites before the transplant, hypertension and diabetes as post-transplant complications, and the Model for End-stage Liver Disease (MELD) Scales<sup>12</sup>.

Post-transplant hypertension was defined as the need for hypertension treatment or change from the treatment previous to transplant; and post-transplant diabetes was defined as the need for insulin or change of antidiabetic treatment regimen vs. previous home treatment.

Renal dysfunction was defined as GFR, calculated according to MDRD4, below  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ .

Anthropometric data, use and cost of basiliximab vials, days of initiation for TAC treatment, and stay at ICU and for the episode, were obtained from the Farmatools<sup>®</sup> program at the Pharmacy Unit.

The lab test and clinical data, post-transplant complications, and MELD scale, were obtained from the Selene<sup>®</sup> Electronic Clinical Record program.

Costs per stay at ICU and hospital ward are the public prices by the Regional Health System.

The sample of this study has been limited to the number of transplants conducted during the periods of time compared. The 34 patients from the previous protocol and 49 from the new one allowed to detect relevant differences of at least 35%, and mean or median differences of at least 18 units, with an 80% power in bilateral hypothesis testing at a  $p \leq 0.05$  significance level.

The sample characteristics were described by summarizing the nominal variables with the relative frequency of their component categories, the scale ones that do not follow a normal distribution with median (range) and the scale ones with normal distribution with mean (SD). Normality was tested through histograms and Kolmogorov-Smirnov test. According to these characteristics of variables, the comparisons between both protocols were conducted with Pearson's chi test<sup>2</sup> or Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U test, or Student's t test, respectively. All these tests were bilateral, with a  $p \leq 0.05$  level of significance, and all relevant calculations were conducted with the SPSS statistical program by IBM Co<sup>®</sup> 21.0 in the Windows XP Professional operating system.

## Results

There were 83 patients included in the study in total: 34 patients according to Protocol 1 and 49 patients according to Protocol 2. Table 1 shows the basal characteristics of both groups; no statistically significant differences were found in any of the characteristics evaluated.

Table 2 describes the characteristics regarding basiliximab administration and TAC initiation with both protocols. In the arm of patients who received basiliximab according to Protocol 2, 2 patients were lost due to

premature exitus before their second basiliximab administration. The majority of patients included in the study period 2 received basiliximab (93.6% vs. 41%). It is worth highlighting that with Protocol 1, there was a higher proportion of patients who received two doses (78.6% vs. 43.2%). The median number of days for TAC introduction was 4 for Protocol 2 vs. 1 for Protocol 1. Table 2 shows in detail the differences in the initiation of TAC administration according to the protocol and the number of basiliximab doses administered. It can be observed that when Protocol 1 was used, TAC

**Table 1.** Characteristics of the patient sample in the study "Clinical-economic impact of the change of protocol for use of basiliximab in liver transplant"

Patient characteristics	Protocol 1 (n=34)	Protocol 2 (n=49)	p-value
Age <sup>1</sup> in years	57 (8)	54 (9)	0.242
Male gender <sup>2</sup>	26 (77)	39 (80)	0.790
Hepatocellular carcinoma <sup>2</sup>	12 (35)	14 (29)	0.631
Hepatitis C <sup>2</sup>	12 (35)	14 (29)	0.631
Meld Index <sup>1</sup>	16 (6)	15 (4)	0.627
Basal renal function in mL/min/1.73 m <sup>2</sup> <sup>1</sup>	80 (33)	71 (25)	0.211
Pre-transplant diabetes <sup>2</sup>	12 (35)	14 (30)	0.636
Ascites refractory to treatment with diuretics <sup>2</sup>	6 (18)	13 (28)	0.426
Patients with risk factors <sup>2</sup>	20 (61)	28 (57)	0.885
No. of medications at discharge <sup>3</sup>	11 (8-14)	11 (6-17)	0.818

Protocol 1: Administration of basiliximab only to patients with risk factors. Protocol 2: Administration of first dose of basiliximab to all patients.

<sup>1</sup>Mean (SD) compared with Student's t test for independent samples. <sup>2</sup>Absolute frequency (relative frequency) compared with Pearson's chi-square test. <sup>3</sup>Median (range) compared with Mann-Whitney's U test.

**Table 2.** Characteristics of the use of basiliximab in the patients included in the study "Clinical-economic impact of the change of protocol for use of basiliximab in liver transplant"

Characteristic of the use of basiliximab	Protocol 1 (n=34)	Protocol 2 (n=47)	p-value			
Dosis of basiliximab administered <sup>1</sup>	27	67	0.002			
Patients who received basiliximab <sup>2</sup>	14 (41)	44 (94)	<0.001			
Doses of basiliximab/patient <sup>3</sup>	0.8 (0.2)	1.4 (0.1)	0.003			
Doses administered of basiliximab/patient <sup>3</sup>	1.9 (0.1)	1.5 (0.1)	0.014			
Days of tacrolimus initiation <sup>4</sup>	1 (1-7)	4 (0-12)	0.004			
Days of tacrolimus initiation without basiliximab <sup>4</sup>	1 (1-1)	1 (1-1)	0.999 <sup>5</sup>			
Days of tacrolimus initiation with 1 dose of basiliximab <sup>4</sup>	5 (3-6)	3 (0-6)	0.326 <sup>5</sup>			
Days of tacrolimus initiation with 2-3 doses of basiliximab <sup>4</sup>	5 (4-7)	6 (2-12)	0.108 <sup>5</sup>			
Patients with 1 dose of basiliximab <sup>2</sup>	2 (14)	23 (52)	0.044			
Patients with 2 doses of basiliximab <sup>2</sup>	11 (79)	19 (43)				
Patients with 3 doses of basiliximab <sup>2</sup>	1 (7)	2 (5)				
<b>Tacrolimus initiation<sup>6</sup></b>						
Doses of basiliximab administered	Protocol 1 (n=34)			Protocol 2 (n=47)		
	Within range <sup>7</sup>	Early	Delayed	Within range <sup>7</sup>	Early	Delayed
0	20 (100)	—	—	3 (100)	—	—
1	1 (50)	—	1 (50)	14 (61)	6 (26)	3 (13)
2-3	10 (83)	2 (17)	—	14 (67)	3 (14)	4 (19)
Total	31 (91)	2 (6)	1 (3)	31 (66)	9 (19)	7 (15)

Protocol 1: Administration of basiliximab only to patients with risk factors. Protocol 2: Administration of first dose of basiliximab to all patients.

<sup>1</sup>Absolute frequencies compared with Pearson's chi-square test. <sup>2</sup>Absolute frequency (relative frequency) compared with Pearson's chi-square test. <sup>3</sup>Mean (SD) compared with Student's t test for independent samples. <sup>4</sup>Median (range) compared with Mann-Whitney's U test. <sup>5</sup>Lack of significance caused by overlapping time intervals. <sup>6</sup>Number of patients (% of the total number of basiliximab doses administered). <sup>7</sup>Within range: Day 1 if 0 doses of basiliximab; days 3-4 if 1 dose of basiliximab; days 5-7 if 2 doses of basiliximab.

introduction could be conducted as previously determined; when 2-3 doses of basiliximab were used, 17% of patients could initiate TAC treatment earlier than expected. However, under Protocol 2, protocol compliance when one and two doses of basiliximab were administered was of 61% and 67%, respectively. It is worth highlighting that 26% of patients received one dose of basiliximab and had TAC initiated before the established period of 3-4 days. This situation was observed at a lower extent (14%) when two doses of basiliximab were administered.

Health outcomes are shown in table 3; no statistically significant differences have been found in any of the variables evaluated: stay at ICU and for the transplant episode, hypertension and diabetes after the transplant, renal function with GFR <60 mL/min, mortality in the immediate period after the transplant (before hospital discharge), at three months and at one year.

Table 3 also shows the evolution of renal function considering different changes: basal value compared with discharge from ICU, basal value compared with hospital discharge; basal value compared with one year after transplantation, and the GFR presented at the time of hospital discharge compared with the GFR one year after the transplant. In all cases, no statistically significant differences were found.

Table 4 shows economic outcomes, in terms of direct costs associated with a higher use of basiliximab at the change of regimen. It can be observed that there was a high percentage of patients without risk factors who received at least one dose of basiliximab (90% vs. 0%). The cost incurred

for basiliximab administration under Protocol 2 in patients without risk factors was 1,464 € per patient. Considering that 43% of patients included in Protocol 2 did not present any risk factors before transplantation, and accepting 34 liver transplants conducted in adults in our center in one year, the incremental difference in costs was estimated in 21,400 €.

## Discussion

One of the studies showing benefit with the protocol for universal administration of basiliximab was ReSpECT<sup>3</sup>, a prospective, multicenter, randomized and open study which excluded patients with renal impairment before transplantation, and which showed a significant improvement in renal function by 10 mL/min at 52 weeks in the induction group; however, this difference in patients with GFR >60 mL/min could lack any clinical relevance, while in our study we took into account the value at baseline and at discharge of renal function, differentiating those patients with GFR above or below 60 mL/min, so that no clinically relevant differences were found. The study by Cai J. showed that induction improves the prognosis for graft and patient in renal, liver (43,407 patients) and lung transplant, in a highly significant way, at 3 months, 1 year and 5 years<sup>3</sup>. In the case of liver transplant, survival improved by approximately 3-4%, and this was difficult to find in our sample possibly due to the sample size, as well as differences in the follow-up period. Likewise, in the retrospective study of the register

**Table 3.** Variables of health outcomes and clinical in the patients of the study "Clinical-economic impact of the change of protocol for use of basiliximab in liver transplant"

Health outcomes		Protocol 1 (n=34)	Protocol 2 (n=49)	p-value
Stay in days at the Intensive Care Unit <sup>1</sup>		3 (1-12)	3 (1-20)	0.681
Overall stay in days <sup>1</sup>		23 (10-62)	22 (11-137)	0.636
Patients with hypertension after the OLT <sup>2</sup>		8 (24)	13 (30)	0.614
Patients with diabetes after the OLT <sup>2</sup>		17 (50)	16 (36)	0.255
Patients with GFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> per year vs. baseline <sup>2</sup>		3 (10)	6 (15)	0.722
Patients with GFR <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> per year after OLT <sup>2</sup>		6 (19)	10 (25)	0.775
Patients with GFR <60 mL/min at discharge vs. baseline <sup>2</sup>		2 (6)	4 (9)	0.689
Mortality post-OLT and before hospital discharge <sup>2</sup>		0 (0)	5 (10)	0.075
Mortality at 3 months after OLT <sup>2</sup>		1 (3)	6 (13)	0.120
Mortality at 1 year after OLT <sup>2</sup>		3 (9)	7 (15)	0.412
Changes in renal function (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )		Protocol 1 (n=34)	Protocol 2 (n=49)	p-value
From admission to Hospital ICU	Basal GFR > 60 ICU > 60	23 (70)	27 (63)	0.5151
	Basal GFR > 60 ICU < 60	0 (0)	2 (5)	
	Basal GFR < 60 ICU > 60	6 (18)	8 (19)	
	Basal GFR < 60 ICU < 60	4 (12)	6 (14)	
From admission to discharge	Basal GFR > 60 Discharge > 60	20 (61)	26 (61)	0.9102
	Basal GFR > 60 Discharge < 60	3 (9)	3 (7)	
	Basal GFR < 60 Discharge > 60	5 (15)	7 (16)	
	Basal GFR < 60 Discharge < 60	5 (15)	7 (16)	
From admission to one year after transplantation	Basal GFR > 60 Year > 60	19 (63)	22 (56)	0.7351
	Basal GFR > 60 Year < 60	3 (10)	4 (10)	
	Basal GFR < 60 Year > 60	4 (13)	6 (15)	
	Basal GFR < 60 Year < 60	4 (13)	7 (18)	
From discharge to one year after transplantation	GFR Discharge > 60 Year > 60	20 (67)	25 (63)	0.2831
	GFR Discharge > 60 Year < 60	5 (17)	5 (13)	
	GFR Discharge < 60 Year > 60	3 (10)	3 (8)	
	GFR Discharge < 60 Year < 60	2 (7)	7 (18)	

Protocol 1: Administration of basiliximab only to patients with risk factors. Protocol 2: Administration of first dose of basiliximab to all patients.

OLT: orthotopic liver transplant. <sup>1</sup>Median (range) compared with Mann-Whitney's U test. <sup>2</sup>Absolute frequency (relative frequency) compared with Pearson's chi-square test.

**Table 4.** Economic outcomes from the study "Clinical-economic impact of the change of protocol for use of basiliximab in liver transplant"

Aspect evaluated	Administration and costs	
	Protocol 1 (n=34)	Protocol 2 (n=47)
Basiliximab doses used <sup>1</sup>	27	67
Basiliximab doses administered to patients with risk factors previous to transplantation <sup>2</sup>	27 (100)	43 (64)
Patients without risk factors previous to transplantation who did not receive basiliximab <sup>2</sup>	14 (100)	2 (10)
Patients without risk factors previous to transplantation who received 1 dose of basiliximab <sup>2</sup>	0 (0)	11 (58)
Patients without risk factors previous to transplantation who received 2-3 doses of basiliximab <sup>2</sup>	0 (0)	6 (32)
Theoretical doses administered to patients without risk factors <sup>1</sup>	0	24
Cost in € of the administration of basiliximab to patients without risk factors	0	27,823.00
Cost in € per patient of the administration of basiliximab to patients without risk factors	0	<b>1,464.00</b>

Protocol 1: Administration of basiliximab only to patients with risk factors. Protocol 2: Administration of first dose of basiliximab to all patients.

Risk factors: renal impairment, diabetes, or refractory ascites previous to transplantation <sup>1</sup>Absolute frequency. <sup>2</sup>Absolute frequency (relative frequency).

of transplanted patients between 2002 and 2009, with and without hepatocellular carcinoma, where different immunosuppressant regimens were evaluated, and 14,658 patients were included in total, overall survival was analyzed at long term (3 and 5 years), though it was significant with anti-CD25 induction only in the hepatocellular carcinoma arm<sup>12</sup>. Other studies demonstrated a lower incidence of rejection confirmed by biopsy; this was not collected in our study population due to the difficult access to biopsy results<sup>13</sup>. A systematic review and meta-analysis of 18 controlled studies, of which only 13 were randomized, demonstrated a significantly lower incidence of acute rejection, including resistance to steroids, with induction; as well as a non-significant trend towards better survival, lower incidence of diabetes, and lower risk of renal dysfunction; however, no differences were found in terms of graft and patient survival, and therefore there is coincidence with our results in terms of survival data, except for the fact that we did not find any differences in complications after the transplant such as diabetes or renal function deterioration<sup>15</sup>. The study by Chih-Che Lin *et al.* included 45 patients split into two arms, with the objective to determine if there was an improvement in renal function in those patients who received induction therapy with basiliximab; statistically significant differences were found three months after the transplant, unlike in our study, where we conducted follow-up for 52 weeks after the transplant<sup>10</sup>.

Other studies, coinciding with our results, did not find any statistically significant differences in the reduction of the incidence of acute rejection episodes, and in improving the graft function, though they measured survival at long term (36 weeks)<sup>16</sup>.

The recommendations from the 5th Consensus Meeting by the Spanish Society of Liver Transplant, with conclusions published by the end of 2015, coincide with our results, and only recommend induction in patients with renal impairment before transplantation or in patients at high risk of renal impairment after the transplant, without reaching a consensus about its universal use<sup>17</sup>. On the contrary, the European Guidelines for Liver Transplant published at the start of 2016 recommend, with Recommendation Level I, the use of IL-2R antibodies and TAC at lower doses and delayed initiation together with MMF and steroids, because it is safe and improves renal function significantly, though some concern is expressed about the high cost of IL-2R, an important aspect that we took into account in our study<sup>18</sup>. The American Guidelines for Clinical Practice in adults who have undergone OLT describes the use of these agents<sup>19</sup>.

The majority of the pharmacoeconomic studies published has been conducted using basiliximab as induction in renal transplant patients, in two cases using dual therapy as control arm (corticosteroids+cyclosporine), although the conclusion seems to be that using basiliximab as induction in renal transplant is cost-effective because there is a reduction in hospital stay and a lower rate of acute rejection<sup>20,22</sup>. In an editorial published in 2002, Ryutaro Hirose explained that cost represents a barrier for the routine use of IL-2R in liver transplant, and that this additional cost might not be justified, unless a significantly reduction is demonstrated in rejection rates and readmissions, aspects that have not been evaluated in

our study<sup>22</sup>. A search was conducted in Pubmed using the following terms in English: "pharmacoeconomic", "liver transplantation" and "basiliximab"; only one study was found, in a 49-patient pediatric population, comparing an arm that received TAC+basiliximab, corticosteroid-free, vs. standard therapy with corticosteroids+TAC; the conclusion was that medical costs were similar in both arms; however, neither the study population nor the immunosuppressant therapy used could be extrapolated<sup>24</sup>.

Our study presents some limitations: one could be derived of the sample size, because we have selected transplanted patients since 2013, given that data collection before this date was not possible. Other potential bias is the lack of evaluation of the development of steroid-resistant acute rejection, an aspect that could be relevant, as well as the time used to reach therapeutic levels of TAC. The cost of purchasing TAC was not included, because it was considered irrelevant, and a high variability of dosing was found. The follow-up period was of one year after OLT, but it would be interesting to assess the long-term evolution of renal function, such as has been evaluated in other series.

In our sample, the lack of improvement of renal function observed could be associated with the initiation of TAC before the time initially stated in the protocol; therefore, this was considered a critical point. These data were submitted to the liver transplant team, and the conclusion was that it was necessary to increase adherence to protocol regarding TAC initiation.

Taking into account limitations and bias, we consider that the results obtained do not confirm the objectives expected from the change of the protocol, even at the higher cost incurred. As can be deduced from our study and the new consensus guidelines, basiliximab would play an important role in patients with high creatinine levels or at risk of presenting renal impairment.

There is limited evidence published about the use of basiliximab in OLT in terms of quality, as there is high heterogeneity in the populations selected; therefore, it would be necessary to conduct randomized and blind clinical trials, preferably independent, in order to help in making clinical decisions.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to scientific literature

The relevance of our study is determined by the comparison between two different protocols of use for basiliximab in liver transplant in adult population; it aims to confirm if the use of basiliximab is cost-effective in all patients or only in those with risk factors, while other published studies compare a regimen with or without basiliximab.

