



# 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 (FEBRERO-2019)

### Política editorial

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 electrónica) 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://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ih/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.

**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.

### Artículos especiales

Para esta sección se contemplan artículos que reflejen opiniones originales de temas relevantes y prácticos, como modelos de práctica farmacéutica, política sanitaria, o aspectos educacionales.

Generalmente serán por encargo del Comité Editorial. En caso de que algún autor quisiera realizar una colaboración de forma espontánea en esta sección, deberá consultar previamente a la Dirección de la Revista sobre la idoneidad y características editoriales de la misma. Será sometida posteriormente al proceso de revisión editorial.

### Documentos de consenso y guías clínicas

Los documentos de consenso y las guías de práctica clínica basados en la evidencia, deben estar promovidas y avaladas por la SEFH o al menos por dos sociedades científicas, o bien promocionadas por autoridades sanitarias. Se requiere que los autores adjunten una carta en la que se argumente su importancia para la comunidad científica. Para la realización de los documentos de consenso y las guías clínicas es necesario haber utilizado herramientas de soporte como AGREE. Estos documentos se someterán al proceso de revisión del Comité Editorial.

En la versión impresa solamente se publicarán el título, los autores, las afiliaciones y el resumen estructurado.

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 350 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 200 palabras	1.500 palabras	2	15	4
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	4
Casos clínicos	-	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	-	600 palabras	1	5	4
Especiales	350 palabras	5.000 palabras	4-5	60	4
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	6

### 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 anglo-parlante 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/biistream/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://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/eh/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 proporcionar una descripción detallada del artículo completo y debe incluir información que, junto con el resumen, hará que la recuperación electrónica del artículo sea sensible y específica. Debe incluir palabras claves coincidentes con los términos del Medical Subject Headings (MeSH) seleccionados. Debe ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). No debe contener 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://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.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.

El resumen debe poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él y estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo.

Debido a que los resúmenes son la única parte sustantiva del artículo indexado en muchas bases de datos electrónicas y la única parte que leen muchos lectores, los autores deben asegurarse de que reflejen con precisión el contenido del artículo. La información en el resumen y texto debe ser coherente y no diferir.

Debe evitarse el uso de abreviaturas, excepto aquellas ampliamente conocidas. Se recomienda utilizar frases cortas y evitar las frases subordinadas. Redactar en pasado, exceptuando las conclusiones.

El resumen debe proporcionar el contexto o los antecedentes para el estudio y debe indicar el propósito del mismo, los procedimientos básicos (selección de los participantes, diseño del estudio, mediciones, métodos analíticos), los hallazgos principales (en función del tamaño del efecto específico y su importancia estadística y clínica, si es posible), y las principales conclusiones. Debe enfatizar aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones, tener en cuenta limitaciones importantes y no sobre interpretar los hallazgos.

Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones.

**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>.

**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://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.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, Urbieta 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-Corralles 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 oficinales. *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, Urbieta 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/fh/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf)
- Rentero L, Iñiesta 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/fh/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/fh/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 [\[icmie.org/\]\(http://www.icmie.org/\) y en Farmacia Hospitalaria\) y cumplimentarán y enviarán el documento de responsabilidades, acuerdo de publicación y cesión de derechos \(disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual\) \[http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\\_paginal\\\_del\\\_titulo.doc\]\(http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\_paginal\_del\_titulo.doc\)](http://www.</a></p></div><div data-bbox=)

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 3.  
Mayo-Junio 2019

### Editoriales

- 77 Un paso adelante en la definición de indicadores PROA:  
Medir bien para trabajar mejor  
*Pilar Retamar, Jesús Rodríguez-Baño*
- 79 La prestación farmacéutica en los centros sociosanitarios:  
navegando entre dos aguas  
*Salvador Peiró*

### Originales

- 82 Variabilidad de la prestación farmacéutica a centros  
sociosanitarios residenciales desde los servicios de farmacia  
de hospital  
*María Rosa Cantudo-Cuenca, María Dolores Cantudo-Cuenca,  
Belén María Muñoz-Cejudo, Julio Cañizares Huarte-Mendicoa*
- 87 Estudio piloto para desarrollar y validar un cuestionario basado  
en el índice de síntomas de VIH  
*Olatz Ibarra-Barrueta, Oihana Mora-Atorrasagasti, Urko Aguirre,  
María José Legarreta, Aitziber Illaro-Uranga, Ramón Morillo-Verdugo*
- 94 Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados  
en el consumo  
*José María Gutiérrez-Urbón, María Victoria Gil-Navarro, Francisco Moreno-Ramos,  
María Núñez-Núñez, José Ramón Paño-Pardo, Leonor Periáñez-Párraga*
- 101 Efectividad y análisis farmacoeconómico del tratamiento  
del asma grave con omalizumab en la práctica clínica  
*Eva Martínez-Moragón, María Climent, Eusebi Chiner, Cleofé Fernández-Aracil,  
Fernando Sánchez-Toril, Inmaculada Lluch-Tortajada; en representación del Grupo  
de trabajo del estudio Impacto Farmacoeconómico del Uso de Omalizumab  
(Anexo 1)*
- 110 Elaboración de un mapa de riesgos sobre el manejo de los  
medicamentos de alto riesgo en un hospital universitario de  
tercer nivel  
*Marisol Samartín-Ucha, José Castro-Domínguez, Hadriana Fernández-Vega,  
Guadalupe Piñeiro-Corrales, Grupo Coordinador sobre Seguridad en  
Medicamentos de Alto Riesgo de la Xerencia de Xestión Integrada de Vigo  
(Anexo 1)*



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 43. Number 3.  
May-June 2019

### Editorials

- 77 A step forward in the definition of antimicrobial stewardship indicators: Better measurements, better work  
*Pilar Retamar, Jesús Rodríguez-Baño*
- 79 Pharmaceutical benefits in nursing homes: falling between two stools  
*Salvador Peiró*

### Originals

- 82 Variability of pharmaceutical provision to nursing homes from hospital pharmacy services  
*María Rosa Cantudo-Cuenca, María Dolores Cantudo-Cuenca, Belén María Muñoz-Cejudo, Julio Cañizares Huarte-Mendicoa*
- 87 Pilot study to develop and validate a questionnaire based on HIV symptoms index  
*Olatz Ibarra-Barrueta, Oihana Mora-Atorrasagasti, Urko Aguirre, María José Legarreta, Aitziber Illaro-Uranga, Ramón Morillo-Verdugo*
- 94 Indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption  
*José María Gutiérrez-Urbón, María Victoria Gil-Navarro, Francisco Moreno-Ramos, María Núñez-Núñez, José Ramón Paño-Pardo, Leonor Periañez-Párraga*
- 101 Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice  
*Eva Martínez-Moragón, María Climent, Eusebi Chiner, Cleofé Fernández-Aracil, Fernando Sánchez-Toril, Inmaculada Lluch-Tortajada; on behalf of the Pharmacoeconomic Impact of the Use of Omalizumab study working group (Appendix 1)*
- 110 Devising of a risk map on the management of high alert medication in a third level university hospital  
*Marisol Samartín-Ucha, José Castro-Domínguez, Hadriana Fernández-Vega, Guadalupe Piñeiro-Corrales, Grupo Coordinador sobre Seguridad en Medicamentos de Alto Riesgo de la Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Appendix 1)*



## EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

## Un paso adelante en la definición de indicadores PROA: Medir bien para trabajar mejor

### A step forward in the definition of antimicrobial stewardship indicators: Better measurements, better work

Pilar Retamar<sup>1</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena e Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla. España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla. España.

## Autor para correspondencia

Jesús Rodríguez-Baño  
Servicio de Enfermedades Infecciosas,  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
Avda. Dr. Fedriani 3, 41009, Sevilla.Correo electrónico:  
jesusb@us.esRecibido el 11 de marzo de 2019;  
aceptado el 16 de marzo de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11238

## Cómo citar este trabajo

Retamar P, Rodríguez-Baño J. Un paso adelante en la definición de indicadores PROA: Medir bien para trabajar mejor. Farm Hosp. 2019;43(3):77-8.

La evidencia disponible indica que existe una asociación causal entre el desarrollo de programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) y la reducción de la incidencia de infección y colonización por microorganismos resistentes a los antimicrobianos<sup>1</sup>. La descripción de indicadores y su monitorización en el tiempo es un pilar clave de estos programas; sin una evaluación inicial es imposible establecer la situación de partida y las prioridades de actuación, así como evaluar la eficacia de las intervenciones que se realicen. Además, en un número creciente de centros, los PROA forman parte de los acuerdos de gestión de los servicios con la dirección de los centros, y de los hospitales con los servicios de salud, como ocurre en los programas PIRASOA en Andalucía o VINCAT en Cataluña; esto convierte a los indicadores en la herramienta de evaluación del cumplimiento de los objetivos acordados.

En 2012, y como respuesta a una evidente necesidad existente en nuestros hospitales, se publicó en nuestro país el documento PROA<sup>2</sup>, que supuso un punto de partida para la organización y puesta en marcha de estos programas en muchos hospitales. El documento, realizado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), con la participación de intensivistas, estableció los objetivos y directrices para el inicio y desarrollo de PROA en los hospitales, incluyendo la descripción de un conjunto de indicadores de estructura, proceso y resultado para su evaluación. Entre los indicadores de proceso se propuso la monitorización del consumo de antimicrobianos como indicadores básicos para conocer la situación y evolución de la presión antibiótica, y se planteó la importancia de medir no solo el consumo de los antimicrobianos de forma global e individual, sino además el del conjunto de fármacos basados en las indicaciones de prescripción (por ejemplo, medir conjuntamente el consumo de todos los antipseudomónicos, o de fármacos anti-grampositivos resistentes). Sin embargo, es probable que esta medición "estratégica" esté siendo menos utilizada de lo que debiera en la práctica real.

En este número de *Farmacia Hospitalaria*, Gutiérrez-Urbón *et al.* presentan un paquete de indicadores de consumo de antimicrobianos seleccionados por un panel de expertos mediante metodología Delphi para su utilización en el medio hospitalario<sup>3</sup>. Es llamativo que, entre los indicado-

res seleccionados, los clásicos de consumo de fármacos específicos son una minoría, mientras que la mayoría son indicadores que miden lo que se podría considerar usos estratégicos de fármacos, como es el caso de los indicadores basados en ratios (metronidazol/piperacilina-tazobactam + carbapenems, o macrólidos intravenosos/fluorquinolonas respiratorias intravenosas, por ejemplo), o heterogeneidad de antipseudomónicos. Este es, sin duda, un valiente y (en nuestra opinión) acertado paso adelante, dado que estos indicadores proporcionan una visión relativa de los consumos y pueden ayudar de forma más específica a la toma de decisiones de los equipos PROA. Sin embargo, debemos ser cuidadosos a la hora de interpretar los resultados de estos indicadores, como de cualesquiera otros.

En primer lugar, algunos de estos indicadores pueden ser especialmente dependientes de la epidemiología local (como el de diversificación de antipseudomónicos, que dependerá de la sensibilidad de los aislados locales de *Pseudomonas aeruginosa*; o el de ratio de agentes anti-*Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina/anti-*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM], que dependerá de la incidencia de SARM), por lo que su uso comparativo entre centros debe considerar estas circunstancias.

Quizás el aspecto más discutible de la propuesta es que los indicadores se basan únicamente en dosis diaria definida (DDD). Como se señaló en el documento PROA<sup>2</sup>, los indicadores que usan DDD pueden sobreestimar la presión antibiótica en situaciones en las que se utilicen dosis mayores a las definidas, sin que esto suponga un mayor riesgo de selección o inducción de resistencias (o incluso pudiendo ayudar a evitarlas). Esto es crecientemente importante, puesto que en los últimos años la información proporcionada por estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos ha pues-



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.

to de manifiesto la necesidad de utilizar dosificaciones más elevadas para determinados microorganismos (por ejemplo, para el tratamiento de neumonía por *P. aeruginosa*), para situaciones de multirresistencia (como el uso de meropenem a dosis de 2 g cada 8 horas para aislados multirresistentes con concentración mínima inhibidora a meropenem entre 2 y 8 mg/l) o en pacientes graves con aumento del aclaramiento renal cuando se usan fármacos eliminados por esta vía<sup>4</sup>. Por tanto, los cambios epidemiológicos o en las recomendaciones sobre dosificación pueden tener un impacto decisivo en los indicadores. Además, en muchas ocasiones las DDD son muy inferiores a las dosis recomendadas en las guías clínicas. Así, por ejemplo, en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, las dosis habituales de cloxacilina recomendadas corresponderían a 6 DDD<sup>5</sup>; si solo un paciente más con bacteriemia por *S. aureus* sensible es tratado con cloxacilina en vez de con vancomicina, por ejemplo, el indicador propuesto basado en la ratio sobreestimaría fácilmente la muy modesta mejora conseguida. Un aspecto importante para considerar el impacto ecológico de los antimicrobianos, al menos para algunos microorganismos, es la duración de los tratamientos, aspecto que la medición en DDD puede no captar adecuadamente<sup>6</sup>.

El uso del denominador definido como estancias también está sujeto a comentarios. Las estancias son fáciles de medir de forma objetiva, pero deben tenerse en cuenta el índice de rotación y la estancia media. A menor estancia, los pacientes ingresados por infección comunitaria o para cirugía reglada recibirán antibióticos durante un mayor porcentaje de días de ingreso (para tratamiento o profilaxis, respectivamente). Por tanto, la medición en DDD/estancias tiende a penalizar a las unidades y hospitales con menor estancia media y mayor rotación (o número de ingresos), situación frecuente en hospitales o épocas del año con mayor presión asistencial. Por todo ello, a pesar de la mayor dificultad en su medición, debemos trabajar para disponer de sistemas que permitan medir las dosis diarias prescritas y los días de tratamiento, como indicadores complementarios a las DDD, que ayuden a entender mejor los aspectos anteriores.

La ratio de fármacos orales/intravenosos debe también tener en cuenta la estancia media. Una adecuada política de promoción de altas hospi-

talarias en pacientes sin necesidad de tratamiento intravenoso reducirá el uso de fármacos orales y empeorará artificialmente el indicador, dado que estos fármacos se consumirán ambulatoriamente.

Finalmente, el que estos indicadores sirvan para evaluar la calidad de las prescripciones (aunque sea de forma agregada) es, como los propios autores señalan, más dudoso. La calidad del uso de antimicrobianos se evalúa valorando el mayor beneficio del paciente a expensas de los mínimos efectos colaterales considerando el fármaco elegido, la dosis, la vía y la duración de la prescripción<sup>7,8</sup>. La evaluación de la calidad de uso de antimicrobianos es siempre controvertida, dada la dificultad de establecer criterios homogéneos y objetivos<sup>9,10</sup>. Sin embargo, creemos que la evaluación de la calidad de las prescripciones debe seguir realizándose mediante evaluaciones individualizadas, considerando los aspectos anteriores.

Sin duda, la propuesta de indicadores de Gutiérrez-Urbón *et al.* supone un avance respecto a los indicadores clásicos que solo consideraban el consumo por fármacos, por lo que deben ser felicitados. Los autores y panelistas invitados han considerado acertadamente variables como el espectro de los fármacos, sus indicaciones y potencial uso estratégico, además del coste. La metodología empleada ha permitido la incorporación de las opiniones del panel multidisciplinar de una manera estructurada. Se trata, además, de indicadores cuyo cálculo parece factible en todos los hospitales. Invitamos a los panelistas a ir más allá y establecer una línea de trabajo que valide el impacto de estos indicadores en la toma de decisiones de los PROA.

Como aspecto adicional, debemos señalar la necesidad de que todos los hospitales cuenten con sistemas electrónicos que permitan una mejor y más rápida medición de indicadores, incluyendo no solo DDD, sino dosis diarias prescritas y días de tratamiento, lo que permitiría una mejor evaluación de las actividades PROA y un importante ahorro de tiempo en la identificación de prescripciones susceptibles de intervención. Estas herramientas resultan imprescindibles en un entorno de falta de recursos humanos como principal barrera para el adecuado desarrollo de los PROA en nuestro país.

## Bibliografía

1. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, *et al.* Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:990-1001.
2. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha I, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, *et al.* Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp.* 2012;36:33.e1-0.
3. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periañez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp.* 2019;43(3):94-100.
4. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, *et al.* Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:498-509.
5. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MA, *et al.* Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:625.e1-23.
6. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
7. Teshome BF, Youri SM, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Duration of exposure to antipseudomonal  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy.* 2019;39(3):261-70. DOI: 10.1002/phar.2201
8. Retamar P, Martín ML, Molina J, del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31 Suppl 4:25-30.
9. DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier RC, McDaniel PM, *et al.* Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis.* 2014;59 (Suppl 3):S154-161.
10. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1639-44.



## EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

## A step forward in the definition of antimicrobial stewardship indicators: Better measurements, better work

### Un paso adelante en la definición de indicadores PROA: Medir bien para trabajar mejor

Pilar Retamar<sup>1</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena e Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla. Spain. <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla. Spain.

## Author of correspondence

Jesús Rodríguez-Baño  
Servicio de Enfermedades Infecciosas,  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
Avda. Dr. Fedriani 3, 41009, Sevilla. Spain.

Email:  
jesusb@us.es

Received 11 March 2019;  
Accepted 16 March 2019.  
DOI: 10.7399/fh.11238

## How to cite this paper

Retamar P, Rodríguez-Baño J. A step forward in the definition of antimicrobial stewardship indicators: Better measurements, better work. *Farm Hosp.* 2019;43(3):77-8.