## Bibliography

- Serrano Aullóa MT, Parra Moncasi E, Lorente Pérez S. Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(6):422-7. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.12.009
- Ramírez CB, Bozzin A, Frank A, Maley W, Doria C. Optimizing use of Basiliximab in liver transplantation. *Transplant Research and Risk Management.* 2010;2:1-10.
- Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, et al. Improved Treatment Response with Basiliximab Immunoprophylaxis After Liver Transplantation: Results From a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Liver Transpl.* 2002;8:132-42.
- Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant.* 2009;9:327-36.
- Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;51:1237-43.
- Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. *Drugs.* 1999;57:207-13.
- Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullilou JP. Randomised trial of Basiliximab vs placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet.* 1997;350:1193-8.
- Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A, Abdelmalek MF, Hemming AW, Van der Werf J, et al. Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:1064-70.
- Sellers MT, McGuire BM, Hausteine SV, Bynon JS, Hunt SL, Eckhoff DE. Two-dose daclizumab induction therapy in 209 liver transplants: a single-center analysis. *Transplantation.* 2004;78:1212-7.
- Chih-Che L, Feng-Rong Ch, Chih-Hsiung L, Chih-Chi W, Yaw-Sen Ch, Yueh-Wei L, et al. The Renal-Sparing Efficacy of Basiliximab in Adult Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:1258-64.
- Varo E, López A, Castroagudín JF, Delgado M, Conde R, Ferrer E, et al. Alternative immunosuppression for acute renal failure in liver transplantation: role of ultra-low dose of tacrolimus and Basiliximab. *Transplant Proc.* 2002;34:1533-4.
- Vargas V, Ortiz M. Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD. Editorial. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26(4):257-9.
- Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation.* 2010;90:1511-5.
- Otero A, Varo E, de Urbina JO, Martín-Vivaldi R, Cuervas-Mons V, González-Pinto I, et al. A Prospective Randomized Open Study in Liver Transplant Recipients: Daclizumab, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus Versus Tacrolimus and Steroids. *Liver Trans.* 2009;15:1542-52.
- Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology.* 2011;54:541-54.
- Schmeding M, Sauer IM, Kiessling A, Pratschke J, Neuhaus R, Neuhaus P, et al. Influence of Basiliximab induction therapy on long term outcome after liver transplantation, a prospectively randomised trial. *Ann Transplant.* 2007;12(3):15-21.
- Pardo F, Pons JA, Briceño J. V Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático sobre receptores de riesgo elevado, escenarios actuales de inmunosupresión y manejo del hepatocarcinoma en espera de trasplante. *Cir Esp.* 2015;93(10):619-37.
- European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation.* *J Hepatol.* 2016;64:433-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
- Lukey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by AASLD and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:3-26.
- Lorber MI, Fastenau J, Wilson D, DiCesare J, Hall ML. A prospective economic evaluation of Basiliximab (Simulect) therapy following renal transplantation. *Clin Transplant.* 2000;14:479-85.
- Keown PA, Balshaw R, Krueger H, Baladi JF. Economic analysis of Basiliximab in renal transplantation. *Transplantation.* 2001;71:1573-9.
- Walters SJ, Whitfield M, Akerhurst RL, Chilcott JB. Economic implications of the use of Basiliximab in addition to triple immunosuppressive therapy in renal allograft recipients. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:129-38.
- Hirose R. Pros and Cons of Using Interleukin-2 Receptor Antibodies in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl.* 2002;8(2):143-5. DOI: 10.1053/jlts.2002.31384
- Gras JM, Gerkens S, Beguin C, Janssen M, Smets F, Otte JB, et al. Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. *Liver Transpl.* 2008;14(4):469-77. DOI: 10.1002/lt.21397



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Medicamentos sujetos a seguimiento adicional en la Unión Europea

### Medicines under additional monitoring in the European Union

Gloria Manso<sup>1</sup>, Fernando Neira<sup>1</sup>, Sandra Ortega<sup>1</sup>, Luis H. Marfín<sup>2</sup>,  
María Sáinz<sup>2</sup>, Esther Salgueiro<sup>1</sup><sup>1</sup>Departamento de Medicina, Área de Farmacología, Universidad de Oviedo, Oviedo. España. <sup>2</sup>Centro de Estudios sobre Seguridad de Medicamentos (CESME), Universidad de Valladolid, Valladolid. España.

## Autor para correspondencia

Esther Salgueiro Vázquez  
Departamento de Medicina.  
Área de Farmacología.  
Universidad de Oviedo.  
C/ Julián Clavería 6,  
33006 Oviedo. España.Correo electrónico:  
salgueiroesther@uniovi.esRecibido el 12 de abril de 2018;  
aceptado el 21 de julio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11041

## Cómo citar este trabajo

Manso G, Neira F, Ortega S, H. Marfín L, Sáinz M, Salgueiro E. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional en la Unión Europea. Farm Hosp. 2019;43(1):19-23.

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo de nuestro estudio fue analizar las características de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Para ello, estudiamos: los criterios aplicados para su designación, los criterios de dispensación autorizados, los grupos farmacológicos a los que pertenecen y su seguridad postcomercialización.

**Método:** Se analizó la lista publicada por la Agencia Europea de Medicamentos en enero de 2017 (EMA/245297/2013 Rev.41). La información para el análisis se extrajo de las páginas web de la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Resultados:** Se estudiaron 316 medicamentos sujetos a seguimiento adicional. El criterio de designación más común fue ser un nuevo principio activo ( $n=197$  [62,3%]). Otros criterios de designación comunes fueron: requerir un estudio postautorización de seguridad ( $n=52$  [16,5%]) y ser un medicamento biológico, aunque no un nuevo principio activo ( $n=49$  [15,5%]). Con respecto a las condiciones de dispensación, casi el 66% de estos medicamentos se autorizaron con criterios de dispensación restringidos. Hasta enero de 2017, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios había publicado 14 notas informativas de seguridad referidas a los medicamentos sujetos a seguimiento adicional.

**Conclusiones:** Los medicamentos sujetos a seguimiento adicional incluyen mayoritariamente nuevas sustancias activas. El grupo farmacológico más frecuente es el de los fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores. La revisión postcomercialización de su seguridad ha generado ya alguna información publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## PALABRAS CLAVE

Monitorización de medicamentos; Unión Europea;  
Farmacovigilancia; Biosimilares farmacéuticos;  
Notificación obligatoria.

## KEYWORDS

Drug monitoring; European Union; Pharmacovigilance;  
Biosimilar pharmaceuticals; Mandatory reporting.

## Abstract

**Objective:** The objective of this study was to analyse the characteristics of medicines subject to additional monitoring. We assessed the following aspects: the criteria applied to approve a medicine as being subject to additional monitoring; the authorized dispensing conditions; the pharmacological groups to which they belong; and their post-authorisation safety.

**Method:** We analysed the list published by the European Medicines Agency in January 2017 (EMA/245297/2013 Rev.41). Information for the analysis was obtained from the web sites of the European Medicines Agency and the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

**Results:** We assessed 316 medicines subject to additional monitoring. The most common criterion used to assign a medicine as being subject to additional monitoring was it being a new active substance ( $n=197$  [62.3%]). Other common criteria were requiring a post-authorisation safety study ( $n=52$  [16.5%]) and being a biologic medicine but not a new active substance ( $n=49$  [15.5%]). Regarding dispensing conditions, nearly 66% of these medicines were authorized under restricted conditions. Until January 2017, the Spanish Agency of Medicines and Medical Device published 14 safety reports related to medicines subject to additional monitoring.

**Conclusions:** The group of medicines subject to additional monitoring mainly includes new active substances. The most common pharmacological group is antineoplastic and immunomodulating agents. The post-authorisation safety study has already produced information published by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.





## Introducción

El seguimiento adicional de algunos medicamentos es una medida introducida en la legislación europea sobre farmacovigilancia en el año 2012<sup>1,2</sup>. Afecta a los medicamentos autorizados en la Unión Europea por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency) que requieren un seguimiento particularmente riguroso e intensivo por parte de las autoridades sanitarias.

Los medicamentos sujetos a seguimiento adicional (MSSA) se identifican con un triángulo negro invertido (▼) e incluyen medicamentos<sup>3</sup>: 1) que contienen nuevas sustancias activas, autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011; 2) biológicos, autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011; 3) con una autorización condicional, para los que el titular de autorización de comercialización debe aportar datos adicionales; 4) aprobados en circunstancias excepcionales, cuando hay razones por las que el titular de autorización de comercialización no puede facilitar datos exhaustivos y debe completar la información tras la comercialización; y 5) para los que el titular de autorización de comercialización debe realizar estudios postautorización (EPA) de seguridad. Actualmente, estos medicamentos permanecen sujetos a seguimiento adicional durante cinco años tras su comercialización o hasta que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) considere segura la retirada de su seguimiento.

En abril de 2013, la EMA publicó la primera lista de MSSA, que es revisada mensualmente por el PRAC<sup>3</sup>. En España, en el año 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó dos notas informativas sobre esta medida, una dirigida a los profesionales sanitarios<sup>4</sup> y otra a los ciudadanos<sup>5</sup>. Además, algunos boletines terapéuticos y de farmacovigilancia han informado sobre el concepto y procedimiento de los MSSA<sup>6-8</sup> y se han publicado diferentes artículos sobre la seguridad y otros aspectos relacionados con la utilización de algunos de ellos<sup>9-13</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar las características de los MSSA. Para ello, como objetivos específicos estudiamos: 1) los criterios aplicados para la designación de los MSSA; 2) los criterios de dispensación asignados a estos medicamentos; 3) los grupos farmacológicos a los que pertenecen, y 4) su seguridad postcomercialización.

## Métodos

Se realizó un análisis descriptivo utilizando la lista de los MSSA publicada por la EMA y actualizada hasta el 23 de enero de 2017<sup>14</sup>, excluyendo los medicamentos cuya autorización había sido revocada o suspendida. Se consideraron como nuevos principios activos los autorizados entre el 23/01/2012 y el 23/01/2017. La información necesaria para el análisis se obtuvo de las páginas web de: 1) la EMA<sup>14</sup> (lista de MSSA, fechas de autorización y fichas técnicas de los medicamentos, e información relativa a los criterios de autorización), 2) el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS<sup>15</sup> (condiciones de dispensación de los medicamentos) y 3) the Norwegian Institute of Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology<sup>16</sup> (código de la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química [ATC], correspondiente a cada principio activo).

Para cada MSSA se analizó si se trataba de: 1) un nuevo principio activo; 2) un medicamento biológico, biosimilar o no, excluyendo los ya incluidos como nuevo principio activo, u 3) otros criterios aplicados para la designación del medicamento como MSSA (autorización condicional, autorización en circunstancias excepcionales, EPA de seguridad). Además, se analizaron: 1) la evolución temporal (años 2013-2016) de los criterios de designación de los MSSA; 2) la designación como "medicamento huérfano" o no; 3) las condiciones de dispensación autorizadas, clasificadas como "no restringidas" (MSPM: medicamentos sujetos a prescripción médica) y "restringidas" (DH: diagnóstico hospitalario y H: uso hospitalario), y 4) el grupo farmacológico al que pertenecían: niveles 1 (órgano y sistema) y 2 (subgrupo terapéutico), de la clasificación ATC cada principio activo.

Para el estudio de la seguridad postcomercialización se realizó una revisión de las notas informativas sobre seguridad referidas a los MSSA, publicadas por la AEMPS hasta el 23 de enero de 2017, analizando las causas objeto de la publicación de la nota informativa. Para ello, la información se clasificó, de acuerdo con su contenido, en: 1) BBR: resultados del análisis del balance beneficio/riesgo del medicamento; 2) CD: cam-

bios en los criterios de dispensación; 3) CNT: nuevas contraindicaciones; 4) RU: restricciones de uso, y 5) SEG: información sobre seguridad.

La depuración de los datos correspondientes a cada una de las variables definidas en el estudio y el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa IBM SPSS Statistics versión 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). La mayoría de los resultados se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (n, %).

## Resultados

La lista de MSSA (EMA/245297/2013 Rev.41), actualizada hasta el 23 de enero de 2017, incluía 320 medicamentos. De ellos se excluyeron 4 por haber sido revocada o suspendida su autorización de comercialización, con posterioridad a su inclusión en la lista. De los 316 MSSA restantes, 197 (62,3%) contenían nuevas sustancias activas (Tabla 1). Otros criterios aislados de inclusión frecuentes fueron: la necesidad de un EPA de seguridad [n=52 (16,5%)] y el ser un medicamento biológico, aunque no una nueva sustancia activa [n=49 (15,5%)]. Del total de los 197 MSSA que contenían nuevos principios activos, en 55 (27,9%) se sumaba al menos un criterio adicional. Considerados globalmente, casi dos tercios de los MSSA [n=207 (65,3%)] se autorizaron con condiciones de dispensación restringidas, siendo el uso hospitalario el criterio de dispensación más común [n=143 (45,1%)].

De los 197 MSSA que contenían nuevos principios activos, 53 (26,9%) eran nuevos principios activos biológicos y 47 (23,9%) medicamentos huérfanos (18 medicamentos huérfanos biológicos y 29 medicamentos huérfanos no biológicos). Los nuevos principios activos de los MSSA analizados pertenecían preferentemente a los grupos principales anatómicos (Figura 1): agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (L) [n=59 (29,9%)], antiinfecciosos para uso sistémico (J) [n=32 (16,2%)] y medicamentos para el metabolismo y tracto alimentario (A) [n=30 (15,2%)]. Dentro del grupo de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, el grupo farmacológico más frecuente eran los inhibidores de tirosina-cinasa [n=24 (12,2%)].

Al analizar la evolución temporal en los años 2013-2016 de los criterios de designación de los MSSA, observamos: 1) en todos los años, el criterio "nuevo principio activo" supuso al menos la mitad de los MSSA designados

**Tabla 1.** Características de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional (lista EMA/245297/2013 Rev.41)

A. Criterios para la designación como MSSA		n	%
Nuevo principio activo		142	44,9
Nuevo principio activo + EPA de seguridad		29	9,2
Nuevo principio activo + autorización condicional		20	6,3
Nuevo principio activo + autorización en circunstancias excepcionales		6	1,9
Otros criterios		119	37,7
EPA de seguridad		52	16,5
Medicamento biológico		49	15,5
Biosimilar		13	4,1
No biosimilar		36	11,4
Autorización en circunstancias excepcionales		16	5,1
Autorización condicional		1	0,3
Medicamento biológico + autorización en circunstancias excepcionales		1	0,3
Total		316	100
B. Condiciones de dispensación autorizadas		n	%
Dispensación restringida		207	65,3
Medicamentos de uso hospitalario		143	45,1
Medicamentos de diagnóstico hospitalario		64	20,2
Dispensación normal (no restringida)		110	34,7
Total		317	100,0

EPA: estudio postautorización; MSSA: medicamentos sujetos a seguimiento adicional.

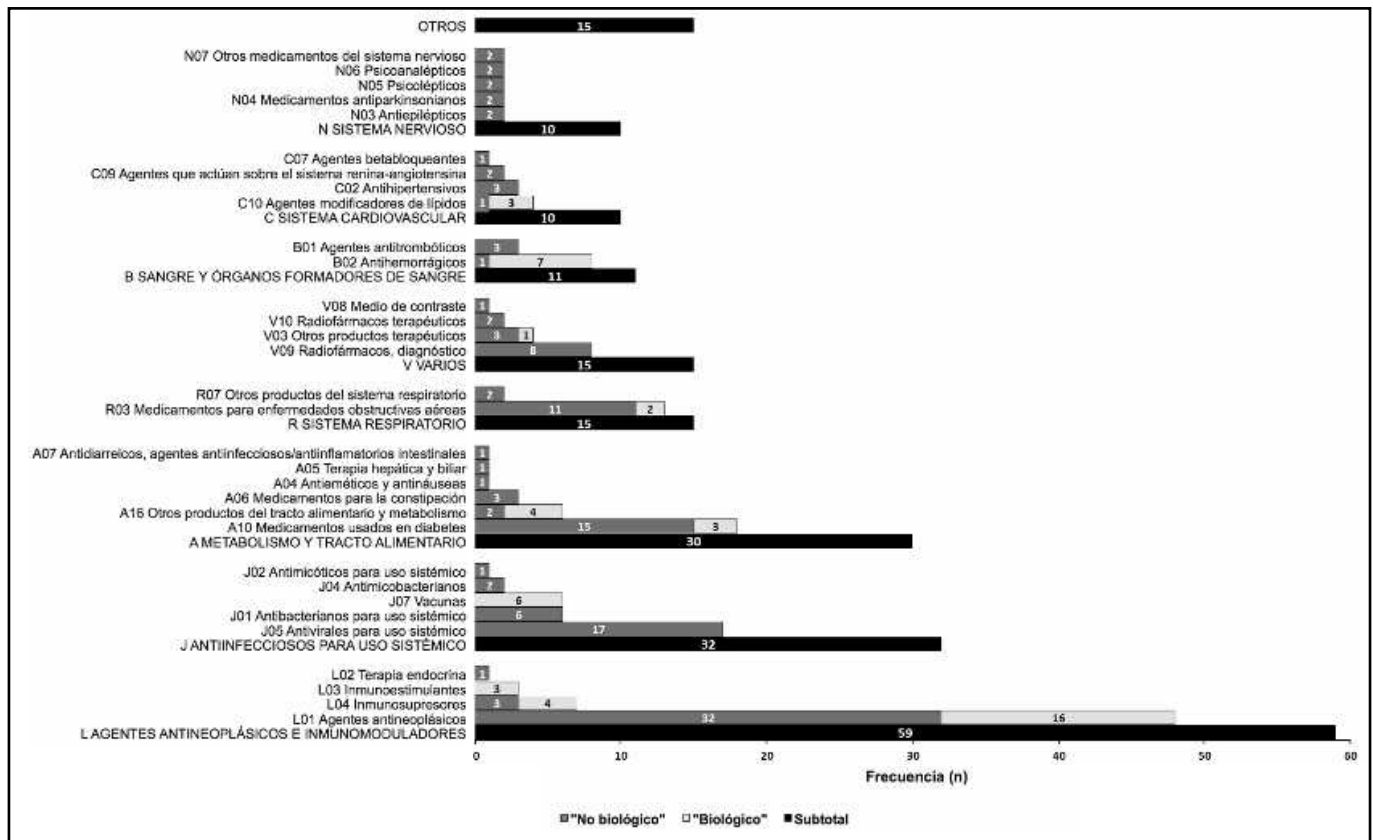


Figura 1. Clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC) de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional, con nuevos principios activos en su composición.

en el año; 2) el criterio "medicamento biológico", no nuevo principio activo, alcanzó su valor más alto, un 32,3% de los MSSA designados, en 2016; 3) los criterios "autorización condicional" y "autorización en circunstancias excepcionales" fueron muy poco frecuentes (valores inferiores al 3% en los años 2014-2016, y 4) el criterio "EPA de seguridad" se redujo en los años 2015 y 2016, suponiendo en este último año únicamente el 3,2% de los MSSA (Tabla 2).

Desde la publicación de la primera nota informativa de seguridad sobre MSSA, el 3 de junio de 2013 [MUH (FV), 13/2013], hasta el 23 de enero de 2017, la AEMPS publicó 68 notas informativas de seguridad, de las cuales 2 explicaban el concepto de MSSA a profesionales sanitarios y ciudadanos, y 14 (20,6%) se referían a algún aspecto vinculado a la seguridad de los MSSA implicados (Tabla 3). De estas 14 notas informativas, 7 se referían a nueva información sobre seguridad, 3 a restricciones en la utilización del medicamento, 2 a resultados de la evaluación de la relación beneficio/riesgo, 1 a cambios en las condiciones de dispensación del medicamento y 1 a nuevas contraindicaciones. Con respecto a los principios activos implicados con más frecuencia, 3 se referían al ranelato

de estroncio, la última de ellas informando del cambio en sus condiciones de dispensación a diagnóstico hospitalario, y 2 a idelalisib, informando de las medidas para prevenir el riesgo de infecciones graves.

## Discusión

El triángulo negro invertido (▼), utilizado en el Reino Unido para identificar los nuevos principios activos<sup>17</sup>, fue el símbolo adoptado por la EMA para identificar los MSSA. Para evitar confusiones, y tras la adopción de la normativa europea, la AEMPS eliminó el triángulo amarillo (▲) con el que se señalaban hasta entonces en España los nuevos principios activos. La identificación de un medicamento con el triángulo negro invertido (▼) no significa que el medicamento no sea seguro. Su finalidad es estimular a los profesionales sanitarios<sup>18</sup> y a los ciudadanos<sup>19</sup> a que notifiquen las sospechas de reacciones adversas asociadas al medicamento, facilitando así la evaluación de su relación beneficio/riesgo.

En nuestro estudio, casi dos tercios de los MSSA contenían nuevas sustancias activas, mostrando la necesidad de completar la información

Tabla 2. Evolución temporal de los criterios de designación de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional

Criterios	2013		2014		2015		2016	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nuevo principio activo	50	49,5	36	58,1	52	73,2	40	64,5
Medicamento biológico	14	13,9	5	8,1	8	11,3	20	32,3
AC o ACE	13	12,9	1	1,6	2	2,8	0	0
EPA de seguridad	24	23,7	20	32,2	9	12,7	2	3,2
Total	101	100,0	62	100,0	71	100,0	62	100,0

AC: autorización condicional; ACE: autorización en circunstancias excepcionales; EPA: estudio postautorización.

**Tabla 3.** Notas de seguridad, referidas a medicamentos sujetos a seguimiento adicional, emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), hasta el 23/01/2017

Referencia	Principio activo (Nombre de fantasía)	Título	Asunto	Año*
MUH (FV), 13/2013	Retigabina (▼Trobalt®)	Restricción de su indicación tras la notificación de casos de pigmentación ocular y cutánea	RU	2011
MUH (FV), 1/2014	Ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®)	La revisión europea concluye que el balance beneficio/riesgo es desfavorable	BBR	2004
MUH (FV), 2/2014	Ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®)	Restricciones de uso	RU	2004
MUH (FV), 9/2014	Ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®)	Calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario	CD	2004
MUH (FV), 13/2014	Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®)	Riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia	SEG	2010
MUH (FV), 5/2015	Pomalidomida (▼Imnovid®)	Riesgo de toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial	SEG	2013
MUH (FV), 6/2015	▼Harvoni®, ▼Sovaldi®, ▼Daklinza®, asociados con amiodarona	Riesgo de bradicardia grave y bloqueo cardíaco asociado a la administración	SEG	2014
MUH (FV), 12/2015	Fingolimod (▼Gilenya®)	Recomendaciones sobre los riesgos relacionados con su efecto inmunosupresor	SEG	2011
MUH (FV), 13/2015	▼Viekirax®, ▼Exviera® (en combinación)	Riesgo de descompensación e insuficiencia hepática tras su administración	SEG	2015
MUH (FV), 1/2016	Natalizumab (▼Tysabri®)	Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva	SEG	2006
MUH (FV), 4/2016	Aflibercept (▼Zaltrap®)	Riesgo de osteonecrosis mandibular asociado a su administración	SEG	2013
MUH (FV), 5/2016	Idelalisib (▼Zydelig®)	Restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio/riesgo	RU	2014
MUH (FV), 12/2016	Riociguat (▼Adempas®)	Contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonías intersticiales idiopáticas	CNT	2014
MUH (FV), 14/2016	Idelalisib (▼Zydelig®)	Conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio/riesgo	BBR	2014

BBR: balance beneficio/riesgo; CD: criterios de dispensación; CNT: contraindicaciones; FV: farmacovigilancia; MUH: medicamentos de uso humano; RU: restricciones de uso; SEG: seguridad.

\*Año de autorización.

sobre su seguridad<sup>20</sup>. Valorados anualmente, el porcentaje de MSSA con nuevos principios activos se mantuvo en niveles iguales o superiores al 50% en todos los años de estudio. Estos nuevos principios activos pertenecían mayoritariamente al grupo de los fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores, y, dentro de ellos, merecen especial mención, por su frecuencia, los fármacos inhibidores de tirosina-cinasa<sup>21,22</sup>.

Un tercio de los MSSA eran medicamentos biológicos, la mitad de ellos nuevos principios activos y la otra mitad, entre otros, incluía 13 medicamentos biosimilares. Los medicamentos biológicos se componen de proteínas tales como las hormonas peptídicas, enzimas producidas naturalmente por el cuerpo humano o anticuerpos monoclonales, productos sanguíneos, medicamentos inmunológicos como sueros y vacunas, alérgenos y productos tecnológicos avanzados como los productos de terapia génica y celular<sup>23-25</sup>. Debido a sus características químicas y a sus perfiles de seguridad<sup>26,27</sup>, la farmacovigilancia adquiere un papel incluso más importante con los medicamentos biológicos<sup>28</sup>.

Un alto porcentaje de MSSA estaba sujeto a dispensación restringida, principalmente de uso hospitalario, y casi la totalidad de los medicamentos huérfanos eran de dispensación restringida. Los medicamentos huérfanos son aquellos destinados al tratamiento de enfermedades raras, que afectan sólo a un pequeño número de pacientes (<5 en 10.000 individuos en la Unión Europea o <200.000 individuos en Estados Unidos)<sup>29</sup>. Aproximadamente el 20% de los MSSA estaban autorizados como medicamentos huérfanos, de los cuales más de la mitad eran nue-

vas sustancias activas, principalmente de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.

Hasta comienzos de 2017, la AEMPS había publicado 14 notas informativas de seguridad sobre medicamentos identificados con el triángulo negro invertido (▼)<sup>30</sup>. Todas ellas ponen de manifiesto la importancia del seguimiento adicional de estos medicamentos y de la notificación prioritaria de las sospechas de reacciones adversas.

La principal limitación de nuestro estudio es la dinámica de cambio de la lista de MSSA publicada por la EMA, actualizada mensualmente. Esta limitación está compensada por el elevado número de MSSA estudiados, al haberse analizado todos los MSSA autorizados desde el inicio de este procedimiento en 2013 hasta enero de 2017. La principal fortaleza de este estudio es su utilidad para dar a conocer los MSSA entre los profesionales sanitarios. Nuestra propuesta de mejora es que el triángulo negro invertido (▼) que identifica a los MSSA, se incorpore a los sistemas de prescripción y dispensación electrónica para facilitar su identificación por los profesionales sanitarios.

En conclusión, los MSSA incluyen mayoritariamente nuevas sustancias activas que por razones de seguridad o por sus condiciones de autorización requieren un estrecho y cuidadoso seguimiento postcomercialización. El grupo farmacológico al que con más frecuencia pertenecen es el de los fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores. La actualización postcomercialización de su seguridad ha generado ya alguna información publicada en notas informativas de la AEMPS.

El conocimiento de estos medicamentos, y del símbolo con el que se reconocen (▼), debería facilitar la evaluación precoz de su relación beneficio/riesgo.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

## Bibliografía

- Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. Text with EEA relevance Official Journal European Union, 348/1, (31 december 2010) [citado 13/06/2018]; Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2010\\_1235/reg\\_2010\\_1235\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf)
- Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Text with EEA relevance Official Journal European Union, 348/74, (31 december 2010) [citado 13/06/2018]; Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf)
- European Medicines Agency. Medicines under additional monitoring 2013 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf)
- Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad 2013 (▼) NI-MUH\_FV\_25-2013-seguimiento-adicional.pdf [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_25-2013-seguimiento-adicional.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_25-2013-seguimiento-adicional.pdf)
- Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad 2013 (▼) NI-MUH\_FV\_26-2013-seguimiento-adicional.pdf [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_26-2013-seguimiento-adicional.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/docs/NI-MUH_FV_26-2013-seguimiento-adicional.pdf)
- CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Primer listado de medicamentos sujetos a seguimiento adicional. 2017 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [http://www.cadime.es/generate\\_pdf.cfm](http://www.cadime.es/generate_pdf.cfm)
- Boletín de Farmacovigilancia del País Vasco. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional: Triángulo negro. 2013 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletines\\_farmacovigilancia/es\\_def/adjuntos/Boletin\\_36.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletines_farmacovigilancia/es_def/adjuntos/Boletin_36.pdf)
- Bulletí de Farmacovigilancia de Catalunya. 2013 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/bulletins/boletin\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v11\\_n5e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/bulletins/boletin_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v11_n5e.pdf)
- Carter NJ. Inhaled glycopyrronium bromide: a review of its use in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2013;73:741-53. DOI: 10.1007/s40265-013-0058-7
- Sportiello L, Rafaniello C, Scavone C, Vitale C, Rossi F, Capuano A. The importance of Pharmacovigilance for the drug safety: Focus on cardiovascular profile of incretin-based therapy. *Int J Cardiol*. 2016;202:731-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.10.002
- Caraci F, Leggio GM, Salomone S, Drago F. New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets. *F1000Research* 2017;6:397. DOI: 10.12688/f1000rese.arch.10233.1.eCollection 2017
- Cejalvo MJ, de la Rubia J. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? *Expert Rev Hematol*. 2017;10:383-92. DOI: 10.1186/s13054-017-1678-1
- Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21:89. DOI: 10.1186/s13054-017-1678-1
- European Medicines Agency. List of medicines under additional monitoring [citado 13/06/2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/in-dex.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067e852](http://www.ema.europa.eu/ema/in-dex.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067e852)
- AEMPS. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador principal [citado 13/06/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Norwegian Institute for Public Health. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. ATC Classification [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317(7151):119-20.
- Carvajal A. Los nuevos desafíos de la farmacovigilancia en España. En Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Bojo FJ (eds.). Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Universidad de Oviedo; 2010 p.81-92 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo\\_06.pdf](https://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_06.pdf)
- Salgueiro ME, Jimeno FJ, Aguirre C, García M, Ordóñez L, Manso G. [Direct reporting by patients of adverse drug reactions in Spain]. *Farm Hosp*. 2013;37:65-71. DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.121
- Plessis L, Gómez A, García N, Cereza G, Figueras A. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia-a restraint to the potentiality for signal detection. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:751-8. DOI: 10.1007/s00228-017-2223-5
- Ellis LM, Hicklin DJ. Resistance to Targeted Therapies: Refining Anticancer Therapy in the Era of Molecular Oncology. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15:7471-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1070
- Toffalini F, Demoulin JB. New insights into the mechanisms of hematopoietic cell transformation by activated receptor tyrosine kinases. *Blood*. 2010;116:2429-37. DOI: 10.1182/blood-2010-04-079752
- Boletín Oficial del Estado, nº 177, [25 de julio de 2015]. Real Decreto 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [citado 13/06/2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
- Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Biosimilars: A new scenario in biologic therapies. *Reumatol Clin*. 2017;13(5):287-93. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.05.013
- Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol*. 2014;15:e594-605. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70365-1
- González V, Salgueiro E, Jimeno FJ, Hidalgo A, Rubio T, Manso G. Post-marketing safety of anti-neoplastic monoclonal antibodies: rituximab and trastuzumab. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:714-21. DOI: 10.1002/pds.1587
- Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug Saf*. 2014;37:9-18. DOI: 10.1007/s40264-013-0121-z
- Martos-Rosa A, Martínez-de la Plata JE, Morales-Molina JA, Fayet-Pérez A, Acosta-Robles PJ. [Biosimilars, the journey has begun]. *Farm Hosp*. 2015;39:114-7. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8789
- Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013;18:163-72. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.08.009
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos de Uso Humano. Notas de seguridad. AEMPS [citado 13/06/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>

## Aportación a la literatura científica

La novedad del principio activo, requerir un estudio postcomercialización de seguridad o ser un medicamento biológico, son criterios de designación comunes en los medicamentos sometidos a seguimiento adicional. Se trata mayoritariamente de medicamentos utilizados en neoplasias y procesos inmunes y sus criterios de dispensación son, con frecuencia, restringidos. El seguimiento postcomercialización ha producido ya alguna información para garantizar un uso más seguro.



## ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

## Medicines under additional monitoring in the European Union

### Medicamentos sujetos a seguimiento adicional en la Unión Europea

Gloria Manso<sup>1</sup>, Fernando Neira<sup>1</sup>, Sandra Ortega<sup>1</sup>, Luis H. Marfín<sup>2</sup>,  
María Sáinz<sup>2</sup>, Esther Salgueiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Área de Farmacología, Universidad de Oviedo, Oviedo. Spain. <sup>2</sup>Centro de Estudios sobre Seguridad de Medicamentos (CESME), Universidad de Valladolid, Valladolid. Spain.

#### Author of correspondence

Esther Salgueiro Vázquez  
Departamento de Medicina.  
Área de Farmacología.  
Universidad de Oviedo.  
C/ Julián Clavería 6,  
33006 Oviedo. España.

Email:  
salgueiroesther@uniovi.es

Received 12 April 2018;  
Accepted 21 July 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11041

#### How to cite this paper

Manso G, Neira F, Ortega S, H. Marfín L, Sáinz M, Salgueiro E. Medicines under additional monitoring in the European Union. Farm Hosp. 2019;43(1):19-23.

#### Abstract

**Objective:** The objective of this study was to analyse the characteristics of medicines subject to additional monitoring. We assessed the following aspects: the criteria applied to approve a medicine as being subject to additional monitoring; the authorized dispensing conditions; the pharmacological groups to which they belong; and their post-authorisation safety.

**Method:** We analysed the list published by the European Medicines Agency in January 2017 (EMA/245297/2013 Rev.41). Information for the analysis was obtained from the web sites of the European Medicines Agency and the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

**Results:** We assessed 316 medicines subject to additional monitoring. The most common criterion used to assign a medicine as being subject to additional monitoring was it being a new active substance ( $n=197$  [62.3%]). Other common criteria were requiring a post-authorisation safety study ( $n=52$  [16.5%]) and being a biologic medicine but not a new active substance ( $n=49$  [15.5%]). Regarding dispensing conditions, nearly 66% of these medicines were authorized under restricted conditions. Until January 2017, the Spanish Agency of Medicines and Medical Device published 14 safety reports related to medicines subject to additional monitoring.

**Conclusions:** The group of medicines subject to additional monitoring mainly includes new active substances. The most common pharmacological group is antineoplastic and immunomodulating agents. The post-authorisation safety study has already produced information published by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

#### KEYWORDS

Drug monitoring; European Union; Pharmacovigilance; Biosimilar pharmaceuticals; Mandatory reporting.

#### PALABRAS CLAVE

Monitorización de medicamentos; Unión Europea; Farmacovigilancia; Biosimilares farmacéuticos; Notificación obligatoria.

#### Resumen

**Objetivo:** El objetivo de nuestro estudio fue analizar las características de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Para ello, estudiamos: los criterios aplicados para su designación, los criterios de dispensación autorizados, los grupos farmacológicos a los que pertenecen y su seguridad postcomercialización.

**Método:** Se analizó la lista publicada por la Agencia Europea de Medicamentos en enero de 2017 (EMA/245297/2013 Rev.41). La información para el análisis se extrajo de las páginas web de la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Resultados:** Se estudiaron 316 medicamentos sujetos a seguimiento adicional. El criterio de designación más común fue ser un nuevo principio activo ( $n=197$  [62,3%]). Otros criterios de designación comunes fueron: requerir un estudio postautorización de seguridad ( $n=52$  [16,5%]) y ser un medicamento biológico, aunque no un nuevo principio activo ( $n=49$  [15,5%]). Con respecto a las condiciones de dispensación, casi el 66% de estos medicamentos se autorizaron con criterios de dispensación restringidos. Hasta enero de 2017, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios había publicado 14 notas informativas de seguridad referidas a los medicamentos sujetos a seguimiento adicional.

**Conclusiones:** Los medicamentos sujetos a seguimiento adicional incluyen mayoritariamente nuevas sustancias activas. El grupo farmacológico más frecuente es el de los fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores. La revisión postcomercialización de su seguridad ha generado ya alguna información publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.



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

## Introduction

In 2012, a new measure on the additional monitoring of specific medicines was introduced in the European legislation on pharmacovigilance<sup>1,2</sup>. This measure affects medicines authorized by the European Medicines Agency (EMA) in the European Union that require particularly rigorous and intensive monitoring by the health authorities.

Medicines Under Additional Monitoring (MUAM) are identified with an inverted black triangle (▼). Additional monitoring status is applied to a medicine in the following cases<sup>3</sup>: 1) it contains a new active substance that was authorized in the European Union after January 1, 2011; 2) it is a biological medicine that was authorized in the European Union after January 1, 2011; 3) it has been given conditional authorization, for which the Marketing Authorisation Holder (MAH) must provide additional data; 4) it has been given conditional authorisation under exceptional circumstances (when there are specific reasons why the MAH cannot provide a comprehensive dataset and must complete the information after authorisation); and 5) it is a medicine for which the MAH must conduct post-authorization safety studies (PASS). Currently, MUAMs remain subject to additional monitoring for five years after their authorisation or until the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) considers that it is safe to withdraw them from the list of MUAMs.

In April 2013, the EMA published the first MUAM list, which is reviewed monthly by the PRAC<sup>3</sup>. In 2013, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS in Spanish) published two information notes on this measure that were aimed at healthcare professionals<sup>4</sup> and citizens<sup>5</sup>, respectively. In addition, some therapeutic and pharmacovigilance bulletins have reported on the MUAM concept and procedure<sup>6,8</sup>, and some published articles have addressed safety and other aspects related to the use of specific MUAMs<sup>9,13</sup>.

The overall objective of this study was to analyse the characteristics of MUAMs. Specifically, we assessed the following aspects: the criteria applied to approve a medicine as a MUAM; the dispensing criteria assigned to these medicines; the pharmacological groups to which they belong; and their post-authorisation safety.

## Methods

We conducted a descriptive analysis of the EMA MUAM list, which was updated on January 23, 2017<sup>14</sup>. Medicines whose authorization had been revoked or suspended were excluded. Medicines authorized between January 23, 2012 and January 23, 2017 were considered to be new active substances. The following websites were used as information sources: 1) the EMA<sup>14</sup> (list of MUAMs, authorization dates and Summary of Product Characteristics, and information related to the authorization criteria); 2) the AEMPS Medicine Information Center<sup>15</sup> (conditions for dispensing medicines); and 3) the Norwegian Institute of Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology<sup>16</sup> (Anatomical-Therapeutic-Chemical [ATC] classification code corresponding to each active principle).

Each MUAM was analysed according to whether: 1) it was a new active substance; 2) it was a biological drug, biosimilar or otherwise, excluding those already included as new active substances; and 3) other criteria had been applied to approve the medicine as a MUAM (conditional authorization, authorization in exceptional circumstances, PASS). We also analysed the following aspects: 1) the temporal evolution (2013-2016) of the MUAM assignment criteria; 2) assignment as an "orphan drug" or otherwise; 3) the authorized dispensing conditions, classified as "unrestricted" (MSMP: medicines subject to medical prescription) and "restricted" (DH: hospital diagnosis and H: hospital use); and 4) the pharmacological group to which they belong: 1st level (organ and system) and 2nd level (therapeutic subgroup) of the ATC classification corresponding to each active principle.