The available evidence suggests that there is a causal association between the development of antimicrobial stewardship programs (AMS) and reductions in the incidence of infection and colonization by antibiotic-resistant bacteria<sup>1</sup>. The description of indicators and their monitoring over time is a key pillar of these programs; without an initial assessment, it is impossible to establish the baseline situation, the priorities for action, or the effectiveness of interventions. In addition, in an increasing number of centres, AMSs form part of service management agreements with the centres' management, and hospitals with health services, as in the PIRASOA program in Andalusia (Spain) or the VINCAT program in Catalonia (Spain). This means that the indicators are the best tool for assessing adherence with the agreed objectives.

In response to the evident need in Spanish hospitals, 2012 saw the publication of the PROA (AMS in Spanish) document<sup>2</sup>, which represented a starting point for the organization and implementation of these programs in many hospitals. With the participation of intensivists, this document was developed by the Spanish societies of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC), Hospital Pharmacy (SEFH), and Preventive Medicine, Public Health and Hygiene (SEMPSPH). It established the objectives and guidelines for initiating and developing AMSs in hospitals, and included a description of a set of structure, process, and outcome indicators for their assessment. Among the process indicators, the document proposed the monitoring of antimicrobial consumption as a basic indicator to determine the situation and evolution of antibiotic pressure, and highlighted the importance of measuring not only the global and individual consumption of antimicrobials, but also measuring the consumption of a group of drugs based on prescription indications (e.g. measuring the global consumption of antipseudomonal or drugs against resistant gram-positive bacterias). However, it is likely that this type of "strategic" measurement is being used less than it should be in actual practice.

In this issue of *Farmacia Hospitalaria*, Gutiérrez-Urbón et al. describe a set of antimicrobial consumption indicators selected by a panel of experts using the Delphi methodology for their use in hospital settings<sup>3</sup>. It is striking that, among the selected indicators, the classic indicators of consumption of specific drugs are in the minority, whereas the majority are indicators that measure what we could be considered the strategic use of drugs. This

is the case for indicators based on ratios (e.g. metronidazole/piperacillin-tazobactam + carbapenems, or IV macrolides/IV respiratory fluoroquinolones), or on antipseudomonal heterogeneity. Undoubtedly, this approach represents a bold and (in our opinion) wise step forward, given that these indicators provide a relative picture of consumption and can help AMS teams to take decisions in a more specific manner. However, as with many other indicators, caution should be exercised when interpreting the results of these indicators.

Firstly, some of these indicators may be especially dependent on local epidemiology, such as antipseudomonal diversification, which depends on the sensitivity of the local isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, or the ratio of anti-methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*/anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) agents, which depends on the incidence of MRSA. Thus, their comparative use between centres should take these facts into account.

Perhaps the most debatable aspect of the proposal is that the indicators are based solely on the defined daily dose (DDD). As suggested in the AMS document<sup>2</sup>, indicators that use the DDD may overestimate antibiotic pressure in situations in which doses higher than those defined are used, without this involving a greater risk of resistance selection or induction (or even help to prevent resistance). This has become increasingly relevant in recent years, given that the information provided by pharmacokinetic and pharmacodynamic studies have shown the need to use higher dosages for certain microorganisms (e.g. for the treatment of *P. aeruginosa* pneumonia), in multiresistance situations (e.g. the use of meropenem 2 g/8 h for multiresis-



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.

tant isolates with a minimum inhibitory concentration to meropenem 2 mg/L to 8 mg/L), or in critically ill patients with augmented renal clearance when drugs eliminated by this route are used<sup>4</sup>. Therefore, epidemiological changes or changes in dosing recommendations can have a decisive impact on indicators. In addition, in many cases, the DDDs are much lower than the doses recommended in the clinical guidelines. For example, in *Staphylococcus aureus* bacteraemia, the recommended standard doses of cloxacillin would correspond to 6 DDDs<sup>5</sup>. For example, if only 1 more patient with *S. aureus* bacteraemia was treated with cloxacillin instead of vancomycin, the proposed ratio-based indicator would easily overestimate the very modest improvement achieved. An important aspect to consider in relation to the ecological impact of antimicrobials, at least for some microorganisms, is the duration of treatment. This aspect may not be precisely captured by measuring DDDs<sup>6</sup>.

The use of patient-days as the denominator is also subject to question. Patient-days are easy to measure objectively, but the turnover rate and average stay must be taken into account. If the hospital stay is short, patients admitted for community infection or scheduled surgery (for treatment or prophylaxis, respectively) will receive antibiotics during a greater percentage of days of admission. Therefore, measurements in DDD/patient-days tends to penalize the units and hospitals with the shortest mean stays and the highest turnover rates (or number of admissions), which are common situations in hospitals or at times of the year with the greatest pressure on healthcare. Therefore, despite greater difficulties in their measurement, we must develop systems that can measure prescribed daily doses and days of treatment as complementary indicators to the DDD. This strategy would help us better understand the above aspects.

The oral/intravenous drug ratio should also take into account the mean stay. A suitable policy for promoting hospital discharges in patients without the need for intravenous treatment would reduce the use of oral drugs and

artificially worsen the indicator, given that these drugs would be consumed on an outpatient basis.

Finally, whether these indicators really serve to assess the quality of the prescriptions (although in an aggregate form) is open to question, as the authors themselves point out. The quality of antimicrobial use is assessed by weighing the greatest benefit to the patient against the least adverse effects and taking into account the selected drug, dose, and route, and the duration of the prescription<sup>7,8</sup>. The assessment of the quality of antimicrobial use is always controversial given the difficulty in establishing homogeneous and objective criteria<sup>9,10</sup>. However, taking the foregoing aspects into account, we consider that the quality of prescriptions should continue to be assessed on a case-by-case basis.

Gutiérrez-Urbón *et al.* should be congratulated regarding their proposed indicators, which represent a clear advance over the classic indicators that only take into account drug consumption. The authors and invited panellists have rightly taken into account variables such as the spectrum of drugs, their indications, and their potential strategic use, as well as costs. The methodology used allowed the opinions of the multidisciplinary panel to be incorporated in a structured manner. Furthermore, it appears that the indicators used may be calculated in any hospital. We invite the panellists to go further and establish a line of work to validate the impact of these indicators on decision making in the setting of AMS.

As an additional aspect, we must point out the need for all hospitals to have electronic systems that provide better and faster measurements of indicators, which not only include DDD but also prescribed daily doses and days of treatment. Such systems would lead to a better assessment of AMS activities and marked time-savings in the identification of prescriptions susceptible to intervention. These tools are essential in a setting in which the lack of human resources is the main barrier to the correct development of AMS in Spain.

## Bibliography

1. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, *et al.* Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:990-1001.
2. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, *et al.* Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp.* 2012;36:33.e1-0.
3. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Perriñez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp.* 2019;43(3):94-100.
4. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, *et al.* Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:498-509.
5. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MA, *et al.* Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:625.e1-23.
6. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
7. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Duration of exposure to antipseudomonal  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy.* 2019;39(3):261-70. DOI: 10.1002/phar.2201
8. Retamar P, Martín ML, Molina J, del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31 Suppl 4:25-30.
9. DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier RC, McDanel PM, *et al.* Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis.* 2014;59 (Suppl 3):S154-161.
10. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1639-44.





## EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

## La prestación farmacéutica en los centros sociosanitarios: navegando entre dos aguas

### Pharmaceutical benefits in nursing homes: falling between two stools

Salvador Peiró<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia, Spain. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Valencia, España.

#### Autor para correspondencia

Salvador Peiró  
FISABIO  
Avda. Catalunya 21, 46020 Valencia.  
Correo electrónico:  
peiro\_bor@gva.es

Recibido el 20 de marzo de 2019;  
aceptado el 27 de marzo de 2019.  
DOI: 10.7399/fh.11247

#### Cómo citar este trabajo

Peiró S. La prestación farmacéutica en los centros sociosanitarios: navegando entre dos aguas. Farm Hosp. 2019;43(3):79-81.

## El perfil de los centros sociosanitarios: personas frágiles con enfermedades crónicas y polimedicaadas

En España hay algo más de 5.400 centros sociosanitarios (CSS), con alrededor de 400.000 plazas<sup>1,3</sup>, un 4-5% de nuestros mayores de 65 años que causarían unos 140 millones de estancias anuales, casi cinco veces más que las causadas en hospitales de agudos. El 77% de los residentes tienen 80 o más años<sup>2</sup> e incorporan una significativa proporción de personas con problemas de dependencia, deterioro cognitivo, malnutrición, riesgo de úlceras por presión, de caídas y un buen número de enfermedades crónicas<sup>4</sup>, en muchos casos combinadas en forma de plurimorbilidad.

La mayor parte de estas enfermedades crónicas cursan con exacerbaciones y recurrencias, deterioro progresivo, incapacidad funcional, pérdida de autonomía y, a medio-largo plazo, muerte. El camino de la residencia a urgencias, al hospital general y al de media-larga estancia es recorrido constantemente en ambas direcciones. En promedio, la salud de estas personas es peor que las de su misma edad y sexo que se mantienen en la comunidad. Requieren servicios sanitarios complejos, diseñados para la atención a largo plazo, integrados y coordinados a través del continuo de atención, con acceso a diversos profesionales, a diferentes niveles asistenciales y a distintos recursos. Y, aun con muchas experiencias de interés en las diferentes comunidades autónomas (CCAA), los sistemas sanitario y sociosanitario tienen mucho camino por recorrer en esta tarea.

## La prestación farmacéutica en los centros sociosanitarios: dos modelos para un mismo objetivo

La mayor parte de estos pacientes toman más de cinco fármacos diarios, y muchos más de 10, incluyendo benzodiazepinas, hipnóticos, antipsicóticos, analgésicos (incluidos opioides) y antiinflamatorios, antiagregantes y anticoagulantes orales, insulina, etc. La polimedicaación suele ser necesaria en pacientes con plurimorbilidad, pero los efectos adversos son una de las principales causas de hospitalización en personas mayores<sup>5,7</sup>. Muchas personas tomando muchos medicamentos al día durante muchos

días supone mucho gasto farmacéutico (aunque lo del gasto depende de la perspectiva: lo que para unos son gastos, para otros son ingresos). A cifras promedio de gasto farmacéutico por pensionista (aproximadamente 1.000 euros/año), esos 400.000 residentes supondrían 400 millones de euros en farmacia comunitaria (sin contabilizar copagos). Pero probablemente su consumo es mayor que el promedio y añade un elevado empleo de fármacos para síntomas menores y suplementos no reembolsados, y de productos sanitarios (pañales para incontinencia, empapadores, otros). Los CSS son un mercado importante, tanto para las CCAA que los sufiran como para los proveedores que recibirán esos ingresos a cambio de los bienes y servicios que presten.

Las CCAA han abordado la prestación farmacéutica en los CSS mediante dos modelos diferenciados: los servicios de farmacia hospitalaria (SFH) y la farmacia comunitaria. Todas las CCAA han combinado estos modelos, aun en proporciones y con contenidos muy diferentes<sup>8</sup>. El primero puede ir desde la gestión del depósito de medicamentos a la integración completa de la prestación en un SFH de hospital público o un SFH propio. Se trata de un modelo que se ha mostrado capaz de abordar las diferentes funciones de la prestación farmacéutica (desde la selección y adquisición de medicamentos a la distribución individual, pasando por los aspectos de información, seguridad, calidad y atención farmacéutica), incluyendo la investigación y la docencia<sup>9,10</sup>. Adicionalmente, comporta importantes ahorros en los precios de adquisición, tanto por los mecanismos de selección y compra centralizada como por la eliminación de márgenes de distribución<sup>10,11</sup>.



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.

En el modelo alternativo, una farmacia comunitaria gestiona el depósito farmacéutico de un CSS de titularidad privada. Las debilidades del modelo español de farmacia comunitaria –microempresas propiedad de un farmacéutico pensadas para la distribución minorista– limitan las economías de escala que requiere la prestación de servicios farmacéuticos a los CSS. Adicionalmente, los incentivos subyacentes en este modelo –beneficios asociados al margen de distribución y reembolso final por el Sistema Nacional de Salud (SNS) sin responsabilidad financiera del centro residencial– son inadecuados para la gestión de la prestación<sup>12</sup>, no estimulan el control del gasto y desincentivan algunas intervenciones valiosas (uso de guías farmacoterapéuticas, conciliación, desprescripción, prevención de problemas relacionados con medicamentos). Con todo, y en ausencia de SFH suficientes para atender adecuadamente esos 140 millones de estancias anuales que generan los CSS, este es todavía el modelo preponderante en España para la prestación farmacéutica residencial.

## Un elefante en la cristalería

Muchas personas, frágiles, con complicados problemas de salud, medicación compleja, volumen de negocio importante y recursos públicos escasos requieren una estrategia inteligente que conduzca, en un plazo prudencial, a una mejora sustancial en la calidad de la atención farmacéutica en los CSS, pero la urgencia por reducir el déficit público no era el ambiente propicio para políticas refinadas. El Real Decreto-Ley (RDL) 16/2012 irrumpió en la gestión de la prestación farmacéutica en los CSS no con un plan a medio plazo (que incluyera recursos, objetivos y gestión operativa), sino regulando en el vacío. En España, el regulador tiene cierta tendencia a legislar sin aportar el soporte presupuestario y operativo para transformar las leyes en realidades, especialmente cuando el Estado central regula y las CCAA tienen que aportar los recursos. Dos criterios no clínicos configuraron la nueva regulación: el tamaño del centro (los de más de 99 plazas asistidas requerían un SFH propio, permutable por un depósito de medicamentos vinculado al SFH público del área) y la titularidad pública/privada (los centros de menos de 100 plazas requerían un depósito vinculado al SFH del área que los centros privados podían sustituir por la vinculación a una farmacia comunitaria).

La mayor parte de las CCAA se tomaron con parsimonia la adaptación al RDL 16/2012 debido a: 1) la necesidad de actualizar las regulaciones previas; 2) las políticas de austeridad en el sector sanitario –centradas en los recursos humanos y en la prestación farmacéutica– habían desbordado la capacidad de gestión de las administraciones sanitarias autonómicas; 3) la resistencia de las farmacias comunitarias a cambios que les hacían perder otra parte (otra más) de su mercado, y 4) la medida requería una reconfiguración y ampliación de los SFH. Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, harían falta casi 1.200 nuevos puestos de farmacia hospitalaria –sin contar personal de apoyo– sólo para abordar las residencias de más de 99 plazas<sup>10</sup>, un incremento imposible cuando las normas presupuestarias impuestas a las CCAA deficitarias exigían la estabilización y reducción de las plantillas con un cumplimiento estricto de las tasas de reposición.

## Bibliografía

1. Abellán García A, Aceituno Nieto MP, Ramiro Fariñas D. Estadísticas sobre residencias: Distribución de centros y plazas residenciales por provincia. Datos de julio de 2017. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2018 [consultado 15/3/2019]. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-estadisticasresidencias2017.pdf>
2. Fernández Muñoz N, Vidal Domínguez MJ, Labeaga Azcona JM, Casado Durán P, Madrigal Muñoz A, López Doblas J, et al. INFORME 2016. Las Personas Mayores en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO); 2017.
3. DBK. Residencias para la tercera edad (Mayo 2018 – 20° edición). Resumen. Madrid: DBK; 2018 [consultado 15/3/2019]. Disponible en: <https://www.dbk.es/es/estudios/15678/summary>
4. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflection on the pharmaceutical service in nursing homes; understanding reality to cover needs. *Farm Hosp*. 2016;40(4):302-15.

En este número de *Farmacia Hospitalaria* se describe una de estas experiencias de reconfiguración en Andalucía. Iniciada en 2016 (tres años después del RDL 16/2012) y limitada a 13 CSS públicos de más de 50 plazas<sup>13</sup>, los autores reportan una notable variabilidad entre estos CSS, tanto en recursos estructurales como en procesos. El trabajo no informa del impacto de esta variabilidad en los resultados clínicos y, de hecho, no se dispone de estudios que permitan conocer la efectividad comparativa de los diferentes modelos o el impacto de la realización o ausencia de determinadas intervenciones de atención farmacéutica. Pero, aunque no podamos cuantificar los potenciales beneficios, la variabilidad en recursos y en procesos intranquiliza.

## Por dónde seguir

En los próximos años, las CCAA intentarán extender el modelo de SFH a los CSS de más de 99 plazas y a los CSS públicos de más fácil acceso para estos servicios. La regulación los encaminará a completar esta parte de la reforma pendiente. Quizás también incluyan CSS con pacientes con mayor necesidad de este tipo de atención, con independencia de su tamaño y titularidad. Pero en paralelo también deberían desarrollarse otras estrategias. Las farmacias comunitarias continuarán prestando sus servicios a muchos CSS durante mucho tiempo: los contenidos y calidad de esta atención no deberían abandonarse.

También importa diseñar los incentivos para que los CSS tengan interés en gestionar la prestación farmacéutica con criterios de eficiencia y calidad. Sustituir el reembolso de lo gastado por una financiación farmacéutica per cápita (ajustada por complejidad de los residentes) podría ayudar. Y probablemente hay otros modelos que se puedan explorar. La gestión de la prestación farmacéutica por empresas podría permitir las economías de escala que no tienen las farmacias comunitarias. Aunque es probable que el ambiente en España no esté para experimentos, son soluciones que funcionan en otros países.