For the purposes of the PASS, we reviewed the information notes on MUAM safety published by the AEMPS until January 23, 2017, and analysed the reasons for issuing the information note. This information was classified according to its content: 1) RBR: results of the risk/benefit analysis of the medicine; 2) CDC: changes in the dispensing criteria; 3) NCI: new contraindications; 4) RU: restrictions on use; 5) SAI: safety information.

Data on each variable defined in the study were cleaned and statistical analyses were conducted using the IBM SPSS Statistics software package

version 24.0 (IBM Corp, Armonk, New York). The majority of the results are expressed as absolute (n) and relative frequencies (%).

## Results

The MUAM list (EMA/245297/2013 Rev.41) was updated on January 23, 2017 and included 320 medicines. Of these, 4 were excluded because their marketing authorization was revoked or suspended after they had been included in the list. Of the 316 remaining MUAMs, 197 (62.3%) contained new active substances (Table 1). Other inclusion criteria were as follows: the need for a PASS (n=52 [16.5%]); and being a biological medicine, but not a new active ingredient (n=49 [15.5%]). Of the total of 197 MUAMs containing new active substances, at least 1 additional criterion was applied to 55 (24.9%) of them. Overall, almost 66% of the MUAMs (n=207 [65.3%]) were authorized under restricted dispensing conditions, with hospital use being the most common dispensing criterion (n=143 [45.1%]).

Of the 197 MUAMs containing new active substances, 53 (26.9%) were new biological active substances and 47 (23.9%) were orphan medicines (18 biological orphan medicines and 29 non-biological orphan medicines). The new active substances of the MUAMs analysed mainly belonged to the 1st level of the ATC classification (anatomical main group) (Figure 1): antineoplastic and immunomodulatory agents (L) (n=59 [29.9%]), anti-infective agents for systemic use (J) (n=32 [16.2%]); and drugs for metabolism and the alimentary tract (A) (n=30 [15.2%]). Within the group of antineoplastic and immunomodulatory agents, the most common pharmacological group were tyrosine kinase inhibitors (n=24 [12.2%]).

The analysis of the temporal evolution of the criteria used to assign medicines as MUAMs over the period 2013 to 2016 showed the following: 1) the criterion "new active substance" applied to at least half of the medicines assigned as MUAMs each year during the study period; 2) the criterion "biological medicine" but not a new active substance applied to 32.3% (its highest value) of the medicines assigned as MUAMs in 2016; 3) the criteria "conditional authorization" and "authorization in exceptional circumstances" applied to less than 3% of MUAMs in the period 2014 to 2016; and 4) there was a decrease in the number of medicines fulfilling the "PASS" criterion in 2015 and 2016 (only 3.2% of the MUAMs in 2016) (Table 2).

**Table 1. Characteristics of the medicines under additional monitoring (List EMA/245297/2013 Rev.41)**

A. Criteria for assignment as MUAM		
	n	%
New active substance	142	44.9
New active substance + PASS	29	9.2
New active substance + conditional authorization	20	6.3
New active substance + authorization in exceptional circumstances	6	1.9
Other criteria	119	37.7
PASS	52	16.5
Biological medicine	49	15.5
Biosimilar	13	4.1
Not biosimilar	36	11.4
Authorization in exceptional circumstances	16	5.1
Conditional authorization	1	0.3
Biological medicine + authorization in exceptional circumstances	1	0.3
Total	316	100
B. Authorized dispensing conditions		
Restricted dispensing	207	65.3
Medicines for hospital use	143	45.1
Diagnostic medicines for hospital use	64	20.2
Normal dispensing (not restricted)	110	34.7
Total	317	100.0

MUAM: medicines under additional monitoring; PASS: post-authorisation safety study.

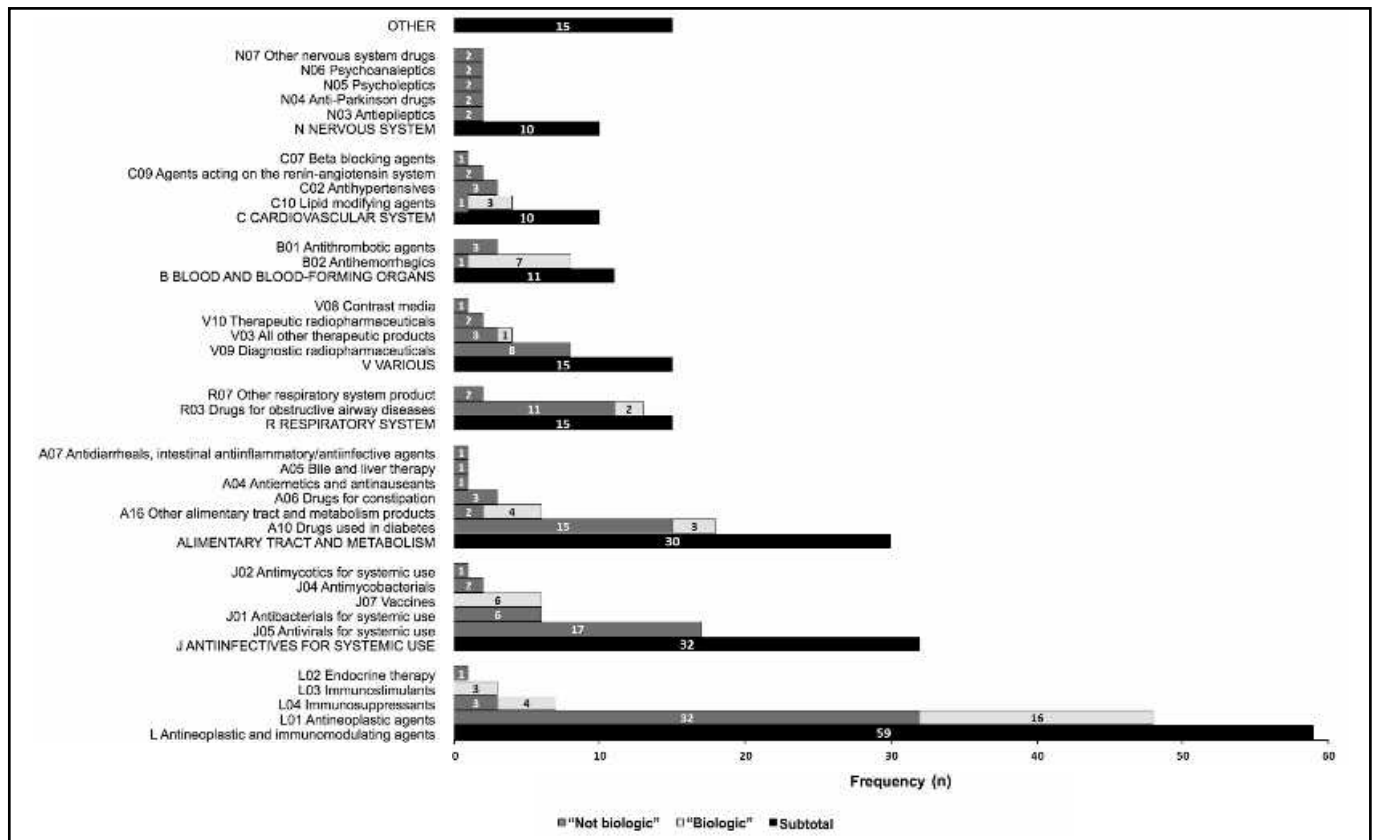


Figure 1. Anatomical-therapeutics-chemistry (ATC) classification of medicines under additional monitoring with new active substances in their composition.

From the time of publication of the first MUAM safety information note on June 3, 2013 (MUH [FV], 13/2013) to January 23, 2017, the AEMPS published 68 safety information notes, of which 2 explained the concept of MUAMs to healthcare professionals and citizens and 14 (20.6%) referred to some aspect related to the safety of the MUAMs involved (Table 3). These 14 informative notes referred to the following aspects: new information on safety (7), restrictions on the use of the drug (3), the results of the risk/benefit analysis (2), changes in the medicine dispensing conditions (1), and new contraindications (1). Three of the informative notes referred to strontium ranelate (change in its dispensing conditions to a diagnostic drug for hospital use) and 2 referred to idelalisib (measures to prevent the risk of severe infection). These 2 active substances were the ones more often referred to in the notes.

**Discussion**

The inverted black triangle symbol (▼) used in the United Kingdom to identify new active substances<sup>17</sup> was adopted by the EMA to identify

MUAMs. After the adoption of the European regulation, the AEMPS eliminated the yellow triangle (▲) that had been used in Spain to indicate new active substances. Assigning the inverted black triangle (▼) to a medicine does not mean that it is unsafe. Its purpose is to encourage health professionals<sup>18</sup> and citizens<sup>19</sup> to report suspected adverse reactions associated with the medicine, thus facilitating the benefit-risk analysis.

The present study found that almost 66% of MUAMs contained new active substances. Thus, there is a need to complete the information on their safety<sup>20</sup>. The percentage of MUAMs with new active substances remained equal to or greater than 50% during each year of the study period. These new active substances mainly belonged to the group of antineoplastic and immunomodulatory medicines. Among these medicines, tyrosine kinase inhibitors deserve special mention due to the frequency of new active substances<sup>21,22</sup>.

One-third of the MUAMs were biological medicines, equally divided into new active substances and 13 biosimilars. Biological medicines include proteins (e.g. peptide hormones), enzymes produced naturally by the human body, monoclonal antibodies, and blood products. They also

Table 2. Temporal evolution of the criteria used to assign medicines under additional monitoring

Criteria	2013		2014		2015		2016	
	n	%	n	%	n	%	n	%
New active substance	50	49.5	36	58.1	52	73.2	40	64.5
Biological medicine	14	13.9	5	8.1	8	11.3	20	32.3
CA or AEC	13	12.9	1	1.6	2	2.8	0	0
PASS	24	23.7	20	32.2	9	12.7	2	3.2
Total	101	100.0	62	100.0	71	100.0	62	100.0

AEC: authorization in exceptional circumstances; CA: conditional authorization; PASS: post-authorization safety study.

**Table 3.** Safety information notes on medicines under additional monitoring issued by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices until January 23, 2017

Reference	Active substance (trade name)	Title	Issue	Year*
MUH (FV), 13/2013	Retigabine (▼Trobalt®)	Restricted indications after notification of cases of ocular and cutaneous pigmentation	RU	2011
MUH (FV), 1/2014	Strontium ranelate (▼Osseor®, ▼Protelos®)	The European review suggests an unfavorable risk/benefit ratio	BBR	2004
MUH (FV), 2/2014	Strontium ranelate (▼Osseor®, ▼Protelos®)	Restricted use	RU	2004
MUH (FV), 9/2014	Strontium ranelate (▼Osseor®, ▼Protelos®)	Categorised as a diagnostic medicine for use in hospitals	CD	2004
MUH (FV), 13/2014	Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®)	Risk of osteonecrosis of the jaw and hypocalcaemia	SEG	2010
MUH (FV), 5/2015	Pomalidomide (▼Imnovid®)	Risk of severe liver toxicity, heart failure, and interstitial lung disease	SEG	2013
MUH (FV), 6/2015	▼Harvoni®, ▼Sovaldi®, ▼Daklinza®, associated with amiodarone	Risk of severe bradycardia and cardiac block associated with its administration	SEG	2014
MUH (FV), 12/2015	Fingolimod (▼Gilenya®)	Recommendations on risks related to its immunosuppressive effect	SEG	2011
MUH (FV), 13/2015	▼Viekirax®, ▼Exviera® (in combination)	Risk of decompensation and liver failure after administration	SEG	2015
MUH (FV), 1/2016	Natalizumab (▼Tysabri®)	New recommendations to minimize the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy	SEG	2006
MUH (FV), 4/2016	Aflibercept (▼Zaltrap®)	Risk of osteonecrosis of the jaw associated with its administration	SEG	2013
MUH (FV), 5/2016	Idelalisib (▼Zydelig®)	Temporary use restrictions to prevent severe infection while its risk/benefit ratio is reevaluated in Europe	RU	2014
MUH (FV), 12/2016	Riociguat (▼Adempas®)	Contraindicated in patients with pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias (HP-NII)	CNT	2014
MUH (FV), 14/2016	Idelalisib (▼Zydelig®)	Conclusions of the European reevaluation of its risk/benefit ratio	BBR	2014

BBR: risk/benefit ratio; CD: dispensing criteria; CNT: contraindications; FV: pharmacovigilance; MUH: medicines for human use; RU: restricted use; SEG: safety.

\* Year of authorization.

include immunological medicines (e.g. serums, vaccines, and allergens), and advanced technological products (e.g. gene and cell therapy products)<sup>23,25</sup>. Due to their chemical characteristics and safety profiles<sup>26,27</sup>, pharmacovigilance plays a critical role in the setting of biological medicines<sup>28</sup>.

A high percentage of MUAMs were subject to restricted dispensing (mainly for hospital use) and almost all orphan medicines were under restricted dispensing. Orphan medicines are used to treat rare diseases that affect only a small number of patients (<5/10.000 individuals in the EU or <200.000 individuals in the USA)<sup>29</sup>. Approximately 20% of MUAMs were authorized as orphan medicines, of which more than half were new active substances that mainly comprised antineoplastic and immunomodulatory agents.

Prior to 2017, the AEMPS had published 14 safety information notes on medicines identified with the inverted black triangle (▼)<sup>30</sup>. All of these notes highlighted the relevance of the additional monitoring of these medicines and the priority notification of suspected adverse reactions.

The main limitation of this study is related to dynamic changes to the EMA MUAM list, which is updated every month. This limitation was compensated for by the high number of MUAMs studied, given that all MUAMs authorized from the beginning of this procedure in 2013 to January 2017 were analysed. The main strength of this study is its usefulness to become known MUAM among health professionals. We propose that the MUAM inverted black triangle (▼) should be incorporated in prescription and electronic dispensing systems to facilitate its identification by health care staff.

In conclusion, the MUAMs mainly included new active substances, which, for reasons of safety or conditions of authorization, require close and careful post-authorisation monitoring. The majority of the new substances belong to the antineoplastic and immunomodulatory group of medicines. The updated PASS has already provided new information that has been published in the informative notes of the AEMPS. Knowledge of these medicines and their identification symbol (▼) should facilitate early risk/benefit analyses.

### Funding

No funding.

### Conflict of interests

No conflict of interests.

### Contribution to the scientific literature

Common criteria used to designate a medicine as being under additional monitoring are that it contains a new active substance, that it requires post-authorisation safety studies or that it is a biological medicinal product. These medicines are commonly used in cancer and immune processes, and their dispensing criteria are often restricted. Post-authorisation monitoring has already generated additional information to ensure their safer use.



## Bibliography

1. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. Text with EEA relevance Official Journal European Union, 348/1, [31 december 2010] [citado 13/06/2018]; Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2010\\_1235/reg\\_2010\\_1235\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf)
2. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Text with EEA relevance Official Journal European Union, 348/74, [31 december 2010] [citado 13/06/2018]; Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf)
3. European Medicines Agency. Medicines under additional monitoring 2013 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf)
4. Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad 2013 (▼) NI-MUH\_FV\_25-2013-seguimiento-adicional.pdf [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_25-2013-seguimiento-adicional.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_25-2013-seguimiento-adicional.pdf)
5. Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad 2013 (▼) NI-MUH\_FV\_26-2013-seguimiento-adicional.pdf [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_26-2013-seguimiento-adicional.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/docs/NI-MUH_FV_26-2013-seguimiento-adicional.pdf)
6. CADIME [Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Primer listado de medicamentos sujetos a seguimiento adicional. 2017 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [http://www.cadime.es/generate\\_pdf.cfm](http://www.cadime.es/generate_pdf.cfm)
7. Boletín de Farmacovigilancia del País Vasco. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional: Triángulo negro. 2013 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletines\\_farmacovigilancia/es\\_def/adjuntos/Boletin\\_36.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletines_farmacovigilancia/es_def/adjuntos/Boletin_36.pdf)
8. Butlletí de Farmacovigilancia de Catalunya. 2013 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/web/content/minisite/medicaments\\_professionals/6\\_publicacions/bulletins/boletin\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v11\\_n5e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/content/minisite/medicaments_professionals/6_publicacions/bulletins/boletin_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v11_n5e.pdf)
9. Carter NJ. Inhaled glycopyrronium bromide: a review of its use in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2013;73:741-53. DOI: 10.1007/s40265-013-0058-7
10. Sportiello L, Rafaniello C, Scavone C, Vitale C, Rossi F, Capuano A. The importance of Pharmacovigilance for the drug safety: Focus on cardiovascular profile of incretin-based therapy. *Int J Cardiol*. 2016;202:731-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.10.002
11. Caraci F, Leggio GM, Salomone S, Drago F. New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets. *F1000Research* 2017;6:397. DOI: 10.12688/f1000research.10233.1.eCollection 2017
12. Cejalvo MJ, de la Rubia J. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? *Expert Rev Hematol*. 2017;10:383-92. DOI: 10.1186/s13054-017-1678-1
13. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21:89. DOI: 10.1186/s13054-017-1678-1
14. European Medicines Agency. List of medicines under additional monitoring [citado 13/06/2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_25-2013-seguimiento-adicional.pdf](http://www.ema.europa.eu/ema/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_25-2013-seguimiento-adicional.pdf)
15. AEMPS. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador principal [citado 13/06/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
16. Norwegian Institute for Public Health. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. ATC Classification [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
17. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317(7151):119-20.
18. Carvajal A. Los nuevos desafíos de la farmacovigilancia en España. En Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Bajo FJ (eds.). Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Universidad de Oviedo; 2010 p.81-92 [citado 13/06/2018]. Disponible en: [https://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo\\_06.pdf](https://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_06.pdf)
19. Salgueiro ME, Jimeno FJ, Aguirre C, García M, Ordóñez L, Manso G. [Direct reporting by patients of adverse drug reactions in Spain]. *Farm Hosp*. 2013;37:65-71. DOI: 10.7399/fh.2013.37.1.121
20. Plessis L, Gómez A, García N, Cereza G, Figueras A. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia-a restraint to the potentiality for signal detection. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:751-8. DOI: 10.1007/s00228-017-2223-5
21. Ellis LM, Hicklin DJ. Resistance to Targeted Therapies: Refining Anticancer Therapy in the Era of Molecular Oncology. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15:7471-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1070
22. Toffalini F, Demoulin JB. New insights into the mechanisms of hematopoietic cell transformation by activated receptor tyrosine kinases. *Blood*. 2010;116:2429-37. DOI: 10.1182/blood-2010-04-079752
23. Boletín Oficial del Estado, nº 177, [25 de julio de 2015]. Real Decreto 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [citado 13/06/2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
24. Serra López-Matencos JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Biosimilars: A new scenario in biologic therapies. *Reumatol Clin*. 2017;13(5):287-93. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.05.013
25. Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol*. 2014;15:e594-605. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70365-1
26. González V, Salgueiro E, Jimeno FJ, Hidalgo A, Rubio T, Manso G. Post-marketing safety of antineoplastic monoclonal antibodies: rituximab and trastuzumab. *Pharmacoeconomic Drug Saf*. 2008;17:714-21. DOI: 10.1002/pds.1587
27. Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug Saf*. 2014;37:9-18. DOI: 10.1007/s40264-013-0121-z
28. Martos-Rosa A, Martínez-de la Plata JE, Morales-Molina JA, Fayet-Pérez A, Acosta-Robles PJ. [Biosimilars, the journey has begun]. *Farm Hosp*. 2015;39:114-7. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8789
29. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013;18:163-72. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.08.009
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos de Uso Humano. Notas de seguridad. AEMPS [citado 13/06/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>



ORIGINALS

English

## Persistence of biological agents over an eight-year period in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients

Persistencia de medicamentos biológicos durante ocho años en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis

María Ángeles González-Fernández<sup>1</sup>, Elena Villamañán<sup>1</sup>,  
Inmaculada Jiménez-Nácher<sup>1</sup>, Francisco Moreno<sup>1</sup>, Alicia Herrero<sup>1</sup>, Alejandro Balsa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario la Paz, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario la Paz, Madrid, Spain.