La prestación farmacéutica no es el único ni el principal problema que afrontan los CSS. Estamos lejos de esa atención integral, coordinada y longitudinal que requieren estos servicios y la gestión de la prestación farmacéutica es sólo una parte de esa reforma. No parece razonable que desde la atención farmacéutica nos esforcemos en desprescribir los antipsicóticos que prescribimos desde la atención médica sin plantearnos cuándo, cómo y por dónde rompemos ese círculo. Finalmente, sorprende la casi total ausencia de información sobre la efectividad, eficiencia, calidad y seguridad de los modelos organizativos y de las intervenciones de atención farmacéutica en nuestro país. La carencia de investigación sobre estos aspectos debilita la toma de decisiones de política y gestión sanitaria. Es cierto que la política y la gestión sanitaria nunca han necesitado muchas evidencias para tomar o dejar de tomar decisiones importantes<sup>14</sup>, pero quizás es otra de las cosas que deberían cambiar.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

5. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(4):747-53.
6. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf*. 2016;39(9):847-57.
7. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf*. 2012;35(Suppl 1):29-45.
8. Alberas J, Catalán A, Pons JMV. Modelos de prestación farmacéutica en centros sociosanitarios. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitària; 2015.
9. Martín Alcalde E, Blanco Crespo M, Horta Hernández AM. Implantación de un modelo de atención farmacéutica en centros sociosanitarios. *Rev OFIL*. 2017;27(3):241-6.

10. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. El valor de la farmacia hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2016 [consultado 16/3/2019]. Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/El\\_Valor\\_de\\_la\\_FH.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/El_Valor_de_la_FH.pdf)
11. Peris Martí JF, Fernández Villalba EM, García-Mina Freire M, Santos Ramos B, Albiñana Pérez MS, Delgado Silveira E, *et al.* Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios. Análisis de situación y propuesta CRO-NOS-SEFH. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [consultado 16/3/2019]. Disponible en: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier\\_CRONOS\\_2013.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier_CRONOS_2013.pdf)
12. Segú Tolsa I, del Álamo O. Diseño de un modelo integral de mejora de la gestión de los medicamentos y productos sanitarios en residencias asistidas. Madrid: Fundación Edad y Vida; 2015 [consultado 16/3/2019]. Disponible en: <https://www.edad-vida.org/wp-content/uploads/2017/04/Diseno-modelo.pdf>
13. Cantudo-Cuenca MR, Cantudo-Cuenca MD, Muñoz-Cejudo BM, Cañizares Huarte-Mendicoa J. Variabilidad de la prestación farmacéutica a centros sociosanitarios residenciales desde los servicios de farmacia de hospital. *Farm Hosp.* 2019;43(3):82-6.
14. Peiró S, Meneu de Guillerna R, Márquez Calderón S. Health services research in Spain: from scientific curiosity to decision making. *Gac Sanit.* 1995;9(50):316-20.



## EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

## Pharmaceutical benefits in nursing homes: Falling between two stools

### La prestación farmacéutica en los centros socio-sanitarios: navegando entre dos aguas

Salvador Peiró<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia, Spain. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Valencia, Spain.

## Author of correspondence

Salvador Peiró  
FISABIO  
Avda. Catalunya 21, 46020 Valencia,  
Spain.

Email:  
peiro\_bor@gva.es

Received 20 March 2019;  
Accepted 27 March 2019.  
DOI: 10.7399/fh.11247

## How to cite this paper

Peiró S. Pharmaceutical benefits in nursing homes: Falling between two stools. Farm Hosp. 2019;43(3):79-81.

## The profile of nursing home residents: fragile and polymedicated with chronic disease

Spain has just over 5,400 public and private nursing homes with around 400,000 beds<sup>1,3</sup> serving 4% to 5% of the population aged more than 65 years. These figures represent some 140 million annual stays, which is almost five times more than the estimated number of acute stays in Spanish hospitals. In total, 77% of residents in Spanish nursing homes are 80 years or more<sup>2</sup>. Of these residents, a significant proportion have dependency issues, cognitive impairment, malnutrition, a risk of bed sores and falls, and many chronic diseases<sup>4</sup>, often leading to multimorbidity.

Most of these chronic diseases involve exacerbations and recurrences, progressive deterioration, functional disability, and loss of autonomy which, in the medium to long term, lead to death. The route from nursing homes to emergency rooms, general hospitals, or to medium- to long-term hospital stays is typically two-way. On average, health status is worse among individuals in nursing homes than that of peers of the same age and sex living in the community. The former group need complex health services designed for long-term care that has to be integrated and coordinated over the continuum of care while providing access to different professionals, levels of care, and resources. In relation to this need, the Spanish autonomous communities have gained much pertinent experience; nevertheless, health and social health systems have a long way to go.

## Pharmaceutical provision in nursing homes: two models, one objective

Most of these patients take more than five drugs daily, whereas others take much more than 10. These drugs include benzodiazepines, hypnotics, antipsychotics, analgesics (including opioids), anti-inflammatories, oral antiplatelets and anticoagulants, and insulin. Polypharmacy is typically needed in patients with multimorbidity. However, adverse effects are one of the main causes of hospitalization in elderly people<sup>5,7</sup>. In addition, the fact of such large numbers of individuals taking so many daily medications over extended periods means that pharmaceutical costs are substantial (although costs for some are income for others). Given that the average pharmaceutical cost per pensioner in Spain is estimated to be €1,000/y,

these 400,000 residents would expend €400 million in community pharmacies without including co-payments. However, their prescribed drug consumption is probably more than the average amount, to which must be added the elevated use of supplements and medications for minor symptoms not reimbursed by the health care system, as well as medical products such as incontinence pads, bed pads, and so on. Thus, nursing homes are relevant markets for the autonomous regional governments that support them and for the suppliers that receive revenues for the goods and services they provide.

The Spanish autonomous communities have addressed pharmaceutical provision to nursing homes using two well-differentiated models: hospital pharmacy services (HPS) and community pharmacy. These two models have been used in combination by all the autonomous communities, but different emphasis has been placed on their content and relative proportion to each other<sup>8</sup>. Some communities have implemented the HPS model for the management of medicine stores in nursing homes, whereas others have implemented full provision via the HPS of public hospitals or have created a specific HPS for each nursing home. It has been shown that HPSs can manage all areas of pharmaceutical provision, including drug selection and acquisition, individual distribution, aspects related to information, safety, quality, and pharmaceutical care, as well as research and training<sup>9,10</sup>. Additionally, specific selection mechanisms, centralized purchasing, and the elimination of distribution margins entail significant savings in acquisition costs<sup>10,11</sup>.



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.

In the other model, community pharmacies manage the medicine stores of private nursing homes. Spanish community pharmacies are typically small retail businesses owned by a pharmacist. The weakness of this model lies in its inability to create the economies of scale needed for the provision of pharmaceutical services to nursing homes. In addition, the underlying incentives are not appropriate for the management of pharmaceutical provision<sup>12</sup> (e.g. profits are associated with distribution margins and the Spanish National Health System provides the final reimbursements with no financial liability on the part of nursing homes). Such incentives do not encourage the control of expenditures, and discourage some valuable interventions, such as the use of therapeutic drug guidelines, medication reconciliation, deprescription, and the prevention of medication-related issues. Although there are an insufficient number of HPSs to adequately deal with the 140 million stays per year in nursing homes, the use of community pharmacies is the predominant model for pharmaceutical provision to nursing homes in Spain.

### Like a bull in a china shop

The combination of so many fragile patients with complex health issues needing complex medication, the huge volume of business activity, and the scarcity of public resources demands an intelligent and timely strategy that would lead to substantial improvements in the quality of pharmaceutical care to nursing homes. However, a setting in which there is an urgent need to reduce the public debt has not been conducive to well-thought out policies. For example, Royal Decree-Law (RDL) 16/2012 was passed in 2012 to regulate the management of pharmaceutical provision in nursing homes. However, rather than presenting a medium-term plan that included resources, objectives, and operational management, it created regulations in a vacuum. Spanish regulatory bodies have tended to legislate without providing the budget and operational support needed to transform laws into reality. This tendency is particularly marked when the Spanish central government issues regulations but leaves the autonomous communities to provide the resources. Two non-clinical criteria informed RDL 16/2012: 1) the size of the centre (nursing homes with more than 99 residents were required to have their own HPS or a medicine store managed by a public HPS in the area); and 2) the public or private ownership of the centres (nursing homes with less than 100 places were required to have a medicine store linked to the HPS of the area, whereas private centres could establish links to community pharmacies).

Most of the autonomous communities took a parsimonious approach to RDL 16/2012 due to: 1) the need to update previous regulations; 2) the austerity measures applied to the health sector (these measures targeted human resources and pharmaceutical provision, thereby overwhelming the managerial capacity of the regional health administrations); 3) resistance among community pharmacies to changes that entailed them losing yet another share of their market; and 4) the need to reconfigure and expand the HPSs in order to fulfil the new regulation. According to the Spanish Society of Hospital Pharmacy, almost 1,200 new hospital pharmacy posts would have been needed, without including support staff, to manage nursing homes with more than 99 residents<sup>10</sup>. This increase was impossible to achieve because the Spanish government imposed budget restrictions on

the autonomous communities with fiscal deficit, including the reduction of public servant and healthcare staffing levels.

This issue of *Farmacia Hospitalaria* describes one such restructuring experience in Andalusia. This experience began in 2016 (three years after the emission of RDL 16/2012) and included 13 public nursing homes with more than 50 beds<sup>13</sup>. The authors report striking variations between these nursing homes in structural resources and processes. The article does not describe the impact of these variations on clinical outcomes; in fact, no studies exist on the comparative effectiveness of different models or on the impact of implementing or failing to implement specific pharmaceutical care interventions. Although as yet we cannot quantify potential benefits, these variations in resources and processes are a cause for concern.

### Where next?

In the next few years, the Spanish autonomous community administrations will try to extend the HPS model to nursing homes with more than 99 beds and to public nursing homes with easy access to HPSs. The regulations will guide the pending reform to completion. The autonomous administrations could also include nursing homes with patients with a greater need for this type of care, regardless of the size of these homes or the type of ownership. However, they should also simultaneously develop other strategies. Community pharmacies will continue to provide their services to many nursing homes for a long time, and the content and quality of this service should not be abandoned.

It also crucial to design incentives to encourage nursing homes to manage pharmaceutical provision according to efficiency and quality criteria. For example, it could be quite helpful to replace the current model of drug expenditure reimbursement for per capita drug financing (adjusted according to the complexity of the residents). In fact, other models could probably be explored. For example, the management of pharmaceutical provision by companies could enable economies of scale that community pharmacies cannot achieve. These types of solutions have worked in other countries, but the current situation in Spain may be less than ideal for running experiments in this area.

Pharmaceutical provision is not the main or only problem faced by nursing homes. We are far from providing the type of integrated, coordinated, and longitudinal care needed by these homes, and their management is only a part of the needed reforms. Regarding pharmaceutical care, it seems unreasonable to strive to deprescribe antipsychotics prescribed in the setting of medical care without asking ourselves when, how, and where we could break this circle. Finally, the almost complete absence of data on the effectiveness, efficiency, quality, and safety of the organizational models and pharmaceutical care interventions in Spain is striking. The lack of research in these areas negatively impacts the quality of decision-making in health policy and management. The fact is that the decision makers in charge of health policy and management have never demanded much scientific evidence in order to take important decisions<sup>14</sup>. This could be another aspect that should change.

### Conflict of interests

No conflict of interests.

### Bibliography

1. Abellán García A, Aceituno Nieto MP, Ramiro Fariñas D. Estadísticas sobre residencias: Distribución de centros y plazas residenciales por provincia. Datos de julio de 2017. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2018 [accessed 15/3/2019]. Available at: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-estadisticasresidencias2017.pdf>
2. Fernández Muñoz N, Vidal Domínguez MJ, Labeaga Azcona JM, Casado Durán P, Madrigal Muñoz A, López Doblas J, et al. INFORME 2016. Las Personas Mayores en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO); 2017.
3. DBK. Residencias para la tercera edad (Mayo 2018 – 20° edición). Resumen. Madrid: DBK; 2018 [accessed 15/3/2019]. Available at: <https://www.dbk.es/es/estudios/15678/summary>
4. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflection on the pharmaceutical service in nursing homes; understanding reality to cover needs. *Farm Hosp*. 2016;40(4):302-15.
5. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(4):747-53.
6. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf*. 2016;39(9):847-57.
7. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf*. 2012;35(Suppl 1):29-45.
8. Alberas J, Catalán A, Pons JMV. Modelos de prestación farmacéutica en centros sociosanitarios. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitària; 2015.
9. Martín Alcalde E, Blanco Crespo M, Horta Hernández AM. Implantación de un modelo de atención farmacéutica en centros sociosanitarios. *Rev OFIL*. 2017;27(3):241-6.

10. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. El valor de la farmacia hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2016 [accessed 16/3/2019]. Available at: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/El\\_Valor\\_de\\_la\\_FH.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/El_Valor_de_la_FH.pdf)
11. Peris Martí JF, Fernández Villalba EM, García-Mina Freire M, Santos Ramos B, Albiñana Pérez MS, Delgado Silveira E, *et al.* Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios. Análisis de situación y propuesta CRONOS-SEFH. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [accessed 16/3/2019]. Available at: [https://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier\\_CRONOS\\_2013.pdf](https://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier_CRONOS_2013.pdf)
12. Segú Tolsa I, del Álamo O. Diseño de un modelo integral de mejora de la gestión de los medicamentos y productos sanitarios en residencias asistidas. Madrid: Fundación Edad y Vida; 2015 [accessed 16/3/2019]. Available at: <https://www.edad-vida.org/wp-content/uploads/2017/04/Diseno-modelo.pdf>
13. Cantudo-Cuenca MR, Cantudo-Cuenca MD, Muñoz-Cejudo BM, Cañizares Huarte-Mendicoa J. Variabilidad de la prestación farmacéutica a centros sociosanitarios residenciales desde los servicios de farmacia de hospital. *Farm Hosp.* 2019;43(3):82-6.
14. Peiró S, Meneu de Guillema R, Márquez Calderón S. Health services research in Spain: from scientific curiosity to decision making. *Gac Sanit.* 1995;9(50):316-20.





## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### Variabilidad de la prestación farmacéutica a centros sociosanitarios residenciales desde los servicios de farmacia de hospital

### Variability of pharmaceutical provision to nursing homes from hospital pharmacy services

María Rosa Cantudo-Cuenca<sup>1</sup>, María Dolores Cantudo-Cuenca<sup>2</sup>,  
Belén María Muñoz-Cejudo<sup>1</sup>, Julio Cañizares Huarte-Mendicoa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital San Agustín, Linares, Área de Gestión Sanitaria Norte de Jaén, Jaén. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital San Juan de Dios, Sevilla. España. <sup>3</sup>Centro Residencial para Personas Mayores de Heliópolis, Sevilla. España.

#### Autor para correspondencia

María Rosa Cantudo Cuenca  
Avda. San Cristóbal s/n. 2.ª planta.  
23700 Linares (Jaén), España

Correo electrónico:  
rosa\_cantudo@hotmail.com

Recibido el 20 de junio de 2018;  
aceptado el 21 de diciembre de 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11104

#### Cómo citar este trabajo

Cantudo-Cuenca MR, Cantudo-Cuenca MD, Muñoz-Cejudo BM, Cañizares Huarte-Mendicoa J. Variabilidad de la prestación farmacéutica a centros sociosanitarios residenciales desde los servicios de farmacia de hospital. *Farm Hosp.* 2019;43(3):82-6.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la situación y la posible variabilidad de la prestación farmacéutica a centros sociosanitarios residenciales públicos incluidos en un proyecto piloto vinculados a un servicio de farmacia de hospital del Servicio Andaluz de Salud.

**Método:** Estudio multicéntrico transversal. Se diseñó un cuestionario que incluye preguntas englobadas en: características del centro, legislación, guía farmacoterapéutica y prescripción, preparación y transporte, dispensación, administración, actividad farmacéutica y datos asistenciales.

**Resultados:** Se incluyeron los 13 centros del proyecto piloto; todos respondieron las 36 preguntas del cuestionario. Todos disponían de depósito de medicamentos. Todos dispensaban en dosis unitaria individualizada. Tres centros sociosanitarios no disponían de puesto de trabajo para el farmacéutico. El farmacéutico no se desplazaba al centro en tres de ellos.

**Conclusiones:** Aunque existe cierta variabilidad en la prestación farmacéutica a los centros sociosanitarios del pilotaje, se han identificado tanto fortalezas (por ejemplo, dispensación de medicamentos en dosis unitaria), como puntos de mejora (como el aumento de la presencia del farmacéutico en los centros).

## Abstract

**Objective:** To analyse the situation and the possible variability of pharmaceutical provision to public nursing homes included in the "Project pilot" from hospital pharmacy services of the Andalusian Health Service.

**Method:** Cross-sectional multicenter study. A questionnaire of 36 questions including: nursing homes characteristics, legislation, pharmacotherapeutic guide and prescription, preparation and transport, dispensation, administration, pharmaceutical activity and healthcare data.

**Results:** We included 13 nursing homes. Everyone had a medicines store. All dispensed in individualized unit dose. Three nursing homes did not have a work space for the pharmacist. The pharmacist did not move to the nursing home in three of them.

**Conclusions:** Although there is variability in the pharmaceutical provision to nursing homes included in the "Pilot Project", we have identified strengths (unit dose system of medication distribution) and opportunities to improve (increase of the time of presence of the pharmacist in the nursing homes).

## PALABRAS CLAVE

Centros sociosanitarios; Encuestas y cuestionarios;  
Atención farmacéutica; Servicio de Farmacia Hospitalaria;  
Proyecto piloto.

## KEYWORDS

Nursing homes; Surveys and Questionnaires;  
Pharmaceutical care; Hospital pharmacy service;  
Pilot project.



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.

## Introducción

La sociedad está sufriendo un progresivo y sostenido aumento de edad, lo que conlleva un incremento en la incidencia de enfermedades crónicas. El actual cambio de paradigma sanitario está generando reformas en el modelo asistencial con el fin de aportar continuidad asistencial, integración de los procesos y coordinación sociosanitaria, garantizando al mismo tiempo la sostenibilidad del sistema sanitario<sup>1,2</sup>.

La prestación farmacéutica (PF) en los centros sociosanitarios residenciales (CSSR) constituye un punto clave para la mejora de la calidad asistencial y la optimización de los recursos sanitarios. En este sentido, el Real Decreto-Ley 16/2012 de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones<sup>3</sup> establece medidas relativas a la atención farmacéutica en los centros de asistencia social. En concreto, especifica la obligación de establecer un servicio de farmacia hospitalaria (SFH) propio en los centros de 100 o más camas, o bien, mediante acuerdos o convenios, un depósito de medicamentos vinculado al SFH de la red pública de referencia<sup>3</sup>.

Esta nueva situación legal ha obligado a las comunidades autónomas a reestructurar su modelo de atención farmacéutica y, en los últimos años, gran parte de los gobiernos regionales han incluido en sus respectivas leyes de ordenación farmacéutica la regulación de la PF en CSSR. Sin embargo, aunque son muchas las comunidades autónomas que han desarrollado esta normativa, existe gran disparidad en los modelos desarrollados en el conjunto de España<sup>4,5</sup>, e incluso aún quedan algunas que no se han ajustado al marco legal propuesto<sup>6</sup>.

Después de la Ley 22/2007, de 18 de septiembre, de Farmacia de Andalucía<sup>7</sup> se publicó, en enero de 2016, el Decreto 512/2015, de 29 de diciembre, de PF en los CSSR de Andalucía<sup>8</sup>, que regula la organización de la gestión de la PF del Sistema Sanitario Público de Andalucía en los CSSR, para las personas residentes con derecho a la misma. A diferencia del Real Decreto-Ley 16/2012<sup>3</sup>, el Decreto andaluz indica la obligatoriedad de disponer, en los CSSR con más de 50 camas, de un depósito de medicamentos vinculado al SFH del hospital del Servicio Andaluz de Salud, dentro de su área de salud de referencia.

La aplicación de dicho Decreto comenzó en septiembre de 2016, en formato piloto, en los CSSR públicos de la Junta de Andalucía con gestión propia, dependientes de la Dirección General de Personas Mayores y más de 50 camas<sup>8</sup>. Tomando como punto de partida que las autoridades competentes no han dado instrucciones sobre cómo llevar a cabo el procedimiento de implantación de la PF a los CSSR del proyecto piloto, dicha prestación podría haberse iniciado de forma no homogénea. Por tanto, la finalidad del presente estudio es proporcionar información de los distintos modelos establecidos e identificar fortalezas y puntos de mejora ante la posible extensión del proyecto a otros centros.

El objetivo del trabajo es analizar la situación y la posible variabilidad de la PF a los CSSR, incluidos en el proyecto piloto, vinculados a un SFH del Servicio Andaluz de Salud en su área de salud de referencia.

## Métodos

Estudio multicéntrico transversal. Para analizar la situación después de 16 meses del inicio del pilotaje, se diseñó un cuestionario cuya versión inicial, propuesta por los autores del estudio y con 42 preguntas, fue revisada por dos expertos colaboradores externos teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Adecuación de las preguntas: si permitían obtener la información requerida.
- Tipo de enunciado: adecuación del enunciado en cuanto a su expresión, redacción y extensión de los ítems.
- Estructura del cuestionario: idoneidad de la categorización de las preguntas y si seguían un orden lógico.

El cuestionario revisado fue remitido a través de correo electrónico en enero de 2018 a cada uno de los farmacéuticos de hospital responsables de CSSR de los SFH (12) que iniciaron, en septiembre de 2016, el proceso piloto de implantación de la PF a 13 CSSR de la Junta de Andalucía con gestión propia dependientes de la Dirección General de Personas Mayores y más de 50 camas (dos CSSR estaban vinculados a un mismo SFH con dos farmacéuticos de hospital responsables). Todas las preguntas debían ser respondidas obligatoriamente. Un mes después se realizó un recordatorio telefónico a aquellos que no habían contestado.

Estos centros tenían residentes dependientes y/o no dependientes. La situación de dependencia se determinó en función del nivel de autonomía de los residentes, obtenida mediante nueve variables del Conjunto Mínimo Básico de Datos, y de la intensidad del cuidado requerido, medido con el tiempo de enfermería<sup>9</sup>.

El registro y análisis de datos se realizó en Excel® 2007 entre marzo y abril de 2018. Se realizó un análisis descriptivo mediante media y desviación estándar (DE), o bien, mediana y rango intercuartílico, en caso de asimetría, para variables cuantitativas, y mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

## Resultados

La versión final del cuestionario constaba de 36 preguntas. Seis se excluyeron, tras la revisión y consenso de los dos expertos, por no tener relevancia para el estudio. Éstas fueron agrupadas en siete secciones: a) características del CSSR (5 preguntas), b) legislación (3), c) guía farmacoterapéutica (GFT) y prescripción (5), d) preparación y transporte (7), e) dispensación (6), f) administración (3), g) actividad farmacéutica y datos asistenciales (7). Las preguntas del cuestionario se clasificaron en variables estadísticas: cuantitativas (5) y cualitativas (31), siendo estas últimas cerradas de tipo sí/no (20) o cerradas de opción múltiple (11).

Todos los farmacéuticos que iniciaron el pilotaje respondieron el cuestionario; el 69,2% tras el correo electrónico enviado, el resto después de contactar telefónicamente. Los diferentes SFH comenzaron la PF a CSSR en distintas fechas. Cuatro de ellos lo iniciaron en el año 2016; seis, en el primer semestre de 2017; un centro, en julio de 2017, y los otros dos, en octubre de 2017.

El número total de camas disponible fue 1.909, siendo la ocupación del 74,9%. Dos de los CSSR tenían más de 200 camas disponibles; siete, entre 100 y 200 camas; el resto, menos de 100. Tres centros tenían sólo residentes dependientes, en el resto residían tanto éstos como no dependientes. En cuanto a la atención farmacéutica prestada tras la implantación del piloto, todos disponían de depósito de medicamentos y *stock* para urgencias y/o patologías agudas. Diez centros disponían de un libro de contabilidad de estupefacientes y todos conservaban éstos bajo llave. En nueve centros se consensó una GFT. La mayoría de ellos implantó la prescripción electrónica asistida en todas las camas. Todos dispensaban en dosis unitaria individualizada. Tres CSSR no disponían de puesto de trabajo para el farmacéutico. El farmacéutico no se desplazaba al centro en tres de ellos. En la tabla 1 se presentan los resultados del cuestionario.

## Discusión

Nuestro estudio refleja la variabilidad en la implantación de la PF a los CSSR incluidos en el pilotaje, consecuencia de la falta de directrices dadas de forma previa al inicio de este proyecto. Otro factor al que puede atribuirse dicha variabilidad es la diferencia en cuanto a la cartera de servicios de cada SFH. Además, aunque la ratio de dedicación contemplada en el Decreto<sup>8</sup> es de 25 minutos para el farmacéutico, por cama y mes, no se está cumpliendo igualmente en todos los centros, hecho que puede influir en las distintas actividades farmacéuticas llevadas a cabo. Por otro lado, la implicación de los CSSR es otro de los puntos clave. De acuerdo con esto, el farmacéutico de hospital responsable de cada centro ha desarrollado la actividad de la mejor forma posible.

A través de este trabajo identificamos las fortalezas del pilotaje, dentro de las cuales encontramos que todos cuentan con un depósito de medicamentos con *stock* para urgencias y/o patologías agudas. Uno de los puntos clave de la atención farmacéutica especializada es el establecimiento de un sistema de gestión farmacoterapéutica basado en la evaluación y selección de medicamentos y productos nutricionales, mediante la creación de una Comisión de Farmacia y Terapéutica propia o la incorporación de representantes de los CSSR a la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, teniendo en cuenta las necesidades de los pacientes y el nivel asistencial de los centros<sup>6</sup>. En más de dos tercios de los centros del pilotaje se ha consensado una GFT. Por otro lado, la integración de los sistemas de información y la utilización de las aplicaciones corporativas de prescripción electrónica asistida, implantada en 12 de los centros, ha permitido la dispensación de medicamentos en todos los centros por un sistema de dispensación en dosis unitaria individualizada. Ambos aspectos contribuirán

**Tabla 1.** Respuestas del cuestionario realizado a los 13 centros sociosanitarios residenciales

Pregunta del cuestionario	
<b>a) Características del CSSR</b>	
Camas disponibles: media (DE)	146,8 (58,9)
Camas ocupadas: media (DE)	110,0 (50,6)
Residentes dependientes: n (%)	989 (69,2)
Residentes no dependientes: n (%)	441 (30,8)
N.º de centros con depósito de medicamentos: n (%)	13 (100,0)
N.º de centros con stock para urgencias y/o patologías agudas: n (%)	13 (100,0)
N.º de centros con stock "de reserva" de medicación crónica habitual: n (%)	11 (84,6)
<b>b) Cumplimiento de la legislación</b>	
N.º de centros con compromiso de gestión* firmado: n (%)	10 (76,9)
N.º de centros que cuentan con libro de contabilidad de estupefacientes: n (%)	10 (76,9)
N.º de centros que conservan los estupefacientes bajo llave: n (%)	13 (100,0)
<b>c) GFT y prescripción</b>	
N.º de centros con GFT consensuada entre farmacéuticos de hospital y médicos: n (%)	9 (69,2)
Incluye anexos con información relevante: n (%)	4 (44,4)
Publicada con registro ISBN: n (%)	4 (44,4)
Principios activos incluidos en las GFT: media (DE)	280,3 (40,0)
N.º de centros con prescripción electrónica asistida en todas las camas: n (%)	12 (92,3)
N.º de centros según el programa de prescripción electrónica asistida utilizado: n (%)	
- APD ATHOS-Prisma®	10 (76,9)
- Farmatools®	3 (23,1)
Medicamentos no incluidos en GFT prescritos en cada CSSR** (en el momento de responder la encuesta): media (DE)	4,8 (5,9)
N.º total de residentes en todos los CSSR con uno o más medicamentos prescritos no incluidos en GFT (en el momento de responder la encuesta): n (%)	62 (4,3)
<b>d) Preparación y transporte</b>	
N.º de centros según la automatización o no en la preparación de los tratamientos individualizados de los residentes: n (%)	
- Automatizada (carrusel vertical)	5 (38,5)
- Manual	8 (61,5)
N.º de centros según la automatización o no en la preparación de reposición de medicamentos de stock: n (%)	
- Automatizada (carrusel horizontal)	2 (15,4)
- Manual	11 (84,6)
N.º de centros según el transporte de tratamientos individualizados: n (%)	
- Bolsas de plástico con cierre hermético individualizadas por residente y organizadas en cajas	7 (53,8)
- Carros de medicación con un cajetín para cada cama	4 (30,8)
- Maletín con cajetines de medicación	1 (7,7)
- Bandeja de distribución de medicación con siete pastilleros semanales extraíbles	1 (7,7)
N.º de centros a los que se transporta la medicación termolábil con dispositivo de registro de temperatura: n (%)	1 (7,7)
N.º de centros según el encargado del transporte de la medicación individualizada y de stock: n (%)	
- SFH	12 (92,3)
- CSSR	1 (7,7)
N.º de centros según los días de transporte de medicación por semana: n (%)	
- 1 día	4 (30,8)
- 2 días	7 (53,8)
- 7 días	2 (15,4)
N.º de centros según el encargado del transporte de medicación de urgencia: n (%)	
- SFH	4 (30,8)
- CSSR	8 (61,5)
- Recetas a oficina de farmacia***	1 (7,7)
<b>e) Dispensación</b>	
N.º de centros con sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitaria: n (%)	13 (100,0)
N.º de centros según la periodicidad de dispensación: n (%)	
En residentes dependientes (n = 13):	13 (100,0)
- Semanal	0 (0,0)
- Mensual	
En residentes no dependientes (n = 10):	4 (40,0)
- Semanal	6 (60,0)
- Mensual	

**Tabla 1 (cont.).** Respuestas del cuestionario realizado a los 13 centros sociosanitarios residenciales

Pregunta del cuestionario	
<b>e) Dispensación (cont.)</b>	
N.º de centros con dispensación de medicamentos excluidos de la financiación del Sistema Nacional de Salud pero incluidos en la GFT del hospital de referencia: n (%)	8 (61,5)
N.º de centros con dispensación de medicamentos de diagnóstico hospitalario y uso hospitalario: n (%)	13 (100,0)
N.º de centros con residentes con asistencia sanitaria privada: n (%)	8 (61,5)
N.º de centros según el responsable de la notificación de errores de dispensación: n (%)	
- Enfermería	12 (92,3)
- Médico	1 (7,7)
<b>f) Administración</b>	
N.º de centros según el sistema de administración: n (%)	
- Vasitos diarios	3 (23,1)
- Bandejas diarias	9 (69,2)
- Bandejas semanales	1 (7,7)
N.º de centros con residentes con soporte nutricional (en el momento de responder la encuesta): n (%)	10 (76,9)
Residentes con soporte nutricional por CSSR (en el momento de responder la encuesta): mediana (rango intercuartílico)	3,0 (5,0)
<b>g) Actividad farmacéutica y datos asistenciales</b>	
N.º de centros con puesto de trabajo para el farmacéutico de hospital: n (%)	10 (76,9)
N.º de centros con acceso remoto habilitado al terminal del SFH a través de una red privada virtual: n (%)	9 (69,2)
N.º de centros según la presencia física del farmacéutico (horas/semana): n (%)	
- Ninguna	3 (23,1)
- 1 a 6	6 (46,1)
- 7 a 12	4 (30,8)
N.º de centros en los que el farmacéutico controla la indicación de los medicamentos con visado de inspección: n (%)	10 (76,9)
N.º de centros en los que el farmacéutico realiza conciliación de la medicación en las transiciones asistenciales: n (%)	12 (92,3)
N.º de centros en los que el farmacéutico realiza recomendaciones de administración de medicamentos y de compatibilidad con la nutrición enteral: n (%)	5 (38,5)
N.º de centros en los que el farmacéutico realiza actividades de farmacocinética e individualización posológica: n (%)	1 (7,7)

CSSR: centro sociosanitario residencial; DE: desviación estándar; GFT: guía farmacoterapéutica; n: número de CSSR; SFH: servicio de farmacia hospitalaria.

\*Compromiso de gestión: documento normalizado con las actuaciones que el servicio de farmacia hospitalaria realizará conforme a lo establecido en el Decreto 512/2015<sup>8</sup>, y que debe ser suscrito por las personas responsables de la gestión tanto del centro hospitalario como del centro sociosanitario residencial.

\*\*De éstos, solamente aquellos medicamentos no incluidos en guía farmacoterapéutica e incluidos en la financiación del Sistema Nacional de Salud son dispensados por el servicio de farmacia del hospital.

\*\*\*Modelo de prestación farmacéutica a centros sociosanitarios residenciales anterior al Decreto 512/2015<sup>8</sup>.

al desarrollo de una atención farmacéutica especializada adecuada, con la valoración integral del paciente y la revisión continua y periódica de los tratamientos, actividades recomendadas según la bibliografía publicada<sup>6</sup>. Otra de las fortalezas, incorporada en todos los centros del pilotaje, es la cobertura de las necesidades de tratamiento con medicamentos de diagnóstico hospitalario y uso hospitalario en el propio centro, evitando la derivación al hospital. Además, el farmacéutico realiza la conciliación en las transiciones asistenciales en la mayoría de los CSSR.

Cabe destacar los puntos de mejora identificados tras el análisis del cuestionario, como una mayor automatización en la preparación de los tratamientos individualizados, con el fin de reducir los errores de medicación, tal y como se refleja en algunos trabajos<sup>10</sup>, y el transporte de la medicación termolábil con dispositivo de registro de temperatura para garantizar su adecuada conservación. Disponer de un puesto de trabajo para el farmacéutico (tres centros de nuestro estudio no cuentan con uno), así como tener acceso remoto al terminal del SFH a través de una red privada virtual (cuatro no lo tienen habilitado), es esencial para aumentar el tiempo de presencia física del farmacéutico en los CSSR. El objetivo es aumentar la integración del farmacéutico en el equipo interdisciplinar y mejorar la atención farmacéutica prestada, por ejemplo, la realización de recomendaciones de administración de medicamentos y de compatibilidad con el soporte nutricional, actividades que no se realizan en más del 60% de los centros del pilotaje. Únicamente se realizan actividades de farmacocinética e individualización posológica en uno de los centros del pilotaje, lo que puede deberse a que el farmacéutico responsable de este trabajo es distinto al encargado de la atención farmacéutica a CSSR.