**Author of correspondence**

María Ángeles González Fernández  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario la Paz.  
Paseo de la Castellana, 261,  
28046 Madrid, Spain.

Email:  
magonzalez.hulp@salud.madrid.org

Received 23 May 2018;  
Accepted 4 September 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11080

**How to cite this paper**

González-Fernández M.ª A, Villamañán E, Jiménez-Nácher I, Moreno F, Herrero A, Balsa A. Persistence of biological agents over an eight-year period in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. Farm Hosp. 2019;43(1):24-30.

### Abstract

**Objective:** To calculate the persistence, over a period of eight years, the retention rate of first and second-line of treatment with biological agents in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis and to compare retention rates of the various drugs for each pathology.

**Method:** Retrospective observational study that included patients affected by rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis, who started treatment with biological agents between January 2009 and December 2012 and followed until December 2016.

**Results:** 132, 87 and 33 patients were included in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis, respectively. The median retention duration of all biological agents for the first and second-line, was 30.9 months and 14.0 months, respectively for rheumatoid arthritis; 63.06 months and 25.6 months, respectively in spondyloarthritis. Psoriatic arthritis did not reach the median (>70 months in first-line) (first line  $p=0.002$ ). Individual drug survival in first line: the median retention duration of tocilizumab was 58.3 months, followed by etanercept ( $p=0.79$ ) in rheumatoid arthritis. For spondyloarthritis, golimumab and etanercept had greater retention than the other drugs (they did not reach the median): adalimumab was 63.0 months and for infliximab was 50.1 months. In psoriatic arthritis, golimumab, infliximab and etanercept not reach the median and they had greater retention than adalimumab (59.4 months). Individual drug survival in second line: to-

### Resumen

**Objetivo:** Calcular y analizar la persistencia global y por medicamento, en primera y segunda línea de tratamiento, en pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica y artritis psoriásica durante un periodo de ocho años.

**Método:** Estudio retrospectivo observacional de persistencia en pacientes que iniciaron su terapia con medicamentos biológicos entre enero de 2009 y diciembre de 2012 en seguimiento hasta diciembre de 2016.

**Resultados:** Se analizaron 132, 87 y 33 pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis y artritis psoriásica, respectivamente. La persistencia mediana global para los biológicos en primera y segunda línea fueron: 30,9 meses y 14 meses, respectivamente, en artritis reumatoide; 63,06 meses y 25,6 meses en espondiloartritis. No se alcanzó la persistencia mediana en los ocho años de seguimiento en artritis psoriásica (>70 meses) ( $p=0,002$  para la función de supervivencia entre patologías en primera línea). Persistencia mediana alcanzada en primera línea por medicamento: tocilizumab (58,3 meses), seguido de etanercept (44 meses) en artritis reumatoide ( $p=0,79$ ); en espondiloartritis golimumab y etanercept fueron los más persistentes (no alcanzaron la mediana), seguidos de adalimumab (44 meses) e infliximab (50,1 meses). En artritis psoriásica, golimumab seguido de infliximab y etanercept fueron los más persistentes (no alcanzaron la mediana), y adalimumab (59,4 meses). Persistencia mediana alcanzada en segunda línea por medicamento: tocilizumab

### KEYWORDS

Persistence; Arthritis rheumatoid; Spondylarthropathies; Antirheumatic agents; Biological therapy.

### PALABRAS CLAVE

Persistencia; Artritis reumatoide; Espondiloartropatías; Agentes antirreumáticos; Terapia biológica.



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.

cilizumab was the most persistent drug (median 22.1 months) in rheumatoid arthritis, and golimumab for spondyloarthritis and psoriatic arthritis.

**Conclusions:** Tocilizumab and etanercept in rheumatoid arthritis, and golimumab in spondyloarthritis and psoriatic arthritis also, were the most persistent drugs in first-line and second-line treatment.

## Introduction

The treatment of rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis has improved dramatically with management by biologic agents (tumor necrosis factor inhibitors (TNFi), such as infliximab (Ifx), adalimumab (Ada), etanercept (Eta), golimumab (Goli), and certolizumab pegol (Certo), and other drugs such as tocilizumab (Toci), rituximab (Ritu), and abatacept (Abat). Some of these drugs have been approved for RA, and/or spondyloarthritis by the European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration<sup>1</sup>. Spondyloarthritis is a group of several related but phenotypically distinct disorders that includes arthritis related to inflammatory bowel disease, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis (the prototypic and best studied subtype), and others, but the pathologies with major clinical phenotypes are axial spondyloarthritis (SpA) (radiographic SpA called ankylosing spondylitis, and nonradiographic SpA)<sup>2</sup> and psoriatic arthritis (PsA)<sup>1</sup>. Despite relevant evidence supporting short-term TNFi efficacy and safety from randomized controlled trials<sup>3,5</sup>, data on their long-term effects are limited.

Persistence with treatment is important for effective disease management, especially in chronic diseases that can become more severe over time, such as autoimmune and inflammatory conditions. Treatment persistence is defined as the time period from initiation to discontinuation of therapy, and is measured by continuation rate, retention rate, and drug survival. Medication persistence refers to the act of continuing the treatment for the prescribed duration<sup>6</sup>. Drug retention has been found to be a reliable indicator of overall treatment effectiveness in observational studies, given that it is mainly determined by both drug efficacy and safety profiles<sup>7,12</sup>.

We performed a retrospective study to calculate the persistence of biological agents in daily clinical practice in our hospital. The aims of this study were to determine, over a period of eight years, the retention rate of first-line and second-line, of treatment with biological agents in patients with RA, SpA and PsA. The secondary objectives were to compare the retention rates of the various drugs for each pathology and to analyze the causes and rates of discontinuation of these treatments.

## Methods

A retrospective observational study was performed in a hospital in Madrid. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of La Paz University Hospital. The study included patients affected by RA, SpA, and PsA who started treatment with biological agents between January 2009 and December 2012. Biological therapies were dispensed at the Pharmacy Department in the hospital. Patients were followed until December 2016 and we determined the eight-year retention rate of the first-line and second-line biological drugs. However, due to the small number of patients taking second-line drugs for PsA, the retention rate for these drugs was not calculated. Drug survival was calculated in months (1 month = 30 days). Drug survival sub-analyses were conducted by stratifying the study population according to the diagnosis (RA, SpA, and PsA). We analyzed the type of prescribed biological drugs for three pathologies and the retention rate for each drug as well as for all drugs together.

Data were recorded in our software program (FarmaTools 2.5 Dominion) for drugs prescribed and dispensed to outpatients. Demographic and clinical data were obtained from the La Paz Database for Biological Therapies for Rheumatology, which was created by the Rheumatology Unit of the hospital.

In addition, we calculated the number and rates of patients who discontinued their first treatment, and the reasons for treatment discontinuation were analyzed.

Discontinuations were considered to have occurred when no consecutive reintroduction of treatment was reported or on the date when treatment was switched to another biological agent. Observations were recorded at the last registered visit to the pharmacy service, where biological agents were dispensed for the final time. The reasons for discontinuation were as

(22,1 meses) en artritis reumatoide. Golimumab fue el más persistente en espondiloartritis y artritis psoriásica (sin alcanzar la mediana).

**Conclusiones:** Tocilizumab y etanercept fueron los medicamentos más persistentes en artritis reumatoide, y golimumab en espondiloartritis y artritis psoriásica en primera y segunda línea de tratamiento.

signed to five categories: primary inefficacy (lack of response), secondary inefficacy (loss of response or failure), adverse events, remission, and other (including loss to follow-up, final treatment for other pathologies, and final treatment for other causes).

## Statistical analysis

The clinical results are expressed as mean and standard deviation. All test were performed using IBM SPSS version 19. Differences in patients' characteristics were examined using the chi-squared test for categorical variables and t-test for continuous variables. For statistical significance, p-values <0.05 were considered significant. Persistence was expressed in months, and it was exported to an Excel table for statistical analysis using SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The retention rate was estimated using the Kaplan-Meier method. The median time (in months) of retention and the cumulative (patients-year) treatment exposure were calculated. These analyses were done on all biological drugs together and on each drug individually. The resulting curves were compared with the log-rank test.

## Results

Our study included 132 patients with RA, 87 patients with SpA (58.6% with ankylosing spondylitis), and 33 patients with PsA who started their first biological agent between 2009 and 2012. The percentages of patients at the end of the study in December 2016 were 43.1%, 64.3%, and 72.7% in the RA, SpA, and PsA groups, respectively. Patients who discontinued the treatment were 75, 31, and 9 patients in RA, SpA, and PsA groups, respectively. There were no losses due to death or transfer to another hospital. The demographic and clinical characteristics as DAS28 (Disease Activity Score for Rheumatoid Arthritis), SDAI (Simple Disease Activity Index), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), CRP (C-reactive protein) and ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) of the patients at beginning and at the end of the study are shown in Table 1. At baseline, the patients' disease activity parameters were considered to be active, and at the end of study, these parameters were lower (p<0.05).

Patients received Ada, Eta, Ifx, and Goli as biological drug therapy in the SpA and PsA groups, and moreover Certo, Ritu, Abat, and Toci for those in the RA group. Patients started with Ada, Ifx, and Goli more frequently in SpA (35.6%, 34.4%, and 16.1%, respectively), with Eta, Ada, and Goli in PsA (36.3%, 27.3%, and 21.5%, respectively) and with Eta, Ada, and Toci in RA group (31.8%, 12.1%, and 11.3%, respectively).

## All-drug survival

In this study, the median retention duration of biological agents for the first-line drugs, until the first switch (in months), was longer for PsA (>70 months), and SpA (63.06 months, 95% CI 42.2-83.8) than for RA (30.9 months, 95% CI 13.1-48.3). Survival functions in months for RA, SpA, and PsA in first- and second-line drugs (p=0.002) are shown in figure 1.

Survival rates for first-line drugs at the fifth and eighth years were 35.8%, and 22.7% for RA, respectively; 51.0%, and 37.3% for SpA, respectively; and 61.9%, and 56.3% for PsA, respectively (Figure 2).

## Individual drug survival

### 1. Rheumatoid arthritis:

- First-line biological agents:

Significant differences emerged in the survival distribution for each drug (p=0.003). The median retention duration of Toci was 58.3 months (95% CI 32.4-84.2), followed by Eta at 44.0 months (95% CI 11.8-76.1, p=0.79). Eta had more retention than other TNFi drugs:

34.9 months for Certo (p=0.98), 16.6 for Ada (p=0.021), and 7.7 for lfx (p=0.002). A pairwise comparison analysis of Toci versus other biological drugs revealed a statistically significant median retention with respect to Ada and Ritu (p=0.015, and p=0.009, respectively).

- Second-line biological agents:  
No differences were found for second-line treatment in survival drugs (p=0.096).

Toci was the most persistent biological drug, with a median of 22.1 months (95% CI 10.1-33.9), followed by Abat and Ada with 11.0 (95% CI 0.0-25.4), and 8.0 (95% CI 5.8-10.4), respectively.

2. Spondyloarthropathies:

- First-line biological agents:  
In SpA, the three-year drug survival rate in our study was (64.4%) and the eight-year drug survival rate was (37.3%). No significant differences emerged in the survival distribution for all of the drugs for SpA (p=0.586). Goli and Eta had greater retention than the other TNFi drugs, but they did not reach the median. The median retention duration for Ada was 63.0 months (95% CI 34.3-91.7), and for lfx it was 50.1 months (95% CI 23.8-76.4).

- Second-line biological agents:  
Goli, as it happened in the first-line, was the most persistent biological drug. It did not reach the median reaching a drug survival rate of 71.1% at the third year.

The median retention of lfx was 19.7 months, followed by Ada and Eta with 10.1 (95% CI 0.39-19.8) and 5.7 (95% CI 0.0-17.7), respectively. No significant differences were found (p=0.129). Our study showed a survival rate of lfx (50%) and Ada (33.3%) at the second year, and Eta (16.7%) at the first year.

3. Psoriatic arthritis:

- First-line biological agents:  
The retention duration of the first, second (median), and third percentile until the first switch to other drugs, all together, was 78.1, 59.4, and 42.3 months, respectively.

Goli, lfx, and Eta did not reach the median, and they had greater retention than Ada (median 59.4 months [95% CI 11.2-77.6]). The three-year survival rate for all-drugs was 69.7%, and the eight-year survival rate was 56.3%.

The cumulative proportional drug survival at 7 years was 85.7%, 60.0%, 52.5%, and 44.4% for Goli, lfx, Eta, and Ada, respectively.

**Table 1.** Demographic and clinical parameters of the patient at baseline and at the end of study

Rheumatoid arthritis	At base line	End of study	p*
Patients (n) (%)	132 (100%)	57 (43.18%)	
Ages (years)	51.67 (15.66)		
Gender (women)	100 (75.7%)	49 (86%)	p<0.05**
DAS 28	4.78 (1.31)	3.39 (1.28)	p<0.001
SDAI	26.97 (13.51)	11.58 (10.39)	p<0.001
CRP	8.02 SD 9.55	5.05 SD 6.10	p<0.01
ESR	23 SD15	18.83 SD13.77	p<0.05
Spondiloarthritis	At base line	End of study	p*
Patients (n) (%)	87 (100%)	56 (64.36%)	
Ages (years)	40.95 (11.66)		
Gender (men)	54 (62.06%)	36 (64.2%)	p=0.34**
HLA B-27 (+)	58.6%		
DAS 28	3.29 (1.15)	2.48 (1.02)	p<0.001
BASDAI	6.30 (1.77)	3.62 (2.35)	p<0.001
ASDAS	3.58 (0.89)	2.11 (0.98)	p<0.001
CPR	12.92 (19.72)	5.63 (9.34)	p<0.01
ESR	18 (16)	12 (10)	p<0.01
Psoriatic arthritis	At base line	End of study	p*
Patients (n) (%)	33 (100%)	24 (72.72%)	
Ages (years)	48.82 (11.20)		
Gender (men)	22 (66.6%)	17 (70.8%)	p=0.036**
DAS 28	4.63 (1.15)	2.55 (0.86)	p<0.001
BASDAI	25.99 (9.67)	7.05 (5.06)	p<0.001
SDAI	5.31 (2.38)	3.26 (1.79)	p<0.01
CRP	15.38 (19.20)	4.70 (8.33)	p<0.01
ESR	30 (23)	14 (9)	p<0.01

Data are expressed as mean (SD) for continuous variables and frequencies (percentage) for categorical variables.

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; CPR: C-reactive protein; DAS 28: Disease activity Score for Rheumatoid Arthritis; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; HLA B-27: Human leukocyte antigen B27; SDAI: Simple Disease Activity Index.

Statistical signification P<0.05; \*T test; \*\*Chi-square test.

Inactive disease: ASDAS<1.3, DAS28<2.6, SDAI≤3.3, and BASDAI≤2.

Moderate disease: ASDAS>1.3 and <2.1, DAS28≥3.2 and ≤5.1.

Low activity: DAS28≥2.6 and <3.2, SDAI>3.3 and <11

Clinical control: BASDAI<4 and Δ ASDAS≥1.1

(*Reumatol Clin.* 2015;11:279-94; *Reumatol Clin.* 2011;7:113-23)

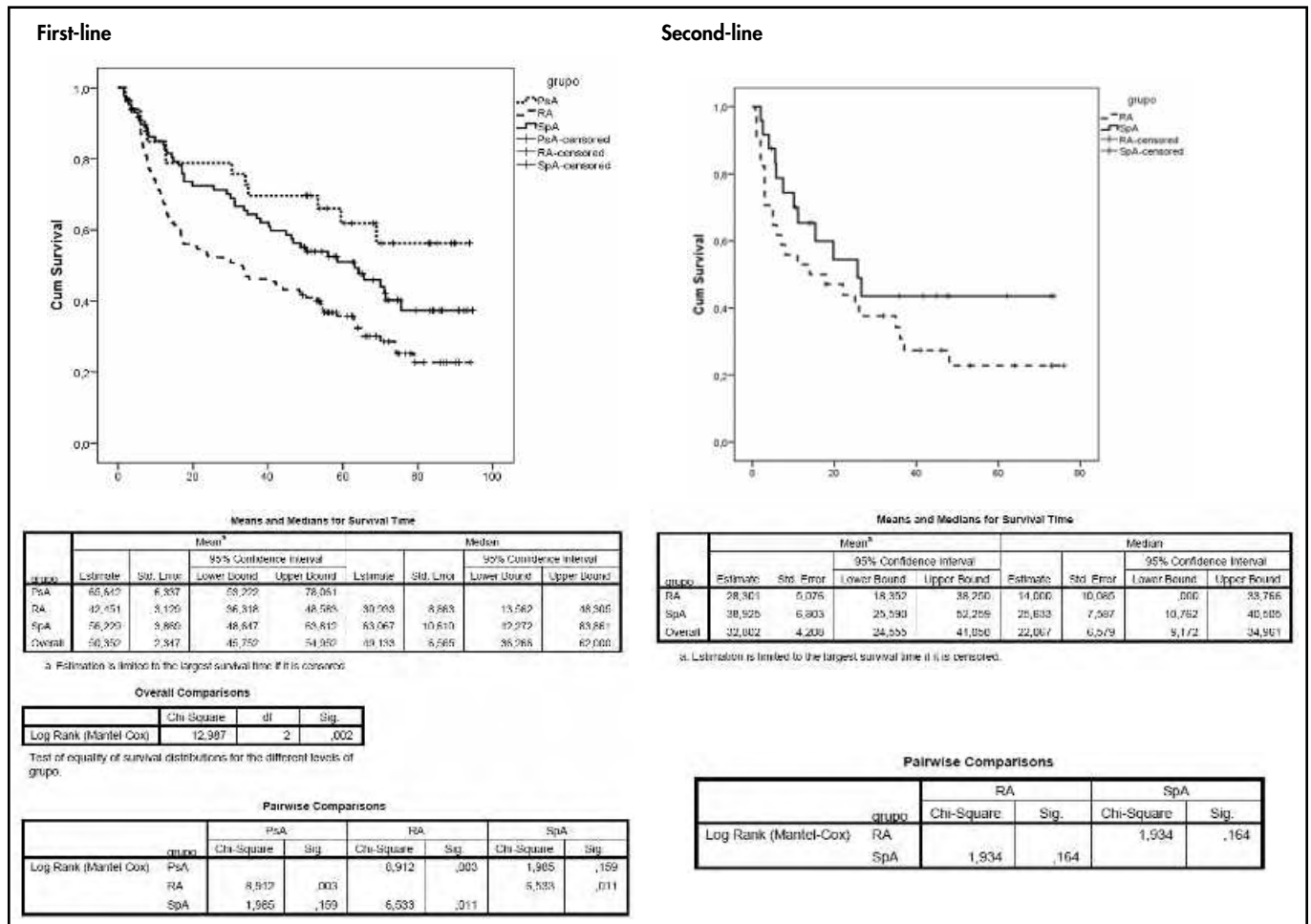


Figure 1. Survival functions in months for rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis. PsA: psoriatic arthritis; RA: rheumatoid arthritis; SpA: spondyloarthritis.

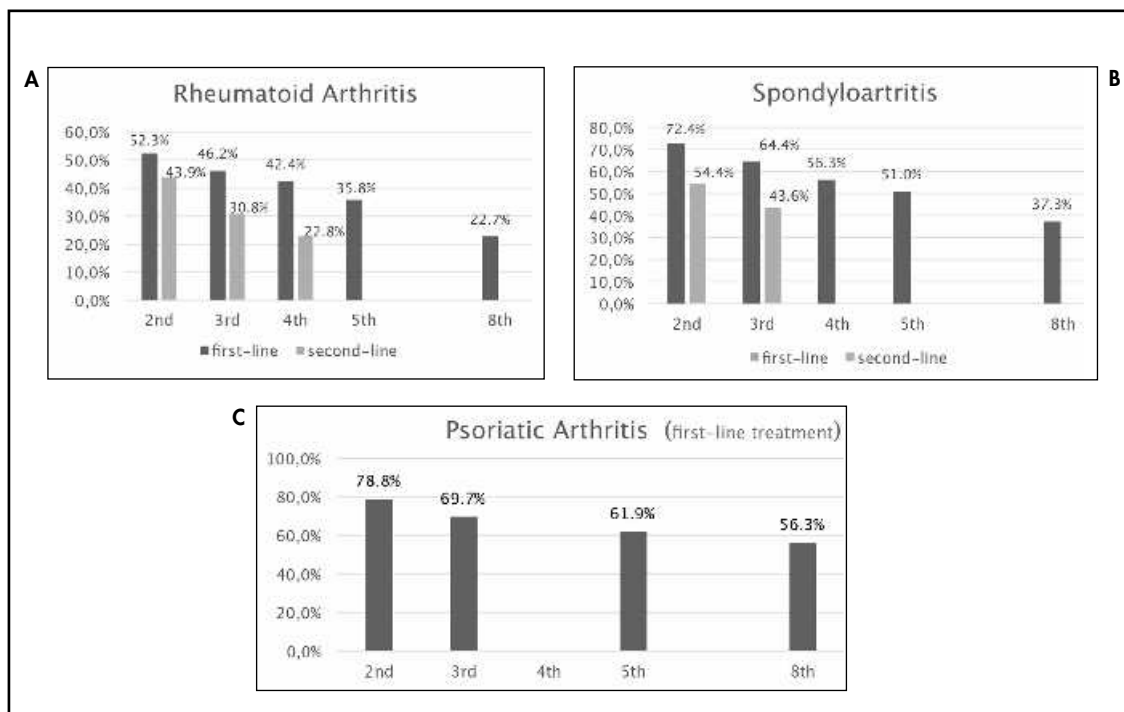


Figure 2. Survival rates of patient in various pathologies per years.

**Table 2.** Causes and percentages of discontinuations

	RA	SpA	PsA
<b>TOTAL PATIENTS FOLLOW-UP</b>	<b>132</b>	<b>87</b>	<b>33</b>
<b>Lost to follow-up</b>	5 (3.78%)	5 (5.74%)	0
<b>Inefficacy primary</b>	8 (6.01%)	3 (3.44%)	0
<b>Inefficacy secondary</b>	10 (7.57%)	4 (4.59%)	2 (6.0%)
<b>Adverse events</b>	11 (8.33%)	4 (4.59%)	2 (6.0%)
<i>Interstitial lung disease</i>	1	2	-
<i>Cutaneous lesions</i>	1	-	-
<i>Infections</i>	2	1	2
<i>No data</i>	7	-	-
<i>Paresthesias</i>	-	1	-
<b>Remission</b>	10 (7.57%)	5 (5.74%)	4 (12.12%)
<b>Other pathologies</b>	5 (3.78%)	0	1 (3.03%)
<i>Neoplasias</i>	2	-	1
<i>Heart pathology</i>	1	-	-
<i>No data</i>	2	-	-
<b>Others causes</b>	9 (6.81%)	3 (3.44%)	0
<i>Surgery</i>	1	-	-
<i>Traslate other hospital</i>	1	-	-
<i>No data</i>	7	3	-
<b>DISCONTINUATION TREATMENTS</b>	<b>58 (43.93%)</b>	<b>24 (27.58%)</b>	<b>9 (27.27%)</b>

RA: rheumatoid arthritis; SpA: spondyloarthritis; PsA: psoriatic arthritis.

## Reasons for discontinuation

A total of 58/132 (43.9%), 24/87 (27.58%), and 9/33 (27.3%) patients stopped the first-line biological therapy in RA, SpA, and PsA, respectively. There were no losses due to death or transfer to another hospital. Discontinuation was due to primary inefficacy in 13.79% and 12.5% of patients with RA and SpA, respectively. Discontinuation was due to secondary inefficacy in 17.2%, 16.6%, and 8.3% for patients with RA, SpA, and PsA, respectively, and due to adverse events in 18.96%, 16.6%, and 8.3% in patients with RA, SpA, and PsA, respectively. Other causes and percentages of discontinuations are reported in Table 2.

## Discussion

In this study, the median retention duration of biological agents for first-line treatment, until the first switch (in months), was longer for PsA (>70) and SpA (63.06) than for RA (30.9), respectively. The survival rate in the fifth and eighth years were 35.8% and 22.7% for RA, respectively; 47.7% and 37.3%, for SpA, respectively; and 61.9% and 56.3% PsA, respectively. There were greater differences between the results obtained for the two first pathologies with respect to RA.

Our results on drug survival of TNFi treatments in SpA compared with RA were similar to those published by other authors<sup>13</sup>. In our study, we found differences in the discontinuation rate of biological agents when comparing first- versus second-line therapy with biological agents. The duration of TNFi treatment as second-line therapy was shorter than in the first-line (30.9 versus 14.0 months in RA and 63.07 versus 25.6 months in SpA). In line with these results, other studies<sup>13-15</sup> also suggest that a second TNFi (involving only TNFi, such as Ada, Eta, and lfx, but no other biological drugs) are effective, but generally for less time.

In our study, the duration of efficacy of TNFis in RA was 30.9 months in first-line. Similarly, Frazier *et al.* publish that in RA the median retention duration of TNFi are 36 months<sup>15</sup>. We observed a longer median retention duration for Toci and Eta (58.3 and 44.0 months, respectively) compared with other biological agents.

Recent studies report a lower discontinuation rate for Eta, mainly because it was better tolerated than Ada and lfx<sup>16</sup>. We observed a similar retention duration for Eta when comparing our results with the Frazier *et al.*

report (44 months versus 45 months). However, drug survival times for Ada and lfx in our study were much shorter (16.6 and 7.7 months versus 31 and 23 months, respectively).

It should be noted that all studies only compare these three TNFi drugs. To our knowledge, no other comparisons of all biologicals available for rheumatic diseases such as those in our study have been published<sup>15-19</sup>.

For second-line drugs, our study showed that Toci (median retention 22.1 months) was the most persistent, followed by Abat, Ada, and other TNFi treatments. Some observational studies compare the efficacy and retention of rituximab, Abat, and Certo as a second TNFi; however, they do not exceed one year of follow-up<sup>20-22</sup>. A systematic review conclude that switching to Abat, Ritu, and Toci are more effective than cycling TNFi in patients with an inadequate response to TNFis<sup>23</sup>.

In SpA, the three-year survival rate in our study (64.4%) was consistent with data reported in the Italian cohort MonitorNet (69%)<sup>24</sup>, and was lower than data reported by the Spanish Society of Rheumatology (76%)<sup>25</sup> or reported by Favalli *et al.* (72%)<sup>7</sup>.

The eight-year survival rate for SpA in our study (37.3%) was lower than that of Favalli's study (57.2%). This difference is probably due to the smaller number of patients in our study (88 patients) compared with theirs (316 patients).

If we analyze the order in the first-line drug survival after 5 years, Goli and Eta (64.3% and 58.3%, respectively) were more persistent than Ada and lfx (51.6% and 42.7%, respectively). The persistence concurs with data reported by Favalli *et al.*, who find an estimated proportion of patients maintaining Eta, Ada, and lfx of 79.9%, 76.2%, and 64%, respectively, after 5 years. However Goli is not included in their study period, as only 3 TNFis were available in Italy<sup>7</sup>. The survival order in Favalli's study changed after eight years (76.2%, 69.2%, and 50.7% for Ada, Eta, and lfx, respectively). Our results were different for Goli, Eta, lfx, and Ada (64.3%, 58.3%, 34.1%, and 29.5%, respectively). Favalli *et al.* explain their results for Ada persistence by considering the frequent coexistence in SpA of extra-articular manifestations such as uveitis and inflammatory bowel disease, in which TNFis have been proven to be more effective than Eta, thus affecting drug survival<sup>7</sup>.

For second-line drugs for SpA, our study showed that Goli at the third year was again the most persistent (71.1%), followed by lfx (50%), and

Ada (33.3%) at the second year, and Eta (16.7%) at the first year. To our knowledge, no other studies have been published in which the rate survival in the second-line drugs for SpA has been calculated, such as those of our study. Favalli *et al.* have been published a study in which second-line Goli shows an overall better 2-year drug survival compared with Ada and Eta<sup>26</sup>.

For first-line drugs for PsA, the three-year survival rate in our study (69.7%) was lower than that reported by the Spanish Society of Rheumatology (73%)<sup>25</sup> and higher than that reported by the Italian cohort MonitorNet<sup>24</sup> and Favalli<sup>7</sup> (both 64%) and the British Society of Rheumatology Biologic Register (59%)<sup>27</sup>.

The eight-year survival rate in our study (56.3%) was longer than Favalli's study (51.9%), although our results might have less consistency because we started with a very small sample (33 patients) compared with that of Favalli (298 patients).

In our study, the cumulative drug survival proportion of patients at eight years was 85.7%, 60.0%, 52.5%, and 44.4% for Goli, lfx, Eta, and Ada, respectively. These results do not concur with data reported by Favalli *et al.* in which the drug survival rate after eight years is 65.8%, 51.8%, and 44.9% for Eta, Ada, and lfx, respectively. lfx survival in patients with PsA in our study was longer and Ada shorter. Goli was the drug with the longest survival in both PsA and SpA in our study.

The causes of discontinuation were mostly adverse events (mainly infections) followed by secondary inefficacy and primary inefficacy, in concordance with a previous study performed in our hospital that enroll 531 patients with rheumatic diseases (53.1% with RA and 46.9% with SpA and PsA), which shows that immunogenicity and infections are the most frequent causes of discontinuation<sup>28</sup>. However, the total percentage of discontinuations (11.7%) is lower than in our study, because the population of our study was smaller, probably.

Favalli *et al.* report a discontinuation higher than our study (42.08% and 44.63% for SpA and PsA, respectively)<sup>7</sup>. Discontinuations due to secondary inefficacy are higher in Favalli's study (32.33% in SpA and 40.60% in PsA). Adverse events (3.00% in SpA and 9.02% in PsA) are lower and similar, respectively. Primary inefficacy is lower in SpA (5.26%) and higher in PsA (9.77%).

## Limitations

This study has some limitations, such as the fact that there are no data on the time from diagnosis to the first biological treatment, nor data on the presence or absence of concomitant synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. Concomitant methotrexate improves drug survival in patients with PsA<sup>29</sup> and undifferentiated spondyloarthritis<sup>30</sup> and significantly increases the survival of both Ada and Eta in RA<sup>19</sup>. Another limitation is the small number of patients, especially in PsA, which could affect the consistency of the results. Another limitation is that in the calculated persistence, we have assumed that patients were adherent to the treatment after withdrawing their medication dispensed in the pharmacy service, because this withdrawal does not imply that all patients administer it.

## Bibliography

- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-37.
- Rudwaleit M, Heijde D van der, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, *et al.* Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400-11.
- Maxwell IJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, *et al.* TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD005468.
- Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor A, FitzGerald O, Winthrop K, *et al.* A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319-26.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11:44-7.
- Favalli EG, Selmi C, Becciolini A, Biggioggero M, Ariani A, Santilli D, *et al.* Eight-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis: A Multicenter Retrospective Analysis. *Arthritis Care Res*. 2017;69:867-74.
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer IK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, *et al.* Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:124-31.
- Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glinborg B, Jacobsson LTH, Kristensen LE, *et al.* Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:105-11.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1884-94.
- Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, *et al.* Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:616-23.

The main contribution of our study is the long study period and the inclusion of all possible biological drugs for the treatment of these rheumatic pathologies. These results add to the results previously published, in which only the short-term or related persistence of the anti-TNF drugs Eta, Ada, and lfx were studied.

In conclusion, although this study has some limitations, we report that Toci and Eta for RA, and Goli for SpA, and PsA are associated with high long-term persistence and a good profile of safety as first-line treatment. When second-line treatment was prescribed, Toci for RA, and Goli for SpA, and PsA also had a better retention rate than other biological agents. Discontinuation of these drugs in RA was higher than in SpA and PsA (both similar), and the most frequent reason was adverse events in RA and remission in SpA and PsA.

## Acknowledgments

We would like to thank the staff in the Departments of Pharmacy and Rheumatology. In particular we would also like to thank Rosario Madero and Francisco Gayá from the Department of Biostatistics.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to the scientific literature

Our study on the persistence of medications for rheumatic conditions contributes with two important aspects to scientific literature: firstly, it is a persistence study, and therefore with health outcomes of biologics at long term, specifically with an eight-year follow-up, both for rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis, radiological (ankylosing spondylitis) and non-radiological, as well as for psoriatic arthritis. The clinical parameters of each condition are inherent to these health outcomes, directly associated with the clinical situation of the patient, as well as drug safety and its good tolerability by patients. Secondly, all medications indicated for these three conditions are included, up to and including the year 2016, unlike most published studies which only include persistence studies for anti-TNF drugs.

Awareness of these data could be useful in our setting, as they can help to make decisions at the time of prescribing biologics at first line based on their persistence over time: considering that all biologic medications for these conditions are equally effective, prescribing those with higher persistence would therefore mean prescribing the more efficient options at long term.

12. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E, *et al.* Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60:3180-9.
13. Heijde D van der, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Bosch FV den, Sepriano A, *et al.* 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91.
14. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes VW, *et al.* Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NORDMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:157-63.
15. Frazier-Mironer A, Dougados M, Mariette X, Cantagrel A, Deschamps V, Flipo RM, *et al.* Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line bioterapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Jt Bone Spine.* 2014;81:352-9.
16. Degli Esposti L, Favalli EG, Sangiorgi D, Di Turi R, Farina G, Gambera M, *et al.* Persistence, switch rates, drug consumption and costs of biological treatment of rheumatoid arthritis: an observational study in Italy. *Clin Outcomes Res.* 2016;9:9-17.
17. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, *et al.* Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:22-32.
18. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, *et al.* The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1229-34.
19. Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, Becciolini A, Penatti AE, Marchesoni A, *et al.* Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registry. *Arthritis Care Res.* 2016;68:432-9.
20. Gómez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmartí R, Romero AB, *et al.* Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1861-4.
21. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, *et al.* Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1247-54.
22. Leffers HC, Ostergaard M, Glinborg B, Krogh NS, Foged H, Tarp U, *et al.* Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1216-22.
23. Kim HL, Lee MY, Park SY, Park SK, Byun JH, Kwon S, *et al.* Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF- $\alpha$  inhibitor using a Bayesian approach. *Arch Pharm Res.* 2014;37:662-70.
24. Scirè CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Frediani B, Di Franco M, Tincani A, *et al.* Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:857-63.
25. Carmona L, Gómez-Reino JJ. BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondyloarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R72.
26. Favalli EG, Sinigaglia L, Becciolini A, Grosso V, Gorla R, Bazzani C, *et al.* Two-year persistence of golimumab as second-line biologic agent in rheumatoid arthritis as compared to other subcutaneous tumor necrosis factor inhibitors: real-life data from the LORHEN registry. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:422-30.
27. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DPM, *et al.* Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R52.
28. Varela H, Villamañán E, Plasencia C, Romero JA, Ruano M, Balsa A, *et al.* Safety of antitumour necrosis factor treatments in chronic rheumatic diseases: therapy discontinuations related to side effects. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:306-9.
29. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rodevand E, *et al.* Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NORDMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1840-4.
30. Lie E, Kristensen IE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandström T, Askling J, Jacobsson IT, *et al.* The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:970-8.





## ORIGINALS

English

## Concordance between pharmacotherapeutic complexity calculated and perceived by HIV+ patients with antiretroviral treatment

### Concordancia entre la complejidad farmacoterapéutica calculada y la percibida por los pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral

Mercedes Manzano-García<sup>1</sup>, Reyes Serrano-Giménez<sup>1</sup>,  
María de las Aguas Robustillo-Cortés<sup>2</sup>, Ramón Morillo-Verdugo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Valme Hospital, Seville. Spain. <sup>2</sup>Pharmacy Department, Riotinto General Hospital, Huelva. Spain.

#### Author of correspondence

Mercedes Manzano-García  
Pharmacy Department, Valme Hospital  
Avda. Bellavista s/n, 41014, Seville, Spain.

Email:  
mercedesmanzanogarcia@gmail.com

Received 11 July 2018;  
Accepted 16 November 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11121

#### How to cite this paper | Cómo citar este trabajo

Manzano-García M, Serrano-Giménez R, Robustillo-Cortés MA, Morillo-Verdugo R. Concordance between pharmacotherapeutic complexity calculated and perceived by HIV+ patients with antiretroviral treatment. Farm Hosp. 2019;43(1):31-5.

#### Abstract

**Objective:** To determine the difference between the pharmacotherapeutic complexity index by Medication Regimen Complexity Index and it's perceived by patients through a visual analogue scale in patients HIV+ with antiretroviral treatment.

**Method:** Prospective, observational study of patients HIV+ > 18 years of age with stable antiretroviral treatment in the last three months, followed up by external consultations of pharmaceutical care between October 17 and February 18.

The main variable of the study was the concordance between the median of the score obtained in the pharmacotherapeutic complexity perceived by the patients using the visual analog scale whose range of values oscillates between 0-10, categorized in low complexity (0-1) and high complexity (2-10), and the median of the score obtained for the theoretical pharmacotherapeutic complexity using the Medication Regimen Complexity Index tool whose ranges of values oscillate between 1 and infinity, categorized in low complexity (0-11) and high complexity > 11. The overall complexity was calculated: antiretroviral treatment and concomitant treatment.