Este aspecto es otra de las mejoras a implantar en aquellos centros donde el SFH de referencia disponga de esta actividad en su cartera de servicios.

Hasta el momento no existe ningún estudio en España donde se analice la situación y variabilidad de la PF a los CSSR de una comunidad autónoma. A nivel nacional existen algunos documentos que analizan diferentes modelos asistenciales. Un informe, publicado en 2013, contempla la variedad de experiencias de PF que podemos encontrar en España, tanto desde la oficina de farmacia como desde servicios de atención especializada; analiza la situación de aquel momento y hace una propuesta para su desarrollo desde los servicios de farmacia<sup>6</sup>. En España, la asistencia farmacéutica especializada en CSSR se ha desarrollado principalmente mediante dos modelos: creando un SFH propio de CSSR con o sin depósitos de medicamentos en otros CSSR vinculados al mismo o bien mediante el SFH del hospital de referencia con depósito de medicamentos en el CSSR<sup>6</sup>. El modelo implantado en todos los CSSR incluidos en nuestro estudio se basa, al igual que en otro estudio publicado en nuestro país<sup>11</sup>, en la creación de depósitos de medicamentos vinculados a un SFH, establecidos mediante acuerdos entre las Consejerías competentes. Este estudio aborda algunos aspectos similares a los de nuestro cuestionario, y que dan valor a la atención farmacéutica especializada, como son: el desarrollo de un sistema de GFT para la gestión de la farmacoterapia; un sistema de distribución de medicamentos semanal, al igual que en todos los residentes dependientes de los centros del pilotaje; la dispensación de medicamentos de uso hospitalario, y la implantación de la prescripción electrónica asistida en los CSSR, entre otros.

Como limitaciones del estudio destacamos que el cuestionario utilizado no está validado. Además del bajo número de CSSR incluidos en el proyecto piloto del Decreto 512/2015<sup>8</sup>, todos ellos son de una misma comunidad autónoma, por lo que los resultados no serán muy generalizables. Otra limitación es que, en el momento del envío del cuestionario, dos SFH llevaban prestando el servicio tan sólo tres meses, hecho que puede ser una posible fuente de variabilidad en la atención prestada.

Una de las líneas futuras de investigación podría ser analizar cómo las diferencias en el procedimiento de implantación de la PF pueden influir en la calidad de la atención prestada o de los resultados en salud.

Podemos concluir que, aunque existe cierta variabilidad intercentros en cuanto a la PF, se han identificado fortalezas, principalmente la dispensación de medicamentos en todos los centros por un sistema de dispensación en dosis unitaria, y puntos de mejora, destacando la necesidad de aumentar el tiempo de presencia física del farmacéutico en los centros.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

Raúl Albornoz López, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Susana Belda Rustarazo, Servicio de Farmacia, Campus de la Salud, Granada. Susana Cifuentes Cabello, Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería. Jesús M.º Fernández Martín, Servicio de Farmacia, Hospital Regional de Málaga, Málaga. Estefanía Gabella Bazarot, Servicio de Farmacia, Hospital Nuestra Señora de la Merced, Osuna (Sevilla). Miriam Gallego Galisteo, Servicio de Farmacia, Hospital Punta de Europa,

## Bibliografía

1. Libro Blanco de la Coordinación Sociosanitaria en España. [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [consultado 15/5/2018]. Disponible en: <https://www.apeto.com/assets/asociosanitaria2011.pdf>
2. Ferrer-Arnedo C, Orozco-Beltrán D, Román-Sánchez P, coordinadores. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012 [consultado 15/5/2018]. Disponible en: [http://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA\\_ABORDAJE\\_CRONICIDAD.pdf](http://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf)
3. Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado, n.º 98, 24 de abril de 2012.
4. Aliberas J, Catalán A, Pons JMV. Modelos asistenciales de prestación farmacéutica en centros sociosanitarios. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
5. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. *Farm Hosp*. 2016;40(4):302-15. DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10430
6. Peris Martí JF, Fernández Villalba E, García-Mina Freire M, Santos Ramos B, Albiñana Pérez MS, Delgado Silveira E, et al. Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios. Análisis de Situación y Propuesta CRONOS-SEFH. [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [consultado 23/4/2018]. Disponible en: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier\\_CRONOS\\_2013.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier_CRONOS_2013.pdf)
7. Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, n.º 254, 28 de diciembre de 2007.
8. Decreto 512/2015, de 29 de diciembre, de prestación farmacéutica en los centros sociosanitarios residenciales de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, n.º 2, 5 de enero de 2016.
9. Duque JM, Mateo A, coordinadores. Calidad y dependencia. Grados de dependencia y necesidades de servicios. [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2007 [consultado 23/9/2018]. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/imserso-calidad-01.pdf>
10. James KL, Barlow D, McArtney R, Hiom S, Roberts D, Whittlesea C. Incidence, type and causes of dispensing errors: a review of the literature. *Int J Pharm Pract*. 2009;17:9-30.
11. Martín Alcalde E, Blanco Crespo M, Horta Hernández AM. Implantación de un Modelo de Atención Farmacéutica Especializada en centros sociosanitarios. *Rev OFIL*. 2017;27(3):241-6.

Algeciras (Cádiz). Lucrecia García Martínez, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Beatriz García Robredo, Servicio de Farmacia, Hospital Nuestra Señora de la Merced, Osuna (Sevilla). M.º del Pilar López López, Servicio de Farmacia, Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda (Jaén). Rosario Mora Santiago, Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. Raquel Sánchez del Moral, Servicio de Farmacia, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. Bernardo Santos Ramos, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Victoria Vázquez Vela, Servicio de Farmacia, Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera (Cádiz).

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

El estudio muestra la situación de la prestación farmacéutica desde los servicios de farmacia de hospital a los centros sociosanitarios residenciales públicos de la Junta de Andalucía incluidos en el proyecto piloto y la variabilidad de ésta; datos obtenidos mediante envío de un cuestionario diseñado a tal efecto. Hasta la fecha no hay ningún estudio en España de estas características.

Los resultados del estudio indican que, aunque existe cierta variabilidad en la prestación farmacéutica a los centros sociosanitarios residenciales del pilotaje, se han identificado tanto fortalezas, principalmente la dispensación de medicamentos en dosis unitaria, como puntos de mejora, destacando la necesidad de un aumento de la presencia del farmacéutico en los centros.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Variability of pharmaceutical provision to nursing homes from hospital pharmacy services

### Variabilidad de la prestación farmacéutica a centros sociosanitarios residenciales desde los servicios de farmacia de hospital

María Rosa Cantudo-Cuenca<sup>1</sup>, María Dolores Cantudo-Cuenca<sup>2</sup>,  
Belén María Muñoz-Cejudo<sup>1</sup>, Julio Cañizares Huarte-Mendicoa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital San Agustín, Linares, Área de Gestión Sanitaria Norte de Jaén, Jaén. Spain. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital San Juan de Dios, Sevilla. Spain. <sup>3</sup>Centro Residencial para Personas Mayores de Heliópolis, Sevilla. Spain.

**Author of correspondence**

María Rosa Cantudo Cuenca  
Avda. San Cristóbal s/n. 2.ª planta.  
23700 Linares (Jaén), España

Email:  
rosa\_cantudo@hotmail.com

Received 20 June 2018;  
Accepted 21 December 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11104

**How to cite this work**

Cantudo-Cuenca MR, Cantudo-Cuenca MD, Muñoz-Cejudo BM, Cañizares Huarte-Mendicoa J. Variability of pharmaceutical provision to nursing homes from hospital pharmacy services. *Farm Hosp.* 2019;43(3):82-6.

## Abstract

**Objective:** To analyse the situation and the possible variability of pharmaceutical provision to public nursing homes included in the "Project pilot" from hospital pharmacy services of the Andalusian Health Service.

**Method:** Cross-sectional multicenter study. A questionnaire of 36 questions including: nursing homes characteristics, legislation, pharmacotherapeutic guide and prescription, preparation and transport, dispensation, administration, pharmaceutical activity and healthcare data.

**Results:** We included 13 nursing homes. Everyone had a medicines store. All dispensed in individualized unit dose. Three nursing homes did not have a work space for the pharmacist. The pharmacist did not move to the nursing home in three of them.

**Conclusions:** Although there is some variability in the pharmaceutical provision to nursing homes included in the "Pilot Project", we have identified strengths such as the dispensing of medicines as unit dose system and opportunities to improve such as the increase of the pharmacist's presence in nursing homes.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la situación y la posible variabilidad de la prestación farmacéutica a centros sociosanitarios residenciales públicos incluidos en un proyecto piloto vinculados a un servicio de farmacia de hospital del Servicio Andaluz de Salud.

**Método:** Estudio multicéntrico transversal. Se diseñó un cuestionario que incluye preguntas englobadas en: características del centro, legislación, guía farmacoterapéutica y prescripción, preparación y transporte, dispensación, administración, actividad farmacéutica y datos asistenciales.

**Resultados:** Se incluyeron los 13 centros del proyecto piloto; todos respondieron las 36 preguntas del cuestionario. Todos disponían de depósito de medicamentos. Todos dispensaban en dosis unitaria individualizada. Tres centros sociosanitarios no disponían de puesto de trabajo para el farmacéutico. El farmacéutico no se desplazaba al centro en tres de ellos.

**Conclusiones:** Aunque existe cierta variabilidad en la prestación farmacéutica a los centros sociosanitarios del pilotaje, se han identificado fortalezas, como la dispensación de medicamentos en dosis unitaria, y puntos de mejora como el aumento de la presencia del farmacéutico en los centros.

## KEYWORDS

Nursing homes; Surveys and Questionnaires;  
Pharmaceutical care; Hospital pharmacy service;  
Pilot project.

## PALABRAS CLAVE

Centros sociosanitarios; Encuestas y cuestionarios;  
Atención farmacéutica; Servicio de Farmacia Hospitalaria;  
Proyecto piloto.



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.



## Introduction

Worldwide, the population is steadily aging, which is leading to an increase in the incidence of chronic diseases. Current changes in the health-care paradigm are generating reforms in the healthcare model in order to provide continuity of care and to integrate health and social care processes and coordination, while ensuring the sustainability of the healthcare system<sup>1,2</sup>.

The pharmaceutical provision (PP) of nursing homes is a key aspect in improving quality of care and optimizing health resources. Thus, measures related to pharmaceutical care in nursing homes were established by Royal Decree-Law 16/2012 on urgent measures to ensure the sustainability of the Spanish National Health System and improve the quality and safety of its provision<sup>3</sup>. Specifically, it requires centres with 100 beds or more to establish a hospital pharmacy service (HPS) or, according to official agreements, a medication storage area in the nursing home that is under the management of a designated HPS from the corresponding public network<sup>3</sup>.

This new legal situation requires the Spanish autonomous regions to restructure their model of pharmaceutical care. Furthermore, several Spanish regional governments have recently included regulations on the PP of nursing homes in their respective pharmaceutical management laws. However, although many Spanish autonomous regions have developed these regulations, great disparities remain between the models developed throughout Spain<sup>4,5</sup>, and some autonomous regions have yet to adjust their model to the proposed legal framework<sup>6</sup>.

Law 22/2007 of 18 September on Andalusian Pharmacy<sup>7</sup> was followed by the publication in January 2016 of Decree 512/2015 of 29 December on the PP of nursing homes in Andalusia<sup>8</sup>. This Decree regulates the organization of the management of the PP of nursing homes in the Andalusian Public Health Service for residents with the right to such provision. Unlike Royal Decree-Law 16/2012<sup>3</sup>, Decree 512/2015 requires nursing homes with more than 50 beds to have a medication storage area linked to the HPS of a hospital within the Andalusian Health Service in its designated healthcare area.

Decree 512/2015 was first applied in September 2016 as a pilot project conducted in Andalusian public nursing homes under their own management with more than 50 beds and within the jurisdiction of the Department of Senior Citizens<sup>9</sup>. However, the responsible authorities did not provide instructions on how to implement the PP of the pilot project nursing homes, and thus such provision may have begun in an uneven manner. Therefore, the objective of this study was to provide information on the different established models and to identify the project's strengths and areas for improvement in the event of it being extended to other centres.

To this end, we analysed the current situation and variability of the PP of the nursing homes included in a pilot project linked to HPSs within the Andalusian Health Service in its designated health care area.

## Methods

Cross-sectional multicentre study.

An initial 42-item questionnaire was designed by the study authors to analyse the situation after a 16-month pilot period. The questionnaire was reviewed by two external collaborating experts, taking into account the following criteria:

- Suitability of the questions: whether they were able to obtain the required information.
- Wording: suitability regarding the style, register, and complexity of the sentence used for each item.
- Structure of the questionnaire: suitability of the categorization of the questions and whether they followed a logical order.

In January 2017, the revised questionnaire was sent by e-mail to each of the 12 HPS pharmacists responsible for the nursing homes. In September 2016, these pharmacists had begun to implement the PP of 13 Andalusian public nursing homes under their own management with more than 50 beds within the jurisdiction of the Department of Senior Citizens (two nursing homes were linked to the same HPS with two hospital pharmacists). All questions had to be answered. One month later, those who had not answered were sent a reminder by telephone.

These centres had dependent or non-dependent residents. Dependency was determined according to the degree of autonomy of the residents,

using nine variables of the Minimum Basic Data Set, and the amount of care required as measured by nursing time<sup>9</sup>.

All data were recorded and analysed between March 2018 and April 2018 using Excel 2007. In the descriptive analysis, quantitative variables are expressed as means and standard deviations (SD) or as medians and interquartile ranges (IRC). In the case of asymmetry, qualitative variables are expressed as frequencies and percentages.

## Results

After reviewing the initial 42-item questionnaire, the two experts agreed to exclude six questions due to their lack of relevance to the study. Thus, the final version of the questionnaire comprised 36 questions, which were grouped into seven sections: a) characteristics of the nursing home (5 questions), b) adherence with legislation (3 questions), c) pharmacotherapeutic guide (PTG) and prescription (5 questions), d) preparation and transport (7 questions), e) dispensing (6 questions), f) administration (3 questions), and g) pharmaceutical activity and healthcare data (7 questions). The questions were classified into statistical variables: quantitative (5 questions) and qualitative (31 questions). Qualitative questions were divided into closed Yes/No questions (20) or closed multiple choice questions (11).

All the pharmacists who started the pilot project answered the questionnaire: 69.2% answered the email, and the remainder replied after they had been contacted by telephone. The HPSs started the PP of nursing homes at different times. Four HPSs started in 2016, six in the first half of 2017, one in July 2017, and the remaining two in October 2017.

The total number of beds available was 1909 with an occupancy rate of 74.9%. Two of the nursing homes had more than 200 beds available, seven had between 100 and 200 beds available, and the remainder had less than 100 beds available. Three centres only had dependent residents, and the remainder had dependent and non-dependent residents. Regarding pharmaceutical care after the implementation of the pilot project, all centres had a medication storage area and stock for emergencies or acute disease. Ten centres had a narcotics log book. All narcotics were kept under lock and key. Nine centres had agreed upon a PTG. Most of the centres had implemented an electronic prescription service (EPS) for all beds. All centres dispensed medicines as individualized unit doses. Three nursing homes did not have a working area available for a pharmacist, and three of the nursing homes did not have a visiting pharmacist. Table 1 shows the results of the questionnaire.

## Discussion

This study found variability in the implementation of PP to the pilot project nursing homes, which was a consequence of the lack of guidelines prior to the inception of the project. Differences in the service portfolio of each HPS were another contributing factor. In addition, although Decree 512/2015<sup>8</sup> considered that pharmacists should dedicate around 25 minutes per bed and month, this ratio was not equally fulfilled in all the centres. This disparity may have been due to the different pharmaceutical activities conducted. Another key issue was the uneven involvement of the nursing homes: thus, the visiting hospital pharmacists had to conduct their activity as best they could.

One of the main strengths of the pilot project was that, after its implementation, all centres had a medical storage area with a stock for emergencies or acute disease. A key aspect of specialized pharmaceutical care is the establishment of a pharmacotherapeutic management system based on the evaluation and selection of medicines and nutritional products while taking into account the needs of the patients and the level of care provided by the centres<sup>6</sup>. Such systems are established by the creation of a Pharmacy and Therapeutics Committee in the centre or the incorporation of representatives from the nursing home into the Pharmacy and Therapeutics Committee of the hospital. More than two-thirds of the pilot centres agreed to establish these systems. The implementation of information systems and the use of commercial EPS applications in 12 of the centres led to medicines being dispensed as individualized unit doses. Both these aspects will contribute to the development of adequate specialized pharmaceutical care that includes patient assessment and continuous and periodic review of the treatments, which are recommended activities according to the published literature<sup>6</sup>. Another strength of the pilot project was the coverage of treatment needs

**Table 1.** Responses to the Questionnaire Completed by the 13 Nursing Homes

Questionnaire topics	
a) Characteristics of the nursing home	
Available beds: mean (SD)	146.8 (58.9)
Occupied beds: mean (SD)	110.0 (50.6)
Dependent residents: n (%)	989 (69.2)
Non-dependent residents: n (%)	441 (30.8)
Number of centres with a medication storage area: n (%)	13 (100.0)
Number of centres with stock for emergencies or acute disease: n (%)	13 (100.0)
Number of centres with a backup stock of standard chronic medication: n (%)	11 (84.6)
b) Adherence with legislation	
Number of centres with a signed management agreement*: n (%)	10 (76.9)
Number of centres with a narcotics log book: n (%)	10 (76.9)
Number of centres that keep narcotics under lock and key: n (%)	13 (100.0)
c) PTG and prescription	
Number of centres with a PTG agreed between hospital pharmacists and doctors: n (%)	9 (69.2)
Includes annexes with relevant information: n (%)	4 (44.4)
Published with ISBN registration: n (%)	4 (44.4)
Active principles included in the PTG: mean (SD)	280.3 (40.0)
Number of centres with EPS for all beds: n (%)	12 (92.3)
Number of centres by EPS used: n (%)	
- APD ATHOS-Prisma®	10 (76.9)
- Farmatools®	3 (23.1)
Drugs not included in the PTG prescribed in each nursing home** (at the time of the survey): mean (SD)	4.8 (5.9)
Total number of residents receiving one or more prescribed medications not included in the PTG in all nursing homes (at the time of the survey): n (%)	62 (4.3)
d) Preparation and transportation	
Number of centres with automated preparation of individualized treatments for residents: n (%)	
- Automated (vertical carousel)	5 (38.5)
- Manual	8 (61.5)
Number of centres with automated medical stock replacement: n (%)	
- Automated (horizontal carousel)	2 (15.4)
- Manual	11 (84.6)
Number of centres by transportation of individualized treatments: n (%)	
- Hermetically sealed plastic bags individualized per resident and organized in boxes	7 (53.8)
- Medicine carts with a box for each bed	4 (30.8)
- Case with medication boxes	1 (7.7)
- Medication distribution tray with seven removable weekly pillboxes	1 (7.7)
Number of centres to which thermolabile medications with temperature recording devices are transported: n (%)	1 (7.7)
Number of centres with a person responsible for transporting individualized medication and stock: n (%)	
- HPS	12 (92.3)
- Nursing home	1 (7.7)
Number of centres by number of medication transport runs per week: n (%)	
- 1 d	4 (30.8)
- 2 d	7 (53.8)
- 7 d	2 (15.4)
Number of centres with a person responsible for transporting emergency medication: n (%)	
- HPS	4 (30.8)
- Nursing home	8 (61.5)
- Prescriptions sent to retail pharmacies***	1 (7.7)
e) Dispensing	
Number of centres with a unit-dose medication dispensing system: n (%)	13 (100.0)
Number of centres by dispensing period: n (%)	
With dependent residents (n = 13):	
- Weekly	13 (100.0)
- Monthly	0 (0.0)
With non-dependent residents (n = 10):	
- Weekly	4 (40.0)
- Monthly	6 (60.0)

**Table 1 (cont.).** Responses to the Questionnaire Completed by the 13 Nursing Homes

Questionnaire topics	
e) Dispensing (cont.)	
Number of centres dispensing drugs without Spanish National Health System funding but included in the PTG of the reference hospital: n (%)	8 (61.5)
Number of centres dispensing hospital diagnosis drugs and hospital use drugs: n (%)	13 (100.0)
Number of centres with residents with private healthcare: n (%)	8 (61.5)
Number of centres with a person responsible for the notification of dispensing errors: n (%)	
- Nurses	12 (92.3)
- Doctor	1 (7.7)
f) Administration	
Number of centres by system of administration: n (%)	
- Daily cups	3 (23.1)
- Daily trays	9 (69.2)
- Weekly trays	1 (7.7)
Number of centres with residents with nutritional support (at the time of the survey): n (%)	10 (76.9)
Residents with nutritional support by nursing home (at the time of the survey): median (interquartile range)	3.0 (5.0)
g) Pharmaceutical activity and healthcare data	
Number of centres with a working area for the hospital pharmacist: n (%)	10 (76.9)
Number of centres with remote access to an HPS terminal via a virtual private network: n (%)	9 (69.2)
Number of centres by amount of time pharmacists are physically present (h/w): n (%)	
- None	3 (23.1)
- 1 to 6	6 (46.1)
- 7 to 12	4 (30.8)
Number of centres in which the pharmacist manages indications for medicines needing a prescription inspection validation visa: n (%)	10 (76.9)
Number of centres in which the pharmacist performs medication reconciliation in transitional care: n (%)	12 (92.3)
Number of centres in which the pharmacist makes recommendations for the administration of medicines and their compatibility with enteral nutrition: n (%)	5 (38.5)
Number of centres in which the pharmacist conducts pharmacokinetic and individualized dosing activity: n (%)	1 (7.7)

EPS, electronic prescription service; HPS, hospital pharmacy service; PTG, pharmacotherapeutic guide; SD, standard deviation.

\*Management agreement: standardised form describing the steps that the hospital pharmacy service will take according to the provisions of Decree 512/2015<sup>8</sup> and that must be signed by those responsible for managing both the hospital centre and the nursing home.

\*\*Of these, only drugs not included in the pharmacotherapeutic guide but receiving Spanish National Health System funding are dispensed by the Hospital Pharmacy Service.

\*\*\*Model of pharmaceutical provision of nursing homes prior to Decree 512/2015<sup>8</sup>.

using hospital diagnostic drugs and hospital use drugs in each centre, thus avoiding hospital referrals. This aspect was incorporated in all the pilot centres. In addition, the pharmacist performs transitional care in most of the nursing homes.

Analysis of the results of the questionnaire identified areas for improvement, such as the need for greater automation in the preparation of individualized treatments in order to reduce medication errors, as suggested in other studies<sup>10</sup>, and the need for temperature recording devices when transporting thermolabile medications to ensure their proper conservation. The following aspects are essential to increasing the amount of time that pharmacists are physically present in the nursing homes: a working area for the pharmacist (three centres included in the study did not have one); and having available remote access to an HPS terminal through a virtual private network (four centres did not have one). The aim is to increase the pharmacists' level of integration in the interdisciplinary team and to improve the pharmaceutical care provided. For example, the latter could take the form of making recommendations on the administration of medicines and their compatibility with nutritional support. These types of activity were not implemented in more than 60% of the pilot centres. Pharmacokinetics and individualized dosing activities were conducted in only one of the pilot centres, which may be due to the pharmacist responsible for this activity being different from the person in charge of pharmaceutical care to the nursing homes. This latter aspect is a further improvement to be implemented in centres in which the designated HPS includes this activity in its service portfolio.

To date, no studies have analysed the situation and variability of the PP of nursing homes in a Spanish autonomous region. Some studies have analysed

different care models in Spain as a whole. For example, a report published in 2013 analysed the variety of PP from retail pharmacies and specialized pharmacy services in Spain at that time and made proposals for its development from pharmacy services<sup>6</sup>. In Spain, specialized pharmaceutical care in nursing homes has been mainly developed through two models: the creation of an HPS by each nursing home linked to other nursing homes with or without medication storage areas, or through the HPS of the reference hospital with a medication storage area in the nursing home<sup>6</sup>. The model implemented in all the pilot nursing homes was based on the creation of medication storage areas linked to an HPS, as established in agreements between the responsible bodies. This approach was similar to that of another study conducted in Spain<sup>11</sup>, which addressed some aspects similar to those included in our questionnaire. It focussed on specialized pharmaceutical care, such as the development of a PTG system for the management of pharmacotherapy, a weekly medication distribution system (as conducted in all of the pilot centres with dependent residents), the dispensing of hospital use drugs, and the implementation of an EPS in the nursing home.

The present study has some limitations. Firstly, we emphasize that the questionnaire used was not validated. Secondly, the number of nursing homes included in the Decree 512/2015<sup>8</sup> pilot project was low and all of them were from the same Spanish autonomous region; thus, the results cannot be easily generalized. Thirdly, at the time of sending the questionnaire, two HPSs had been providing the service for only three months, which could have been a possible source of variability in the care provided.

A future line of research could analyse differences in implementing PP and their effect on the quality of care provided or health outcomes.

In conclusion, although some inter-centre variability in PP was found, several strengths were identified, the main one being the dispensing of medicines as unit doses in all centres. The main area for improvement was the need to increase the amount of time that pharmacists are physically present in the centres.

## Funding

No funding.

## Acknowledgements

Raúl Albornoz López, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Susana Belda Rustarazo, Servicio de Farmacia, Campus de la Salud, Granada. Susana Cifuentes Cabello, Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería. Jesús M.º Fernández Martín, Servicio de Farmacia, Hospital Regional de Málaga, Málaga. Estefanía Gabella Bazarot, Servicio de Farmacia, Hospital Nuestra Señora de la Merced, Osuna (Sevilla). Miriam Gallego Galisteo, Servicio de Farmacia, Hospital Punta de Europa, Algeciras (Cádiz). Lucrecia García Martínez, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Beatriz García Robredo, Servicio de Farmacia, Hospital Nuestra Señora de la Merced, Osuna (Sevilla). M.º del Pilar López López, Servicio de Farmacia, Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda (Jaén), Rosario Mora Santiago, Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la

## Bibliography

1. Libro Blanco de la Coordinación Sociosanitaria en España. [Monography at Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [accessed 15/05/2018]. Available at: <https://www.apeto.com/assets/asociosanitaria2011.pdf>
2. Ferrer-Arnedo C, Orozco-Beltrán D, Román-Sánchez P, coordinadores. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. [Monography at Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012 [accessed 15/05/2018]. Available at: [http://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA\\_ABORDAJE\\_CRONICIDAD.pdf](http://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf)
3. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado, n.º 98, 24 Apr 2012.
4. Aliberas J, Catalán A, Pons JMW. Modelos asistenciales de prestación farmacéutica en centros sociosanitarios. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
5. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. Farm Hosp. 2016;40(4):302-15. DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10430
6. Peris Martí JF, Fernández Villalba E, García-Mina Freire M, Santos Ramos B, Albiñana Pérez MS, Delgado Silveira E, et al. Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios. Análisis de Situación y Propuesta CRONOS-SEFH. [Monography at Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [accessed 23/04/2018]. Available at: [http://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier\\_CRONOS\\_2013.pdf](http://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier_CRONOS_2013.pdf)
7. Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, n.º 254, 28 Dic 2007.
8. Decreto 512/2015, de 29 de diciembre, de prestación farmacéutica en los centros sociosanitarios residenciales de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía, n.º 2, 5 Jan 2016.
9. Duque JM, Mateo A, coordinadores. Calidad y dependencia. Grados de dependencia y necesidades de servicios. [Monography at Internet]. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2007 [accessed 23/9/2018]. Available at: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/imsero-calidad-01.pdf>
10. James KL, Barlow D, McArtney R, Hiom S, Roberts D, Whittlesea C. Incidence, type and causes of dispensing errors: a review of the literature. Int J Pharm Pract. 2009;17:9-30.
11. Martín Alcalde E, Blanco Crespo M, Horta Hernández AM. Implantación de un Modelo de Atención Farmacéutica Especializada en centros sociosanitarios. Rev OFIL. 2017;27(3):241-6.

## Conflicts of interests

No conflict of interest.

## Contribution to the scientific literature

This study describes the current situation and variability of pharmaceutical provision from hospital pharmacy services to public nursing homes included in a pilot project conducted under the auspices of the Regional Government of Andalusia. Data were obtained using a questionnaire designed for this purpose. To date, these aspects have not been studied in Spain.

The results show that although there was some variability in the pharmaceutical provision of the pilot project nursing homes, some strengths were identified, the main one being the dispensing of medicines as unit doses. The most relevant area for improvement was the need to increase the amount of time pharmacists are physically present in the centres.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Estudio piloto para desarrollar y validar un cuestionario basado en el índice de síntomas de VIH

### Pilot study to develop and validate a questionnaire based on HIV symptoms index

Olatz Ibarra-Barrueta<sup>1</sup>, Oihana Mora-Atorrasagasti<sup>2</sup>, Urko Aguirre<sup>3</sup>,  
María José Legarreta<sup>3</sup>, Aitziber Illaro-Uranga<sup>4</sup>, Ramón Morillo-Verdugo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de Urdúliz-Alfredo Espinosa, Urdúliz, España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, España. <sup>3</sup>Unidad de Investigación, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España.

## Autor para correspondencia

Olatz Ibarra Barrueta  
Servicio de Farmacia Hospitalaria.  
Hospital Urdúliz.  
Goieta Kalea, 32.  
48610 Urdúliz, Bizkaia, España.

Correo electrónico:  
mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

Recibido el 19 de julio de 2018;  
aceptado el 11 de diciembre de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11127

## Cómo citar este trabajo

Ibarra-Barrueta O, Mora-Atorrasagasti O, Aguirre U, Legarreta MJ, Illaro-Uranga A, Morillo-Verdugo R. Estudio piloto para desarrollar y validar un cuestionario basado en el índice de síntomas de VIH. Farm Hosp. 2019;43(3):87-93.

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo principal es validar el cuestionario de Índice de Síntomas de VIH en población española, en cuanto a comprensión y aceptabilidad. Objetivos secundarios: describir síntomas referidos por el paciente, tolerancia y calidad de vida.

**Método:** Fase piloto de un estudio observacional y multicéntrico no comparativo, para la validación del cuestionario de Índice de Síntomas de VIH en población española. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de infección por el VIH en tratamiento. Se calculó el índice de síntomas, la adherencia según los registros de dispensación y la calidad de vida con el cuestionario MOS-HIV. Los cálculos estadísticos se realizaron en el SAP System V9.2.

**Resultados:** Se aplicó el cuestionario de Índice de Síntomas de VIH en 75 pacientes, durante los años 2013 y 2014. El 95% consideró el cuestionario como de fácil aplicación y comprensión. La mediana de la puntuación total del cuestionario fue de nueve síntomas (RIQ 1-18); y los síntomas más frecuentes fueron: nervios o ansiedad (45%), hinchazón, dolor o gas en el estómago (40%), dificultad para dormir (39%) y cansancio o falta de energía (37%). La presencia de síntomas se relacionó con un peor resultado en el cuestionario MOS-HIV. Según la escala visual analógica, cuanto mayor era la puntuación en el cuestionario, menor era el nivel de tolerancia ( $R=-0,51$ ;  $p<0,0001$ ) y mayor el número de días con síntomas ( $R=0,51$ ;  $p<0,0001$ ).

## PALABRAS CLAVE

Efectos adversos; Medicamentos antirretrovirales;  
Resultados comunicados por los pacientes;  
Validación del cuestionario; VIH.

## KEYWORDS

Adverse effects; Antiretroviral agents; HIV;  
Questionnaire validation; Patient reported outcomes.

## Abstract

**Objective:** The primary endpoint is to validate the HIV Symptoms Index Questionnaire in a Spanish population, in terms of comprehension and acceptability. The secondary endpoints are to describe symptoms reported by patients, tolerance, and quality of life.

**Method:** The pilot trial of an observational and multicenter non-comparative study, for the validation of the HIV Symptoms Index Questionnaire in a Spanish population. Patients over the age of 18 diagnosed with HIV infection and receiving treatment were included. The symptoms index, treatment adherence based on pharmacy dispensing records, and quality of life with MOS-HIV questionnaire were calculated. Statistical analyses were conducted with the SAP System V9.2.

**Results:** Between 2013 and 2014, the HIV Symptoms Index Questionnaire was applied to 75 patients; 95% of these patients considered the questionnaire was easy to apply and understand. The total median score of the questionnaire was nine symptoms (IQR 1-18); and the most frequent symptoms were nerves or anxiety (45%), stomach swelling, pain or gas (40%), sleep problems (39%), and fatigue or lack of energy (37%). Presence of symptoms was associated with a worse outcome in the MOS-HIV questionnaire. According to the Visual Analogue Scale, the higher the score in the questionnaire, the lower the tolerance level ( $R=-0.51$ ;  $p<0.0001$ ), and the higher number of days with symptoms ( $R=0.51$ ;  $p<0.0001$ ).



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.



**Conclusiones:** La aplicación del cuestionario fue sencilla. Se constata un nivel de tolerancia alto; y una correlación consistente y significativa con el MOS-HIV, así como con la escala visual analógica.

## Introducción

El tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad ha contribuido enormemente al control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), disminuyendo significativamente su morbimortalidad<sup>1</sup>. Para ello es necesario un elevado cumplimiento del tratamiento prescrito. La aparición de efectos adversos, tanto a corto como a largo plazo, ha resultado ser un factor determinante y claramente relacionado con el incumplimiento terapéutico, principalmente por estar fuertemente asociados a la calidad de vida del paciente<sup>2,7</sup>.

La mejor manera de evaluar los efectos adversos del paciente es realizando entrevistas directas, lo que se conoce como *patient reported outcomes* o resultados comunicados por el paciente. El cuestionario elaborado por Justice *et al.*, "HIV Symptom Index"<sup>8</sup>, es el único cuestionario validado para la determinación y seguimiento de los síntomas referidos por los pacientes con TAR, y su uso está avalado por el *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) estadounidense, al que se refiere como "Symptoms distress module"<sup>8</sup>.

Debido a la falta de cuestionarios validados en población española para medir los síntomas percibidos por el paciente con infección por VIH, este equipo de investigación se propone validar el cuestionario de Índice de Síntomas de VIH (ISV) de Justice. Todo ello con el fin de que su aplicación en la práctica clínica habitual pueda servir para mejorar la detección y manejo de efectos adversos relacionados con el tratamiento<sup>9</sup>.