**Results:** We included 236 patients in the study. There was a discrete concordance between the pharmacotherapeutic complexity perceived by the patients and that calculated according to the Medication Regimen Complexity Index tool (Cohen's Kappa index 0.203). The median of the Medica-

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar la diferencia entre el índice de complejidad farmacoterapéutica calculado mediante la herramienta Medication Regimen Complexity Index y el percibido por los pacientes a través de la escala visual analógica en pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral.

**Método:** Estudio prospectivo, observacional de pacientes VIH+ > 18 años con tratamiento antirretroviral estable desde los últimos tres meses, en seguimiento por las consultas de atención farmacéutica entre octubre de 2017 y febrero de 2018.

La variable principal fue la concordancia entre la mediana obtenida de la complejidad farmacoterapéutica percibida por los pacientes mediante la escala visual analógica, cuyos valores oscilan entre 0-10, permitiendo categorizar la complejidad en baja (0-1) y alta complejidad (2-10), y la mediana del cálculo del índice de complejidad farmacoterapéutica medido mediante la herramienta Medication Regimen Complexity Index, cuyos rangos oscilan entre 1 e infinito, categorizada en complejidad baja (0-11) y complejidad alta (mayor de 11). La complejidad farmacoterapéutica fue calculada teniendo en cuenta el tratamiento global del paciente: tratamiento antirretroviral y tratamiento concomitante.

**Resultados:** Se incluyeron 236 pacientes en el estudio. Hubo una discreta concordancia entre la complejidad farmacoterapéutica percibida por el paciente y la calculada mediante la herramienta Medication Regimen Complexity Index (índice de Kappa de Cohen 0,203). La mediana del

#### KEYWORDS

Antiretroviral therapy; HIV patient; Pharmaceutical care;  
Visual analogue scale.

#### PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Escala visual analógica; Paciente VIH+;  
Tratamiento antirretroviral.



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

tion Regimen Complexity Index of the total medication was 6 (interquartile range: 4-10) versus the median of the Complexity Index measured by visual analog scale of 2 (interquartile range: 0-4).

**Conclusions:** Patients perceive a pharmacotherapeutic complexity lower than that calculated. Therefore, we must include the two scales in pharmaceutical care for a better understanding of the patient's perception.

## Introduction

At the present time, HIV infection is considered a chronic disease due to the extraordinary decrease in mortality produced after the introduction of highly active antiretroviral therapy (ART) and the subsequent appearance of innovative and more potent drugs with better dosage regimens. The increasing in the survival rate has led to a parallel aging of the HIV+ population<sup>1</sup>.

Additionally, as in the general population, the increasing in age leads to the appearance of concomitant diseases, of which those related to cardiovascular risk<sup>2</sup>. Analysis of populations such as cohort D:A:D<sup>3</sup> indicate prevalence in the HIV+ setting of approximately 33% of patients with hypertriglyceridemia, 22% hypercholesterolemia, 8% arterial hypertension and 3% diabetes mellitus, among other comorbidities.

Logically, the appearance of concomitant diseases leads to an increasing in the use of medications. Marzolini *et al.* show that that from the age of 50 onwards patients receive an increasing amount of concomitant treatments<sup>4</sup>. The increasing in concomitant medication could even affect the adherence to antiretroviral treatment, a key aspect in the control of the pathology<sup>5,6</sup>.

Thus, polytherapy in people who live with HIV (PLWH) is becoming more frequent<sup>7</sup>. It is worth to mention that there is a study which analyses data from a Canadian cohort (1990 to 2010), the results shows that the total number of daily drugs decreased over time due to the simplification in antiretroviral therapy regimens. However, in 2010, 22% of patients took  $\geq 10$  drugs, 51% of them were antiretroviral drugs. In this same study, patients  $> 45$  years of age took a daily average of 3 pills more than younger patients. On the other hand, the Swiss cohort notes that in PLWH  $> 65$  years, 14% took  $\geq 4$  drugs every day not related to HIV. Because it is sometimes possible that not all medications are recorded, it is possible that the prevalence of polytherapy is underestimated. This can be contributed by self-medication, a frequent process among PLWH.

Although no polytherapy cut-off point is optimal for predicting adverse events, the latest accepted definition includes  $\geq 6$  drugs<sup>8</sup> which seems reasonable to identify patients at risk and who need a medication review. In recent years, the concept of "excessive polytherapy" has been introduced, this concept refers to the use of  $\geq 10$  drugs. In this context, the next therapeutic change will be the control of polytherapy in these patients.

Although the need for multiple treatments may be due to the need to address the different comorbidities, polytherapy is associated with a potential risk of drug interactions and adverse events, a lack of adherence to treatment, an increased risk of hospitalizations and death. Many of these adverse events could be potentially preventable<sup>9,10</sup>.

Traditionally, the focus on the measurement of polytherapy has been quantitative, based on the number of prescribed drugs. However, in recent years a much more qualitative analysis is being carried out, since the same number of drugs may differ, among others, in the administration guidelines, pharmaceutical forms, preparation, administration, etc. The University of Denver has developed the Medication Regimen Complexity Index (MRCI). There are an increased number of published papers, both in the field of HIV and other chronic diseases in which the usefulness of MRCI is determined by the follow-up of patients and their relation to different health outcomes<sup>11-13</sup>. Additionally, the MRCI value for ART continues to decrease gradually, although this is not the case for the concomitantly prescribed medication (CPM)<sup>14</sup>.

As in other chronic pathologies, the values, preferences, beliefs and attitudes in relation to pharmacotherapy can condition the taking of medications by patients and, consequently, the adherence and therapeutic success of them<sup>15</sup>. Therefore, it is necessary to know this aspect in order to optimize the usual follow-up of this type of patients and maximize the benefits of the assistance and prescribed pharmacotherapy. It is essential to know the perceptions about the pharmacotherapy that patients have.

The management of PLWH, especially elderly ones, about its pharmacotherapy complexity is of growing concern, as shown by the increasing

índice Medication Regimen Complexity global fue de 6 (rango intercuartil: 4-10) frente a la mediana del índice de complejidad farmacoterapéutica percibida por los pacientes 2 (rango intercuartil: 0-4).

**Conclusiones:** Los pacientes perciben una complejidad farmacoterapéutica menor que la calculada. Por lo tanto, debemos incluir las dos escalas farmacoterapéuticas para conseguir un mejor entendimiento de la percepción de los pacientes.

number of articles addressing this problem in recent years. However, we need to deepen our understanding of the new concepts and to confirm the results based on them, given that the definitions used, particularly those of polytherapy and medication regimen complexity.

Currently, there is no study, including a patients-centered perspective that has evaluated the difference between the pharmacotherapeutic complexity perceived by patients and the one calculated through the MRCI.

Thus, the aim of our study is to determine the difference between the pharmacotherapeutic complexity index by MRCI and it's perceived by patients (PPC) through a visual analogue scale (VAS) in PLWH with ART. The secondary aim is to analyze the relationship between clinical and pharmacotherapeutic variables and the pharmacotherapeutic complexity index by MRCI and by VAS.

## Methods

Prospective, single-center and observational study conducted from the 1st of October of 2017 until the 31st of January of 2018. Patients were eligible for inclusion if they were PLWH, were over 18 years of age on ART drugs for at least 6 months. They were followed up by the pharmaceutical care consultation of viral diseases hospital pharmacy service. Patients who participated in clinical trials, not signed consent form or missed pharmaceutical follow-up program for any reason were excluded.

Data collected from the electronic medical record included: demographic data (sex and age); clinical endpoints: plasma viral load (copies/ml); considered detectable if it was greater than 20 copies/ml and CD4+ T-cell count (cells/microlitre) and number of comorbidities.

Regarding pharmacotherapeutic endpoints: HCV and/or HBV infections; type of ART therapy (classified as [a] two nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NRTI] plus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NNRTI], [b] two NRTI plus a protease inhibitor [PI], [c] two NRTIs plus an integrase strand transfer inhibitor [INSTI] and [d] others<sup>16</sup>); number of concomitant medications (only was considered if it was prescribed with a minimum duration of 60 days); polymedicated (defined as a treatment with five or more drugs, including ART<sup>17</sup>); adherence to ART and concomitant treatment and complexity index by MRCI<sup>18</sup> and a VAS<sup>19</sup>.

Adherence to ART was measured with the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)<sup>20</sup> and hospital dispensing records<sup>21</sup>. Adherence to concomitant medication was measured with the Morisky-Green questionnaire (MMAS)<sup>22</sup> and electronic pharmacy dispensing records. For both types of treatment, the multi-interval adherence index will be used for the last 6 months of treatment.

Patients will be considered adherent if adherence through dispensing records is  $> 95\%$  and is considered adherent through the SMAQ questionnaire and the MMAS score.

We obtained the number of comorbidities and comedications for other chronic diseases (non-HIV drugs) from review of the medical history and electronic health prescriptions program of Andalusia Public Health System. The remaining variables were obtained by consulting analytics, microbiology reports, and from review of the medical history of each patient.

Based on the complexity index, the MRCI was calculated using a web tool of Colorado University available in <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/MRCITool.aspx><sup>18</sup> based on an adaptation of the score created by Martin *et al.*<sup>23</sup> This validated tool includes 65 items grouped into three subgroups: dose forms, dosing frequencies, and additional instructions relevant to drug administration. Calculated value was performed through. Based on a previous study<sup>24</sup> patients were classified, by consensus definition, in low MRCI or high MRCI, according to the median of the MRCI ART, MRCI total, MRCI concomitant medication. This score has previously been validated<sup>23,24</sup> and is applicable to children and adults with HIV.

To evaluate the perceived complexity, patients on ART who came to pharmacy departments for a drug refill were asked to assign a mark on a VAS ranging from 0 (minimum) to 10 (maximum) according to their perceived complexity of their ART and concomitant treatment. The PPC value was categorized as low or high following the median of the VAS.

The ART drugs were obtained from a pharmacy-dispensing outpatients program (Dominion-Farmatools®). The rest of the treatment was collected from an electronic health prescriptions program of Andalusia Public Health System. The remaining end-points were obtained from analytics, microbiology reports, and from the review of the medical chart of each patient.

### Statistical analysis

For this study, we carried out a descriptive analysis. Quantitative variables were summarized with medians and interquartile ranges (IQR = quartiles 25 and 75). Qualitative variables were characterized with frequencies and percentages.

The sample size was calculated from the bilateral test of two proportions, estimating a confidence level of 95% and a power of 80%. In our study, we categorized the Complexity Index measured by the MRCI in High/Low according to the weighted medians, thus, 50% of the patients would obtain a high CI. All this considered a sample size of 169 patients. Taking into account losses of approximately 15%, the total was 199 patients.

To study the associations between qualitative variables, the Chi-square test or the non-asymptotic methods of the Monte Carlo test and the exact test are applied. To make comparisons of means of quantitative parameters, the indexes under study, between two subgroups of patients, the Student's t test for independent samples or the nonparametric Mann-Whitney U test was applied.

Finally, we performed a concordance analysis between the complexity index and the patients' perceived complexity. To do this, we calculated the kappa of Cohen index. Data were analysed using IBM SPSS Statistics version 22.0 software.

The study was approved by the Ethics Committee of the Seville-Sur. All patients received an information sheet explaining the study and were asked to sign a consent form. All data were anonymized and stored on a password-protected computer.

### Results

We assessed 236 patients, 77.1% were male. The baseline demographic and clinic characteristics of the patients are shown in table 1.

Based on the concomitant treatment, the median of comorbidities per patient was 1.0 (IQR: 1.0-2.0) although the percentage of patients with comedication was 52.1%. In relation to the type of comorbidities, 41.1% of patients were diagnosed with viral liver diseases, followed by 28.8% dyslipidemias, 24.6% with pathologies of the central nervous system, 16.1% cardiovascular disease, 12.3% hypertension, 8.5% diabetes and 20.3% other comorbidities.

**Table 1. Baseline demographic and clinic characteristics**

Variables	
<b>Sex: n (%)</b>	
Male	182 (77.1)
Age (years): median (IQR)	50 (46-55)
<b>Average plasma viral load: n (%)</b>	
Detectable	20 (8.5)
Undetectable	216 (91.5)
CD4+ T-cells (cells/mm <sup>3</sup> ): median (IQR)	598 (433-847)
Coinfection: n (%)	97 (41.1)
<b>Treatment antiretroviral: n (%)</b>	
NRTI + NNRTI	70 (29.7)
NRTI + INSTI	60 (25.4)
NRTI + PI	46 (19.5)
Others	60 (25.4)
<b>Polymedicated: n (%)</b>	21 (8.9)

IQR: Interquartile range.

The percentage of patients with adequate adherence level to the ART and the concomitant medications were 71.6% and 59.3% respectively.

In relations with the main variables, there was a discrete concordance between the complexity index total and concomitant by MRCI and the patients' perceived complexity (VAS) however there was not a concordance between the complexity index of ART by MRCI and the patients' perceived complexity (Table 2).

The non-adherence of total medication was associated with higher complexity index. The non-adherence in patients with the high MRCI index was 44.92% (p<0.001) and with high VAS scale was 35.17% (p=0.003). Furthermore, there were also statistically significant differences between coinfecting patients with higher complexity index (MRCI 69.07%; p=0.004), and VAS scale (61.85%; p=0.029). Last, the higher number of comorbidities was associated with higher complexity index: MRCI (55.93%; p<0.001) and VAS scale (46.19%; p<0.001) (Tables 3 and 4).

### Discussion

In our study, we found that there is a discrete concordance between the complexity index total and concomitant by MRCI and the PPC.

Despite the complexity of ART regimens for PLWH, little is known about the concordance between the complexity measured by MRCI and that perceived by patients with respect to ART and its overall treatment. Several studies have examined the impact of MRCI in PLWH<sup>25,26</sup>, but none have examined the agreement between the index of complexity measured and perceived by the patient. In addition, it was observed that patients perceived less complexity in their treatments, both ART and concomitant, than what was measured by the MRCI tool. This could be attributable to the support given by health care providers to the patients, making sure that they receive all the necessary information about their ART and addressing any concerns they might have, which reduces their concerns beliefs.

On the other hand, patients presented a greater perceived complexity in the concomitant treatment than in the ART. In this regard, Kamal *et al.* carried out a study about PLWH on ART for at least 1 year and on at least one concomitant oral medication for at least 6 months followed, observed that the patients had higher necessity and lower concerns scores for their ART in comparison with their concomitant treatment<sup>27</sup>.

In relation to the other variables associated with the principal variable, we found that non adherence total was an independent associated factor of higher complexity index. Additionally, it was observed that adherence to ART was greater than its concomitant treatment. This can be attributed to the relative unfamiliarity of the patients with their co-treatments, possibly because prescribers provided less information on their in comparison to their ART, and this may have influenced the patients' evaluation of the prescription and prioritization of their treatment. However it is essential to explore the different beliefs about medicines of comorbid HIV-infected patients which may influence their medication management strategies and decisions to adhere to their prescribed regimens. Several authors have studied the relationship between ART complexity index and its impact on ART adherence<sup>28,29</sup>. In the study carried out by Stone *et al.* examined the complexity of antiretroviral regimens. Their results indicated that patients whose regimens included more complex medication were more likely to become non-adherent<sup>29</sup>.

**Table 2. Concordance between complexity index by MRCI and VAS scale**

Variables	Kappa of Cohen	
<b>CI total: median (IQR)</b>		
MRCI total	6 (4-10)	0.203
VAS total	2 (0-4)	
<b>CI ART: median (IQR)</b>		
MRCI ART	4 (3-5)	0.038
VAS ART	1 (0-1)	
<b>CI concomitant: median (IQR)</b>		
MRCI concomitant	2.5 (0-6)	0.235
VAS concomitant	1 (0-2)	

ART: Antiretroviral Therapy; CI: Complexity Index; IQR: Interquartile Range; MRCI: Medication Regimen Complexity Index; VAS: Visual Analogue Scale.

**Table 3.** Univariate Analysis of Variables Associated to CI by MRCI

Variable	Low MRCI total	Higher MRCI total	P Value	Odds ratio (95% CI)
Non adherence total: n (%)	28 (11.86)	106 (44.92)	< 0.001	8.67 (4.79-15.69)
Adherence total: n (%)	71 (30.08)	31 (13.14)		
Detectable: n (%)	9 (3.81)	11 (4.66)	0.771	0.87 (0.35-2.19)
Indetectable: n (%)	90 (38.14)	126 (53.39)		
Higher number of comorbidities: n (%)	48 (20.34)	136 (57.63)	< 0.001	28.05 (10.57-74.45)
Low number of comorbidities: n (%)	51 (21.61)	5 (2.12)		
Coinfection: n (%)	30 (30.92)	67 (69.07)	0.004	2.20 (1.28-3.79)

CI: Complexity Index; MRCI: Medication Regimen Complexity Index.

**Table 4.** Univariate Analysis of Variables Associated to CI by VAS scale

Variable	Low VAS total	Higer VAS total	P Value	Odds ratio (95% CI)
Non adherence total: n (%)	51 (21.61)	83 (35.17)	0.003	2.23 (1.32-3.78)
Adherence total: n (%)	59 (25.00)	43 (18.22)		
Detectable: n (%)	7 (2.97)	13 (5.51)	0.277	1.69 (0.65-4.41)
Indetectable: n (%)	103 (38.72)	113 (47.88)		
Higher number of comorbidities: n (%)	71 (30.08)	109 (46.19)	< 0.001	3.52 (1.85-6.70)
Low number of comorbidities: n (%)	39 (16.53)	17 (7.20)		
Coinfection: n (%)	37 (38.14)	60 (61.85)	0.029	1.79 (1.06-3.04)

CI: Complexity Index; VAS: Visual Analogue Scale.

Manzano-García *et al.* observed that there is an association between a high index of complexity and non-adherence to the overall treatment of the patient<sup>24</sup>. Our findings suggest that health care providers should understand the dynamic nature of adherence and that patients may need comprehensive adherence interventions taking the pharmacotherapeutic complexity into consideration.

Furthermore, the coinfection was associated to the higher complexity index. At present, there is limited evidence on patients infected with HCV or HBV and the increasing in overall complexity, however, it is logical to think that when co-infection occurs, the patient increases the number of concomitant medications and this leads to an increase in the complexity index.

Last but not least, we found that the number of comorbidities is an independent factor associated to higher global complexity index. Up to date, all studies have shown that polytherapy is robustly associated with non-adherence, but no study has focused on the HIV population in a large-real practice cohort<sup>30</sup>. Wimmer *et al.* studied the relationship between the complexity of concomitant treatment, polytherapy and mortality in comedicated patients, and it was observed that as the complexity of the treatment and polytherapy increased death rates increased<sup>28</sup>.

The main limitation of our study lies in the unicentric design itself. In any case, this limitation was compensated by the sample size of our study.

It also has other limitations. It is commonly accepted that there is no gold standard for measuring medication adherence. Pharmacy dispensing records are chosen because they are practical and inexpensive. However, this type of method can overestimate adherence. Data from patients with low adherence are reliable, but it is not possible to ensure that patients with perfect dispensation records are taking the medication. To resolve this limitation, ART adherence is measured by a combination of two different methods, those based on dispensing records and those based on adherence questionnaires (MMAS for comedication and SMAQ for ART), as recommended by clinical guidelines<sup>16</sup>.