El cuestionario ISV consta de 20 preguntas sobre síntomas específicos de VIH, y considera tanto los síntomas referidos por el paciente como la intensidad del mismo.

El objetivo principal del estudio es evaluar el cuestionario ISV, en cuanto a su comprensión, aceptabilidad y claridad. Como objetivo secundario se plantea describir los síntomas referidos por el paciente y su nivel de tolerancia, así como su calidad de vida.

## Métodos

Se llevó a cabo la fase piloto de un estudio observacional y multicéntrico no comparativo, denominado "Tolerómetro", para la validación del cuestionario de 20 preguntas ISV del ACTG, al que se añadió una pregunta para indicar cualquier otro síntoma no recogido y dos más para valorar el grado de tolerancia global y el número de días con mala tolerancia, a través de una escala visual analógica (EVA).

Se incluyó a pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de infección por VIH con TAR (mínimo un mes), que dieran su consentimiento informado por escrito; que acudían personalmente a las consultas de los Servicios de Farmacia, y capaces de entender y responder los cuestionarios.

Para el cálculo del tamaño muestral, se siguió el criterio extendido en la literatura y propuesto por Conolly para el estudio piloto, que debería ser al menos un 10% de la muestra estimada para el trabajo de campo; se estimó que para el estudio que se realizará posteriormente harán falta al menos 115 pacientes para la validación del cuestionario<sup>10</sup>.

Los pacientes se reclutaron de manera prospectiva y consecutiva de julio del 2013 a febrero del 2014, en cinco hospitales. Tras el reclutamiento se recogió información tanto directamente de los pacientes como de la historia clínica.

Inicialmente, para valorar la comprensión del cuestionario original, se realizó un pretest del cuestionario, al que contestaron 17 pacientes del centro del investigador principal. Posteriormente, se les realizó una entrevista cognitiva, para evaluar la comprensión de las preguntas y su relevancia según la opinión de las personas que lo contestaron.

Se recogieron variables sociodemográficas: sexo, edad, nivel de estudios, situación laboral; variables relacionadas con la enfermedad: tiempo desde el diagnóstico, grupo de riesgo, clasificación de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), presencia de hepatitis C, nivel de CD4 y carga viral. Así como variables relacionadas con TAR actual: no tratado previamente o pretratado, tiempo con TAR, tratamiento actual (fármacos, dosis, número de comprimidos y frecuencia de administración), duración del tratamiento actual, otros tratamientos concomitantes (especialmente el tratamiento de la hepatitis C).

**Conclusions:** The questionnaire was easy to apply. A high tolerance level was confirmed, as well as a consistent and significant correlation with the MOS-HIV and the Visual Analogue Scale.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra analizada, estimándose medias y desviaciones estándares (medianas y rangos intercuartílicos en caso de que no siguiera una distribución normal) para las variables continuas, así como frecuencias y porcentajes para las categóricas.

El ISV se calculó sumando el resultado de cada una de las 20 preguntas, cuyos valores oscilan entre 0 ante ausencia de síntoma y 4 si el

**Tabla 1.** Análisis descriptivo de variables sociodemográficas y clínicas

Variables	N (%)
<b>Total</b>	75
<b>Sexo</b>	
– Varón	55 (73,33)
– Mujer	20 (26,67)
<b>Edad</b>	43,48 (12,06)*
<b>Nivel de estudios</b>	
– Sin estudios	8 (10,66)
– Estudios primarios	26 (34,67)
– Bachillerato	20 (26,67)
– Estudios tercer ciclo	2 (2,67)
– Estudios universitarios	18 (24,00)
– ND	1 (1,33)
<b>Situación laboral</b>	
– Desempleado	28 (37,33)
– Trabajador por cuenta ajena	32 (42,67)
– Trabajador por cuenta propia	6 (8,00)
– Pensionista	9 (12,00)
<b>Vía de transmisión</b>	
– Homosexual	19 (25,33)
– Heterosexual	23 (30,67)
– UDVP	26 (34,67)
– ND	7 (9,33)
<b>Clasificación CDC</b>	
– A	31 (41,33)
– B	3 (4,00)
– C	12 (16,00)
– ND	29 (38,67)
<b>Coinfección VHC</b>	
– No	56 (74,67)
– Sí	16 (21,33)
– RVS	3 (4,00)
<b>Nº linfocitos CD4 céls./µL</b>	648,59 (316,66)*
<b>Carga viral indetectable</b>	64 (85,33)
<b>Número de tratamientos</b>	
– Pacientes no tratados previamente	14 (18,67)
– Pretratado	58 (77,33)
– ND	3 (4,00)
<b>Nº de formas orales al día</b>	2,81 (1,74)*
<b>Adherencia TPM</b>	94,41 (7,66)*
<b>Nº de días para la adherencia</b>	194,95 (70,55)*
<b>Frecuencia de administración</b>	
– Bid	11 (14,67)
– Qd	62 (82,67)
– ND	2 (2,66)
<b>Tratamiento concomitante VHC</b>	2 (2,67)
<b>Otros tratamientos concomitantes</b>	28 (37,33)

\*Desviación estándar. Bid: dos veces al día; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ND: no disponible; Qd: una vez al día; RVS: respuesta viral sostenida; TPM: tasa de posesión de la medicación; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; VHC: virus de la hepatitis C.



síntoma molesta mucho, pudiéndose alcanzar un valor total entre 0 y 80. Se consideró "síntoma molesto" aquel síntoma valorado como "me molesta" o "me molesta mucho". Al cuestionario ISV se le añadió una pregunta más para recoger cualquier síntoma no reflejado en el cuestionario, además se acompañó de dos escalas analógicas para detectar el nivel de tolerancia y la frecuencia. El cuestionario considera los síntomas ocurridos en las cuatro semanas previas.

Los pacientes también respondieron un cuestionario cualitativo de opinión para conocer el tiempo de aplicación y la dificultad y nivel de comprensión del cuestionario, así como sugerencias para mejorarlo.

Partiendo de la hipótesis de que cuanto mayor es el número de síntomas, peor será la calidad de vida del paciente, se aplicó el cuestionario de calidad de vida específico MOS-HIV. Dicho cuestionario es uno de los más utilizados para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en la infección por VIH, incluso se ha utilizado como modelo de referencia para desarrollar y validar otros cuestionarios<sup>11</sup>.

El cuestionario MOS-HIV consta de 35 preguntas sobre 11 dimensiones de salud, con una puntuación global que va de 0 a 100, donde una mayor puntuación indica un mejor estado de salud; además se obtienen dos índices, uno de salud mental y otro de salud física. Hace referencia a las últimas dos semanas, es de aplicación rápida y puede autoadministrarse. Ha demostrado validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio<sup>12</sup>. Además, está traducido y validado en población española, donde se ha utilizado ampliamente.

Se evaluó la asociación de las puntuaciones obtenidas en la presencia/ausencia de síntomas de cada ítem del cuestionario de síntomas específicos según el grado de sintomatología reportado por cada componente físico y mental del MOS-HIV. Para tal fin, se aplicó el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras independientes. Se halló el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre los valores de cada ítem y el índice total de síntomas específicos con el nivel de tolerancia y la frecuencia del EVA.

Se estimó la adherencia mediante la tasa de posesión de la medicación (TPM) obtenida de los registros de dispensación de farmacia en un periodo previo a la aplicación del cuestionario de mínimo tres meses, y preferiblemente en un intervalo de seis meses. Además, se aplicó el cuestionario de adherencia SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*) validado en población VIH española, que mide la adherencia en las cuatro semanas previas, mismo periodo que el ISV<sup>13</sup>.

Los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SAS System V9.2. Se asumió significación estadística cuando  $p < 0,05$ .

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, además de ser autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del País Vasco y ser clasificado como estudio postautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo.

## Resultados

En la fase piloto, el cuestionario ISV se aplicó en 75 pacientes en el Servicio de Farmacia de los cinco hospitales. La edad media de la población fue de 43,5 (desviación estándar [DE] 12,1) años y predominantemente masculina (73%), tal y como se recoge en la tabla 1.

En relación con los datos clínicos, el 85% de los pacientes presentaban una carga viral indetectable y el nivel medio de CD4 fue de 648,6 céls./ $\mu$ l (DE 316,7). El 19% eran pacientes no tratados previamente, con un número medio de formas orales al día de 2,8 (DE 1,7), la mayoría administrados una vez al día (83%). El 37% de los pacientes tenían otros tratamientos concomitantes además del TAR, y el 2,7% de los pacientes estaban con tratamiento para la hepatitis C.

La mayoría tenían un tratamiento basado en dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa más un nucleósido (37), 19 pacientes asociado a un inhibidor de la proteasa potenciado (IPr), y 2 a un inhibidor de la integrasa (II). De los 17 restantes, ocho pacientes en monoterapia con un IPr, cuatro en biterapia basada en IPr y cinco con al menos tres fármacos de diferentes familias.

La mediana de la puntuación total del ISV fue de 9 (RIQ 1-18) en una escala de 0 a 80. El 19% de los pacientes no indicaron ningún síntoma y el 57% de los pacientes no tuvo ningún síntoma molesto. Mientras que la mediana del número de síntomas referido por paciente fue de 5 (RIQ 1-10), la mediana del número de síntomas molestos por paciente fue de 0 (RIQ 0-3).

El síntoma más frecuente detectado en el cuestionario ISV fue nervios o ansiedad (45%), seguido de hinchazón, dolor o gas en el estómago (40%), dificultad para dormir (39%) y cansancio o falta de energía (37%). Cuando sólo se consideraban los síntomas molestos, los más frecuentes fueron la ansiedad e hinchazón de estómago (20%) y la dificultad para dormir (17%). En la tabla 2 se recoge cada síntoma con su frecuencia de notificación.

**Tabla 2.** Análisis descriptivos del cuestionario de Índice de Síntomas de VIH (ISV)

Descripción del síntoma	N (%)	
	Frecuencia síntomas	Frecuencia síntomas molestos
1. Cansancio/falta energía	28 (37,33)	8 (10,67)
2. Fiebre, escalofrío, sudores	13 (17,33)	4 (5,33)
3. Vértigo o mareo	19 (25,33)	2 (2,67)
4. Dolor, entumecimiento, picazón	15 (20,55)	4 (5,48)
5. Dificultad para recordar	26 (34,67)	10 (13,33)
6. Náuseas o vómitos	20 (27,03)	6 (8,11)
7. Diarrea o heces blandas	26 (34,67)	6 (8,00)
8. Sentimiento de tristeza o depresión	26 (35,14)	7 (9,46)
9. Nervios o ansiedad	34 (45,33)	15 (20,00)
10. Dificultad para dormir	29 (38,67)	13 (17,33)
11. Problemas en la piel	21 (28,00)	6 (8,00)
12. Tos o problemas con la respiración	13 (17,57)	2 (2,70)
13. Dolor de cabeza	22 (29,33)	7 (9,33)
14. Pérdida de apetito/cambio sabor	19 (25,33)	4 (5,33)
15. Hinchazón, dolor o gas en estómago	30 (40,00)	15 (20,00)
16. Dolores musculares o articulaciones	23 (31,08)	10 (13,51)
17. Problemas en relaciones sexuales	26 (34,67)	8 (10,67)
18. Cambios en la apariencia corporal	27 (36,00)	10 (13,33)
19. Problemas de pérdida de peso	17 (22,67)	4 (5,33)
20. Pérdida del cabello o cambios de este	18 (24,00)	6 (8,00)
Puntuación total ISV[0-80]*		9 [1-18]
Nivel de tolerancia EVA*		9 [8-10]
Frecuencia de tolerancia EVA*		0 [0-2]

\*Resultados como mediana [RIQ]. EVA: escala visual analógica; ISV: Índice de Síntomas de VIH.

Fueron cuatro los pacientes que indicaron síntomas que no se recogían en el cuestionario original con su grado de molestia: artritis-artrosis (me molesta mucho), sueños intensos (me molesta un poco), irritabilidad (me molesta un poco), y calor y sudores (no me molesta).

Según los resultados del cuestionario cualitativo de opinión, el tiempo medio en completar el cuestionario fue de 11 minutos (rango de 1 a 33 minutos). Un total de 58 pacientes (77%) lo completaron solos. La mayoría de los pacientes consideraron el cuestionario como fácil y que se entendía bien (94,7%), mientras que a tres les resultó difícil. El 89% de los pacientes consideraron el cuestionario útil.

Solamente tres pacientes respondieron que algunas preguntas no las relacionaban con el tratamiento, y otras les resultaban muy parecidas entre sí; y no indicaban ningún síntoma concreto que no entendieran bien, ni hacían ninguna sugerencia para mejorar las preguntas.

Hubo 4 pacientes que echaron en falta alguna cuestión o síntoma importante, entre ellos las molestias gástricas y los golpes de calor.

Se recogieron las sugerencias aportadas por 12 pacientes. A cinco les resultó largo y con preguntas repetidas, aunque hay quien lo consideró corto. Algún paciente sugirió repetir el cuestionario de forma periódica; y otro propuso la opción de apuntar hasta las pequeñas cosas.

La mediana del nivel de tolerancia según la EVA fue de 9 (RIQ 8-10) y el número de días con mala tolerancia fue de 0 (RIQ 0-2).

La mediana de la EVA nivel de tolerancia fue de 10 (RIQ 9-10) en el grupo de pacientes con ausencia de síntomas frente a 9 (RIQ 7-10) entre los pacientes que refirieron algún síntoma, siendo la diferencia significativa ( $p=0,008$ ). Este dato se repite en la EVA frecuencia de tolerancia ( $p=0,02$ ), tal y como se aprecia en la tabla 3.

Finalmente, el análisis de la asociación entre el ISV y el EVA demostró que cuanto mayor era la puntuación en el ISV, menor era el nivel de tolerancia según EVA ( $R=-0,51$ ;  $p<0,0001$ ) y mayor el número de días afectados por los síntomas según EVA ( $R=0,51$ ;  $p<0,0001$ ).

La puntuación total del cuestionario de calidad de vida MOS-HIV fue de 45,71 (DE 2,37) en el componente físico en el grupo de pacientes con ausencia de síntomas, frente a 42,01 (DE 5,97) entre los pacientes que refirieron algún síntoma, siendo la diferencia significativa ( $p=0,04$ ). En cuanto al componente mental, fue de 57,08 (DE 4,14) en ausencia de síntomas y 51,23 (DE 9,21) en presencia, también significativa ( $p=0,02$ ); confirmándose que la calidad de vida fue significativamente inferior en pacientes con presencia de síntomas, más aún cuando se consideraban sólo los síntomas molestos.

La puntuación en el cuestionario MOS-HIV se relacionó con la puntuación del ISV ( $r=0,74$ ;  $p<0,0001$ ) en la escala de salud física y en la de salud mental ( $r=0,67$ ;  $p<0,0001$ ), en ambos casos fue significativa. Cuanto mayor fue el número de síntomas referidos, menor fue la calidad de vida en el componente físico y mental en todas las áreas del cuestionario, oscilando el coeficiente de correlación entre 0,34 y 0,74.

La presencia de síntomas en el ISV se relacionó de forma significativa con un peor resultado tanto en el componente físico como mental del MOS-HIV, tal y como se aprecia en la tabla 4.

La adherencia media, o TPM, en el periodo anterior a la aplicación del cuestionario (mediana de intervalo de cálculo de adherencia: 180 días, RIQ 150-243) fue de 94,4% (intervalo de confianza 95%: 92,7-96,2) medida por los registros de dispensación de farmacia.

Según el cuestionario SMAQ, el 40% de los pacientes se clasificaron como no adherentes (30/75). Considerando la pregunta 5 semicuantitativa (olvidos en la última semana), el 92% se consideraba adherente.

## Discusión

El cuestionario ISV elaborado por Justice *et al.*, es el único cuestionario que ha sido validado para la determinación y seguimiento de los síntomas referidos por los pacientes con TAR, y por ello fue elegido para esta fase piloto y una posterior validación en población española<sup>14</sup>.

En nuestro estudio se observó que el cuestionario era de fácil aplicación y de cumplimentación rápida, de aproximadamente cinco minutos por parte del paciente. Aunque hubo pacientes que echaron en falta alguna cuestión o síntoma importante, por lo que se consideró necesario añadir la pregunta de otros síntomas para que el paciente los reflejara con sus palabras, aunque luego se pudieran reclasificar entre los ya existentes o pudiera servir para detallar más las preguntas.

Además, presentó una buena asociación con las dimensiones física y mental de la escala MOS-HIV, así como con el grado de tolerancia según la EVA. Se constató la utilidad de incluir una pregunta de otros síntomas para que el paciente pudiera notificar aquel síntoma no reflejado en el cuestionario.

La mediana de síntomas referidos por los pacientes en nuestro estudio piloto fue inferior a la indicada en el estudio original de Justice, 5 (RIQ 1-10) frente a 15 (RIQ 8-19), probablemente debido a la diferencia temporal donde los tratamientos eran peor tolerados. Los síntomas más frecuentes en el estudio de Justice son fatiga (81%), diarrea (78%), tristeza (76%), dificultad para dormir (75%) y ansiedad (74%), no tan distintos de los referidos por nuestros pacientes, aunque de nuevo en un porcentaje inferior. El estudio de Justice también demuestra una buena asociación con las dimensiones física y mental de la escala MOS-HIV, al igual que ocurría en nuestro estudio.