Although there are no methods described for assessing perceived complexity in HIV patients, we decided to use a VAS scale due to it provides a simple technique for measuring subjective experience and it is more reliable in low-literacy populations. A common limitation of other published studies is that they only include data on medications of official medical prescriptions; they do not include private health system treatments or alternative medicines. However, this is not seen as a very significant limitation in our study; given the universal coverage of the public health system in Spain, with a small number of patients using alternative medications.

Future lines of research should focus on incorporating a system of measurement of the medication complexity index that is better correlated with

the complexity perceived by the patient. In addition, it would be interesting to carry out a study on the pharmacological interventions that should be carried out to improve the complexity of the concomitant treatment of PLWV. Therefore, in future research, we would like to conduct the analysis with larger sample sizes and using more objective measures of adherence such as pharmacy refill records or electronically monitored adherence. It would also be interesting to identify a method to evaluate different patient beliefs about various co-treatments separately as 'necessity' beliefs vary from one treatment to another. Lastly, it would be very interesting to analyze if the complexity perceived by patients decreases with respect to the time in treatment or the medication experience.

In conclusion, PPC lower than that calculated through the MRCI tool. The concept of pharmacotherapeutic complexity should include not only the MRCI score but also the VAS value. The findings of this study provide evidence and clarification for both tools should be used to identify PLWVH at possible risk of non-adherence. This new concept have to be incorporated and applied to improve pharmacotherapeutic optimization in this population.

## Funding

No funding.

## Acknowledgments

The authors would like to thank Cecilia Domínguez Conde and Marta Cejudo Guillén for their assistance in the preparation of this manuscript.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to the scientific literature

This is the first study that analyzes the perception of patients about pharmacotherapeutic complexity.

The results show that, in addition to the theoretical evaluation of pharmacotherapeutic complexity, it is necessary to explore the perspective of the patients.

This tool will allow to identify with greater dynamism that patients are at risk of non-adherence and, therefore, of not meeting objectives in relation to this pharmacotherapy.

## Bibliography

1. Growing older with the epidemic aging and HIV. New York: Gay Men's Health Crisis, Inc.; 2010 [accessed 10/4/18]. Available at: [http://www.gmhc.org/files/editor/file/a\\_pa\\_aging10\\_emb2.pdf](http://www.gmhc.org/files/editor/file/a_pa_aging10_emb2.pdf)
2. Pere D, Ignacio SL, Ramón T, Fernando L, Alberto T, Pompeyo V, *et al.* Dyslipidemia and cardiovascular disease risk factor management in HIV-1-infected subjects treated with HAART in the Spanish VACH cohort. *Open AIDS J.* 2008;2:S26-38. DOI: 10.2174/1874613600802010026
3. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008;371:1417-26. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60423-7
4. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, *et al.* Prevalence of comedication and effects of potential drug-drug interactions in the swiss HIV cohort study. *Antivir Ther.* 2010;15:413-23. DOI: 10.3851/IMP1540
5. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Robanaque-Hernández MJ. Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV Clin Trials* 2015;16:117-24. DOI:10.1179/1528433614Z.0000000012
6. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(Suppl 8):S844-50. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.8.844
7. Krentz HB, Cosman I, Lee K, Ming JM, Gill MJ. Pill burden in HIV infection: 20 years of experience. *Antivir Ther.* 2012;17:833-40. DOI: 10.3851/IMP2076
8. Group of experts of the Secretariat of the National Plan on AIDS (SPNS) and Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. Consensus document on advanced age and HIV infection. Madrid; 2015 [accessed 10/4/18]. Available at: <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
9. Reeve E, Wiese MD. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. *Int J Clin Pharm.* 2014;36:26-9. DOI: 10.1007/s11096-013-9871-z
10. Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polytherapy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging.* 2009;26:1039-104. DOI: 10.2165/11319530-000000000-00000
11. Electronic Data Capture and Coding Tool for Medication Regimen Complexity [accessed 10/4/18]. Available at: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/research/researchareas/pages/MRCTool.aspx>
12. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann Pharmacother.* 2004;38(Suppl 9):S1369-76. DOI: 10.1345/aph.1D479
13. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, *et al.* Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in order people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:747-53. DOI: 10.1111/jgs
14. Manzano-García M, Robustillo-Cortés A, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Evolution of the Complexity Index of the antiretroviral therapy in HIV+ patients in a real life clinical practice. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(Suppl 6):S429-35.
15. Haro Márquez C, Cantudo Cuenca R, Almeida González CV, Morillo Verdugo R. Patients adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions in HIV patients. *Farm Hosp.* 2015;39(Suppl 1):S23-8. DOI: 10.7399/fh.2015.39.1.8127
16. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Updated January 2015 [accessed 10/4/18]. Available at: <http://www.gesida-seimc.org/index.asp>
17. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, *et al.* Polytherapy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(Suppl 9):S989-95. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018
18. Medication Regimen Complexity Index [accessed 10/4/18]. Available at: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx>
19. Kalichman SC, Cain D, Fuhrel A, Eaton L, Di Fonzo K, Ertl T. Assessing medication adherence self-efficacy among low-literacy patients: development of a pictographic visual analogue scale. *Health Educ Res.* 2005;20:24-35. DOI: 10.1093/her/cyg106
20. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, *et al.* GEE-MA Study Group Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *Aids.* 2002;16:605-13.
21. Tsai KT, Chen JH, Wen CJ, Kuo HK, Lu IS, Chiu LS, *et al.* Medication adherence among geriatric outpatients prescribed multiple medications. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(Suppl 1):S61-8. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.11.005
22. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(Suppl 1):S67-74.
23. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, *et al.* The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:535-44. DOI: 10.1097/QAI.0b13e31811edff
24. Manzano-García M, Pérez Guerrero C, Álvarez Sotomayor Paz M, Robustillo-Cortés MA, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Identification of the Medication Regimen Complexity Index as an Associated Factor of Nonadherence to Antiretroviral Treatment in HIV+ Patients. *Ann Pharmacother.* 2018;1:1-6. DOI: 10.1177/1060028018766908
25. De Vries ST, Keers JC, Visser R, de Zeeuw D, Haaijer-Ruskamp FM, Voorham J, *et al.* Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res.* 2014;76(Suppl 2):S134-8. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2013.11.003
26. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, *et al.* The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 2011;171(Suppl 9):S814-22.
27. Kamal S, Bugnon O, Cavassini M, Schneider M. HIV-infected patients' beliefs about their chronic co-treatments in comparison with their combined antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2018;19(Suppl 1):S49-58. DOI: 10.1111/hiv.12542
28. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication Regimen Complexity and Polytherapy as Factors Associated With All-Cause Mortality in Older People: A Population Based Cohort Study. *Ann Pharmacother.* 2016;50(Suppl 2):S89-95. DOI: 10.1177/1060028015621071
29. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, *et al.* Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;28:124-31.
30. Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:287-300. DOI: 10.1016/j.cger.2012.01.008



CARTAS AL DIRECTOR

**Coloración dental por índigo carmín.  
Excipientes: la asignatura pendiente**

**Indigo carmine related tooth discolouration.  
Excipients: a pending subject**

Adrián Rodríguez-Ferreras<sup>1</sup>, Jesús Ruiz-Salazar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Dirección General de Política Sanitaria. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias, Oviedo, Asturias. España.

**Autor para correspondencia**

Adrián Rodríguez Ferreras  
 Avda. Roma s/n, 33011, Oviedo, Asturias.  
 España

Correo electrónico:  
 adrianrf7@gmail.com

Recibido el 28 de septiembre de 2018;  
 aceptado el 29 de noviembre de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11153

**Cómo citar este trabajo**

Rodríguez-Ferreras A, Ruiz-Salazar J. Coloración dental por índigo carmín. Excipientes: la asignatura pendiente. Farm Hosp. 2019;43(1):36-8.

**Sra. Directora:**

El índigo carmín o indigotina (E-132) es un colorante sintético de color azul empleado en la industria alimentaria y como excipiente farmacéutico. Se encuentra habitualmente en formas farmacéuticas orales. Además, es utilizado en cromoscopia para diagnóstico de pólipos-neoplasias colorectales<sup>1</sup>, así como para otras aplicaciones diagnósticas<sup>2</sup>. Aunque el efecto adverso más común tras la administración parenteral es de tipo cardiovascular, se han descrito casos de decoloración cutánea tras extravasación, resolviéndose tras 24 horas aproximadamente<sup>2</sup>.

Se presenta el caso de un paciente de 10 años con decoloración dental en relación con la toma de metilfenidato (Medikinet® 30 mg). Tenía dificultad para ingerir la cápsula, por lo que se le indicó la posibilidad de abrirla para tomar su contenido con alimento, tal y como se refleja en el apartado 4.2 de la ficha técnica (FT)<sup>3</sup>. Desde el inicio de la toma del contenido capsular, el paciente presentó una "coloración considerablemente oscura del esmalte dental". El caso se notificó de manera espontánea en junio de 2018 al Centro Regional de Farmacovigilancia del Principado de Asturias, como reacción adversa (RAM) de tipo "dientes manchados" según el *Lowest Level Term* (LLT) del *Medical Dictionary for Medical Activities* (MedDRA). El desenlace se calificó como recuperado/resuelto al revertirse la RAM ingiriendo las cápsulas enteras.

Esta RAM no está descrita en FT, a pesar de las referencias publicadas de tinción cutánea con el uso por vía parenteral y de los casos de coloración dental con el uso por vía oral. Tras revisar las FT de todas las presentaciones de Medikinet®, encontramos que la indigotina está presente en el contenido capsular en todos los casos. Sin embargo, solo se encuentra en la envoltura en las presentaciones de 30 y 40 mg. En las cápsulas de 10 y 20 mg, el excipiente que forma parte de la envoltura es el azul patentado V (E-131). En otras presentaciones de metilfenidato comercializadas no se encontró indigotina como excipiente.

No se encontraron casos similares en la base de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas (FEDRA®). Se analizó la base de datos de la Organización Mundial de la Salud, VigiBase™, encontrándose descritas 37.747 RAM para metilfenidato; 123 para el *High-level Group Term* (HLGT) "alteraciones dentales y gingivales", de las cuales 39 correspondían a niños de entre 2 y 11 años (31,7%). De los 123 casos, 21 (17,1%) se correspondían con el *Preferred Term* (PT) "decoloración dental", siendo 14 (35,9%) en el grupo de niños de 2-11 años. El número total de casos de tinción dental podría estar infraestimado debido a la gran cantidad de PT existentes que engloban RAM dentales inespecíficas; como "trastorno dental" con 21 casos

**PALABRAS CLAVE**

Coloración dental; Índigo carmín; Indigotina; Metilfenidato; Reacción adversa.

**KEYWORDS**

Drug-related side effects and adverse reactions; Indigo carmine; Indigotine; Methylphenidate; Tooth discolouration.



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.

(17,1%) en población general y 6 casos (15,4%) en el segundo grupo, entre otros. En la Tabla 1 se pueden ver los diferentes PT de alteraciones dentales y gingivales recogidos para metilfenidato. Se ha descrito algún caso aislado de coloración amarillenta, pudiendo estar en relación con el cambio de color del E-132 en función del pH (azul a pH 11,4 y amarillo a pH 13)<sup>4</sup>.

De acuerdo con lo detallado anteriormente, se proponen como posibles medidas correctoras: 1) Modificación de la FT, introduciendo una advertencia sobre la posible RAM de coloración dental con la apertura de la cápsula en el apartado 4.4, así como introducir la RAM en el apartado 4.8. 2) Supresión de la posibilidad de tomar el fármaco fuera de la envoltura o bien el cambio de excipientes en las presentaciones correspondientes.

Se debería fomentar el conocimiento y manejo por parte de los profesionales sanitarios de los excipientes y sus posibles efectos adversos, dada la potencial repercusión en términos de adherencia. Asimismo, parece necesaria la reevaluación del listado de excipientes de declaración obligatoria según el Real Decreto 1345/2007<sup>5</sup>.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

**Tabla 1.** Reacciones adversas registradas en VigiBase™ con el HLG "alteraciones dentales y gingivales" para metilfenidato, a fecha de 15 de julio de 2018.

Reacción adversa (PT)	Casos	Porcentaje
Tooth discolouration	21	17,1
Tooth disorder	21	17,1
Dental caries	19	15,4
Gingival hypertrophy	14	11,4
Gingival bleeding	6	4,9
Toothache	6	4,9
Tooth loss	5	4,1
Gingival disorder	4	3,3
Gingival recession	4	3,3
Tooth injury	4	3,3
Gingival erythema	3	2,4
Tooth abscess	3	2,4
Tooth fracture	3	2,4
Tooth infection	3	2,4
Gingival pain	2	1,6
Gingivitis	2	1,6
Periodontitis	2	1,6
Tooth development disorder	2	1,6
Tooth erosion	2	1,6
Dental discomfort	1	0,8
Dental plaque	1	0,8
Dentofacial functional disorder	1	0,8
Enamel anomaly	1	0,8
Epulis	1	0,8
Gingival atrophy	1	0,8
Gingival ulceration	1	0,8
Loose tooth	1	0,8
Periodontal disease	1	0,8
Tooth avulsion	1	0,8
Tooth resorption	1	0,8
Tooth socket haemorrhage	1	0,8

HLGT: High-Level Group Term; Preferred Term. The information is extracted from VigiBase, the WHO global database of individual case safety reports (ICSRs).

## Bibliografía

1. Marín R, Gil MV, Castellano MM, Álvarez C, Belda O. A review of the clinical application of dyes in gastrointestinal chromoendoscopy, and their magistral formulation. *Farm Hosp.* 2006;30(2):112-9.
2. Lindo FM, Chung CP, Yandell PM. Indigo carmine extravasation to upper limb after pelvic reconstructive surgery. *Obstet Gynecol.* 2013;121:449-51.
3. European Medicines Agency. Ficha Técnica de metilfenidato (Medikinet®) [consultado el 12/6/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68542/FT\\_68542.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68542/FT_68542.html.pdf)
4. Minioti KS, Sakellariou CF, Thomaidis NS. Determination of 13 synthetic food colorants in water-soluble foods by reversed-phase high-performance liquid chromatography coupled with diode-array detector. *Anal Chim Acta.* 2007;583(1):103-10.
5. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, n° 267 (7 de noviembre de 2007).





DOI:10.7399/fh.11180

## Revisores de originales publicados en 2018

El Comité de Redacción de Farmacia Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2018 han colaborado de manera desinteresada en la revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan:

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
José María	Alonso Herreros	Servicio de Farmacia. Hospital Los Arcos. Mar Menor. Murcia
Merce	Alsina	Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona
Francisco	Araujo Rodríguez Araujo	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Carlos Andrés	Blasco	Servicio de Farmacia. Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia
Yolanda	Borrego Izquierdo	Gerencia de Atención Primaria de Cantabria
María Teresa	Calvo	Servicio de Farmacia. Hospital del SAS. Jérez de la Frontera
Eva	Cañabate	Fundació Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramanet. Barcelona
Francisco Javier	Carrera Hueso	Servicio de Farmacia. Hospital Dr. Moliner. Valencia
David	Conde-Estévez	Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona Medical Research Institute. Barcelona Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona
Margarita	Cuervas-Mons	Servicio de Farmacia. Hospital Niño Jesús. Madrid
Ana	de Andrés Lázaro	Hospital Parc Sanitari Pere Virgili. Barcelona
Isabel	de la Paz Cañizares	Unitat de support a l'investigació farmacològica d'oncologia i hematologia. Servei de Farmàcia. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona
Laura	Domenech Moral	Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
Raúl	Fernández	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid
Sandra	Flores Moreno	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
M.ª Dolores	Fraga Fuentes	Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real
Montserrat	García García	Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital Galdakao-Usansolo. Galdakao. Bizkaia
Marisa	Gaspar Carreño	Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. San Antonio de Benageber. Valencia
M.ª Victoria	Gil Navarro	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Pilar	Gomis Muñoz	Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Madrid
Javier	González-Bueno	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Teresa	Gramage Caro	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
Santiago	Grau Cerrato	Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona
Jose María	Gutiérrez Urbón	Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña
M.ª Luisa	Iglesias Lepine	Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Tauli. Sabadell. Barcelona
Aitziber	Illaro Uranga	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
Jaime	Iserte	Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

## Revisores de originales publicados en 2018

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Garbiñe	Lizeaga	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián
Ester	López	Hospital Clínic. Barcelona
Isabel	López	Servicio de Farmacia. Hospital Santa Bárbara. Complejo Asistencial de Soria
Eduardo	López Briz	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia
M.ª Carmen	López Cabezas	Hospital Clínic i Provincial. Barcelona
Luis	Margusino Framiñán	Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña
Juan Francisco	Márquez Peiró	Servicio de Farmacia. Hospital Vithas Perpetuo Internacional. Alicante
M.ª Estela	Martínez	Servicio de Farmacia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Jesús	Martínez Sotelo	Servicio de Farmacia. Hospital Comarcal de Inca. Inca (Islas Baleares)
Virginia	Martínez-Callejo	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
Iciar	Martínez-López	Servicio de Farmacia. Son Espases Hospital. Palma de Mallorca (Islas Baleares)
Emilio	Monte Boquet	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia
Ramón	Morillo Verdugo	Servicio de Farmacia. Hospital de Valme. Sevilla
Ana	Moya Gil	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia
Eva	Negro Vega	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid
Ana	Ortega Eslava	Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Luis	Ortega Valín	Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de León. León
Adolfo	Paradela Carreiro	Xerencia de Xestion Integrada de Vigo. Hospital Alvaro Cunqueiro. Vigo
M.ª Sandra	Pérez	Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña
Juan Francisco	Pozo	Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén
Francesc	Puigventós Latorre	Asociación para la Defensa de la Sanidad Pública. Islas Baleares
María	Queralt Gorgas Torner	Servicio de Farmacia. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona
Gisela	Riu Viladoms	Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona
Belén	Rodríguez Marrodán	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid
Esther	Rodríguez Murphy	Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Marcela Noemi	Rousseau	Servicio de Farmacia. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires (Argentina)
María Dolores	Rubio	Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva
Jesús	Ruiz Ramos	Servicio de Farmacia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Virginia	Saavedra Quirós	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid
Esther	Salgueiro	Departamento de Medicina. Área de Farmacología. Universidad de Oviedo. Oviedo
Ramón	San Miguel Elcano	Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona
Alejandro	Santiago	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid
Rosario	Santolaya Perrín	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid
Daniel	Sevilla Sánchez	Servicio de Farmacia. Consorci Hospitalari de Vic. Vic. Barcelona
Eva	Silveira	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
Idoia	Telleria	Servicio de Farmacia. Hospital Ricardo Bermingham (Fundación Matia). San Sebastian
Montserrat	Tuset Creus	Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona
Emilio	Vargas Castrillón	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid
Manuel	Vélez Díaz-Pallarés	Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Elia María	Villaba	Servicio de Farmacia. Residencia para Mayores Dependientes La Cañada. Paterna. Valencia



DOI:10.7399/fh.11181

## INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2018

N.º trabajos recibidos:	130
N.º trabajos aceptados:	55
N.º medio de revisores por artículo:	2,45
Tiempo medio de recepción a revisión (días):	20,55
Tiempo medio en realizarse las revisiones (días):	144,40
Tiempo medio de aceptación/publicación (días):	82,25