En otros estudios más recientes donde se utiliza el mismo cuestionario, el número de síntomas es de 8,2, más parecido a nuestro estudio, y los síntomas más frecuentemente indicados por los pacientes son fatiga, tristeza, nerviosismo, insomnio, mialgias y cambios en la apariencia física<sup>5-17</sup>.

En el estudio de Braithwaite, de 1.864 pacientes de la cohorte de veteranos VACS, el 66% percibe efectos adversos relacionados con el TAR, aunque el 39% tiene dudas sobre si realmente están asociadas al medicamento<sup>18</sup>. Entre nuestros pacientes, el 81,3% indicó algún síntoma, aunque de estos sólo el 57% se identificaron como molestos.

Existen otras escalas como la *Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form* (MSAS-SF), que mide la frecuencia, gravedad y molestia asociadas a 32 síntomas; se ha utilizado en distintas patologías, y especialmente en el cáncer<sup>19</sup>. En un estudio de Wakeham K *et al.*, se aplicó el MSAS-SF en 212 pacientes VIH con una media de 14 síntomas, siendo los más frecuentes dolor, pérdida de peso, prurito, cansancio, entumecimiento, tos, cambio en la piel, preocupación y falta de apetito<sup>20</sup>. Síntomas que coinciden con los recogidos entre los pacientes de nuestro estudio piloto. Aun así, el MSAS-SF es un cuestionario más extenso y más detallado y con menor experiencia en VIH.

Una de las limitaciones más importantes de este estudio tiene que ver con la confusión existente entre los síntomas de la enfermedad y los producidos por los medicamentos. El cuestionario ISV recoge los signos y síntomas que el paciente manifiesta, pero no necesariamente significa que sean causados por la medicación antirretroviral. Además, los síntomas también pueden verse influidos por la propia enfermedad o comorbilidades asociadas que presenta el paciente.

Otra de las limitaciones del estudio es que, al igual que ocurre con cualquier estudio piloto, no podemos llegar a conclusiones definitivas sobre las propiedades psicométricas del cuestionario evaluado. Por ello, debemos esperar a los resultados del trabajo de campo para poder establecer la validez y fiabilidad de este instrumento.

Respecto a la adherencia media, se observaron diferencias entre la calculada mediante TPM y el SMAQ, aunque si se tiene en cuenta la pregunta 5 semicuantitativa del SMAQ (olvidos en la última semana), el resultado se asemejó más a la TPM.

Finalmente, los resultados obtenidos están ligados al tipo de tratamiento que se evalúa en esta población; actualmente es mayor la utilización de inhibidores de la integrasa y la biterapia<sup>21</sup>, por lo que una vez validado propiamente el cuestionario, las futuras líneas de investigación deberían orientarse a aplicarlo en los tratamientos actuales.

Se trata de un cuestionario de aplicación fácil y rápida, con una buena valoración y nivel de comprensión por parte de los pacientes; y que, además, presentó una correlación consistente y significativa con las dimensiones físicas y mentales de la escala MOS-HIV, así como con la EVA de tolerancia.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que cuanto mayor es la puntuación del cuestionario de síntomas ISV, peor es la tolerancia según la EVA, mayor la frecuencia de días con mala tolerancia según la EVA y peor la puntuación del MOS-HIV en todas sus dimensiones. Aunque teniendo en cuenta que se trata de un estudio piloto, consideramos necesario esperar a los resultados del estudio definitivo.

## Financiación

Sin financiación.

**Tabla 3.** Asociación entre la tolerancia y frecuencia con la EVA y los síntomas específicos. Resultados como Mediana [Rango intercuartil= $P_{25}$ - $P_{75}$ ]

ISV	Nivel de tolerancia EVA						Frecuencia de tolerancia EVA					
	Síntoma			Molestia del síntoma			Síntoma			Molestia del síntoma		
	Ausencia	Presencia	Valor p	Ausencia	Presencia	Valor p	Ausencia	Presencia	Valor p	Ausencia	Presencia	Valor p
1. Cansancio /falta energía	9 [9-10]	8 [7-9,5]	0,0076	9 [8-10]	6,5 [5,3-7,5]	0,0027	0 [0-1]	1,5 [0-3]	0,0009	0 [0-1]	2,5 [2-5,3]	0,0003
2. Fiebre, escalofrío, sudores	9 [8-10]	8 [5-9]	0,0223	9 [8-10]	5 [4,5-5,5]	0,0014	0 [0-1]	1 [0-3]	0,1677	0 [0-1]	2,5 [1,5-4]	0,0088
3. Vértigo o mareo	9 [8-10]	8 [5-10]	0,0160	9 [8-10]	5 [4-6]	0,0294	0 [0-1]	1 [0-3]	0,0212	0 [0-1]	1,5 [1-2]	0,1860
4. Dolor, entumecimiento, picazón	9 [8-10]	8 [5-9]	0,0047	9 [8-10]	4,5 [3,5-6,5]	0,0032	0 [0-1]	1 [0-5]	0,0018	0 [0-1]	6,5 [3-9]	0,0017
5. Dificultad para recordar	9 [9-10]	8 [7-10]	0,0123	9 [8-10]	8 [5-10]	0,2197	0 [0-1]	1 [0-3]	0,0217	0 [0-1]	0,5 [0-3]	0,3869
6. Náuseas o vómitos	9,5 [8-10]	7,5 [6-9]	0,0014	9 [8-10]	5,5 [5-7]	0,0074	0 [0-1]	1,5 [0-2,5]	0,0103	0 [0-1]	2,5 [2-5]	0,0036
7. Diarrea o heces blandas	10 [9-10]	8 [6-9]	0,0006	9 [8-10]	7 [5-9]	0,0609	0 [0-1]	1,5 [0-3]	0,0035	0 [0-1]	5 [2-8]	0,0011
8. Sentimiento de tristeza o depresión	9 [9-10]	8 [7-10]	0,0287	9 [8-10]	6 [5-10]	0,2510	0 [0-1]	1,5 [0-4]	0,0016	0 [0-1]	2 [0-5,5]	0,0912
9. Nervios o ansiedad	9 [9-10]	8 [6-10]	0,0029	9 [8-10]	8 [5-10]	0,1588	0 [0-1]	1 [0-3]	0,0059	0 [0-1]	0 [0-5]	0,2300
10. Dificultad para dormir	9 [8-10]	8 [7-10]	0,1560	9 [8-10]	8 [5,5-10]	0,3539	0 [0-1]	1 [0-3]	0,0011	0 [0-1]	1 [0-3]	0,1058
11. Problemas en la piel	9 [8-10]	9 [6-10]	0,0991	9 [8-10]	7 [4-10]	0,2066	0 [0-1]	0 [0-3]	0,1813	0 [0-1]	0,5 [0-5]	0,4005
12. Tos o problemas con la respiración	9 [8-10]	9 [7-10]	0,8125	9 [8-10]	7,5 [5-10]	0,7279	0 [0-2]	0 [0-1]	0,9425	0 [0-1,5]	2,5 [0-5]	0,5102
13. Dolor de cabeza	9 [8-10]	8 [7-10]	0,0659	9 [8-10]	8 [6-10]	0,1836	0 [0-1]	1 [0-3]	0,0114	0 [0-1]	2 [0-5]	0,0280
14. Pérdida de apetito/cambio sabor	9 [8-10]	9 [6-10]	0,2945	9 [8-10]	7 [4,5-9,5]	0,2427	0 [0-1]	0 [0-2]	0,7720	0 [0,1]	1,5 [0,5-3,5]	0,1492
15. Hinchazón, dolor o gas en el estómago	10 [9-10]	8 [6-9]	0,0003	9 [8-10]	8 [5-10]	0,0311	0 [0-1]	1 [0-3]	0,0056	0 [0-1]	1 [0-5]	0,1414
16. Dolores musculares o de articulaciones	9 [8-10]	9 [6-10]	0,0728	9 [8-10]	7,5 [5-10]	0,1796	0 [0-1]	1 [0-3]	0,0954	0 [0-1]	2 [0-5,5]	0,0322
17. Problemas en relaciones sexuales	9 [8-10]	8 [7-10]	0,0532	9 [8-10]	8 [5,3-10]	0,3161	0 [0-1]	0,5 [0-3]	0,0875	0 [0-1]	0,5 [0-4,5]	0,3073
18. Cambios en la apariencia corporal	9 [8,5-10]	8 [7-10]	0,0194	9 [8-10]	8 [5,5-9]	0,0473	0 [0-1]	1 [0-2]	0,0607	0 [0-1]	1,5 [0-5]	0,0543
19. Problemas de pérdida de peso	9 [8-10]	8 [7-10]	0,1958	9 [8-10]	7,5 [6-9]	0,2281	0 [0-1]	1 [0-3]	0,0791	0 [0-1]	3,5 [1-6,5]	0,0397
20. Pérdida del cabello o cambios de este	9 [8-10]	8 [7-10]	0,1546	9 [8-10]	10 [7-10]	0,5411	0 [0-1]	1 [0-2]	0,1123	0 [0-2]	0 [0-1]	0,6986
<b>Total</b>	10 [9-10]	9 [7-10]	0,0079	9 [9-10]	8 [6,5-10]	0,0117	0 [0-0]	0 [0-2]	0,0207	0 [0-1]	1 [0-3]	0,0054

ISV: índice de síntomas de VIH; EVA: escala analógica visual.

**Tabla 4.** Asociación entre el componente físico y mental del MOS-HIV y los síntomas específicos

	MOS-HIV physical health score						MOS-HIV mental health score					
	Síntoma			Molestia del síntoma			Síntoma			Molestia del síntoma		
	Ausencia	Presencia	Valor p	Ausencia	Presencia	Valor p	Ausencia	Presencia	Valor p	Ausencia	Presencia	Valor p
<b>1. Cansancio /falta energía</b>	58,7 (5,1)	50,5 (9,7)	<0,0001	56,8 (6,8)	43,0 (10,9)	0,0018	55,7 (5,3)	46,9 (10,3)	<0,0001	53,8 (7,4)	37,7 (7,2)	0,0003
<b>2. Fiebre, escalofrío, sudores</b>	57,4 (7,5)	46,4 (10,4)	0,0006	56,5 (6,9)	36,3 (10,2)	0,0083	53,5 (7,5)	46,9 (12,1)	0,0548	53,1 (7,9)	37,2 (10,4)	0,0174
<b>3. Vértigo o mareo</b>	58,0 (5,6)	48,2 (10,2)	0,0003	55,9 (7,9)	38,4 (-)	0,1376	54,6 (6,2)	45,7 (11,4)	0,0030	52,5 (8,7)	49,2 (-)	0,4284
<b>4. Dolor, entumecimiento, picazón</b>	57,6 (5,9)	49,8 (10,7)	0,0076	57,1 (6,1)	36,6 (8,3)	0,0014	54,0 (7,0)	48,0 (11,4)	0,0331	53,5 (7,6)	38,9 (11,0)	0,0073
<b>5. Dificultad para recordar</b>	58,6 (4,8)	49,7 (10,1)	0,0002	56,7 (7,0)	47,3 (11,8)	0,0168	55,9 (6,7)	45,4 (7,8)	<0,0001	53,5 (8,1)	44,4 (8,7)	0,0034
<b>6. Náuseas o vómitos</b>	57,5 (6,0)	51,1 (11,0)	0,0367	56,6 (7,0)	44,7 (13,9)	0,0240	54,2 (7,1)	48,0 (10,8)	0,0418	53,6 (7,4)	37,8 (11,2)	0,0049
<b>7. Diarrea o heces blandas</b>	56,9 (7,1)	53,4 (9,4)	0,1225	56,5 (7,0)	43,9 (13,0)	0,0093	54,0 (7,5)	49,6 (9,9)	0,0407	53,3 (7,8)	41,3 (11,9)	0,0166
<b>8. Sentimiento de tristeza o depresión</b>	58,0 (5,9)	50,9 (10,1)	0,0014	57,1 (6,0)	36,2 (7,9)	0,0003	55,9 (6,1)	45,5 (9,1)	<0,0001	53,9 (7,0)	33,3 (4,3)	0,0003
<b>9. Nervios o ansiedad</b>	59,2 (3,9)	50,9 (9,8)	<0,0001	57,5 (5,5)	46,8 (12,5)	0,0065	56,5 (5,1)	47,1 (9,5)	<0,0001	54,2 (7,1)	44,2 (10,8)	0,0027
<b>10. Dificultad para dormir</b>	57,5 (6,3)	52,5 (9,8)	0,0242	56,9 (6,5)	48,6 (12,1)	0,0332	55,3 (6,7)	47,5 (9,3)	0,0003	53,9 (7,7)	44,9 (9,7)	0,0033
<b>11. Problemas en la piel</b>	57,0 (6,2)	52,1 (11,0)	0,1142	56,6 (6,8)	45,6 (13,9)	0,0269	53,8 (7,5)	49,2 (10,5)	0,0697	53,0 (7,8)	46,1 (14,2)	0,1694
<b>12. Tos o problemas con la respiración</b>	57,2 (6,2)	47,9 (11,8)	0,0066	56,3 (6,9)	30,0 (6,8)	0,0174	53,6 (7,5)	46,5 (11,4)	0,0388	53,0 (8,0)	31,5 (1,7)	0,0231
<b>13. Dolor de cabeza</b>	57,2 (6,9)	51,4 (9,7)	0,0055	56,6 (6,9)	43,4 (13,6)	0,0188	54,4 (7,7)	47,3 (8,9)	0,0006	53,2 (8,2)	43,1 (9,7)	0,0188
<b>14. Pérdida de apetito/cambio sabor</b>	57,0 (6,1)	51,3 (11,7)	0,1624	56,4 (7,1)	38,6 (13,5)	0,0188	53,8 (7,6)	48,3 (10,5)	0,0455	52,9 (8,3)	41,8 (10,1)	0,0395
<b>15. Hinchazón, dolor o gas en el estómago</b>	57,9 (5,4)	52,4 (10,1)	0,0465	57,3 (6,2)	48,9 (11,3)	0,0054	54,8 (7,0)	49,2 (9,7)	0,0081	54,1 (7,5)	45,7 (9,7)	0,0009
<b>16. Dolores musculares o de articulaciones</b>	58,3 (5,7)	49,9 (9,8)	0,0001	57,5 (6,1)	43,5 (10,2)	<0,0001	54,4 (7,2)	48,4 (10,2)	0,0067	54,2 (7,4)	40,8 (7,8)	<0,0001
<b>17. Problemas en relaciones sexuales</b>	57,4 (5,5)	52,3 (11,0)	0,2681	56,9 (6,4)	46,1 (13,4)	0,0432	54,9 (7,1)	47,6 (9,3)	0,0012	53,3 (8,2)	45,7 (9,6)	0,0287
<b>18. Cambios en la apariencia corporal</b>	57,6 (6,5)	52,2 (9,6)	0,0274	57,0 (6,9)	46,5 (10,2)	0,0007	54,4 (7,5)	48,9 (9,5)	0,0152	53,7 (8,1)	44,1 (7,5)	0,0009
<b>19. Problemas de pérdida de peso</b>	57,6 (5,7)	48,9 (11,3)	0,0039	56,2 (7,3)	46,4 (15,4)	0,0831	54,1 (7,4)	46,9 (10,2)	0,0130	52,9 (8,4)	45,4 (10,6)	0,0831
<b>20. Pérdida del cabello o cambios de este</b>	56,6 (7,8)	52,1 (8,6)	0,0379	55,9 (8,1)	52,0 (8,6)	0,1574	53,4 (8,5)	48,9 (8,2)	0,0175	52,6 (8,7)	50,3 (8,4)	0,2737
<b>Total</b>	45,71 (2,37)	42,01 (5,97)	0,0401	44,84 (3,65)	40,19 (6,47)	0,0017	57,08 (4,14)	51,23 (9,21)	0,0211	56,34 (6,05)	47,40 (9,26)	<0,0001

Resultados como media (desviación estándar).

## Agradecimientos

A Nerea González Hernández, de la Unidad de Investigación del Hospital de Galdakao, por su asesoramiento en el diseño, desarrollo y validación de cuestionarios.

## Presentación en Congresos

Los resultados fueron presentados parcialmente en el 59 Congreso de la SEFH, celebrado en Valladolid del 30 de septiembre al 3 de octubre de 2014.

Ibarra Barrueta O, Mora Atorrasagasti O, Illaro Uranga A, Morillo Verdugo R, Martín Conde M, Serrano López-De-Las-Hazas J. Estudio piloto para el desarrollo de una herramienta de valoración de la tolerancia al tratamiento antirretroviral. 59 Congreso de la SEFH, Valladolid 30 septiembre-3 octubre 2014.

## Bibliografía

- GESIDA. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [Actualización enero 2012] 2012 [consultado 25/02/2019]. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidacyrc2012-Documentoconsenso-TAR-adulto-verimprimir.pdf>
- Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega I, Martín-Conde MT, Casado JL, *et al.* Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Farm Hosp* 2004;28:6-18.
- Martín MT, Cacho del E, López E, Codina C, Tuset M, Lazzari de E, *et al.* Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral: relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:127-33. DOI: 10.1157/13107497
- Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, *et al.* Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:445-9. DOI: 10.1097/00042560-200112150-00006
- Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journout V, *et al.* Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials*. 2001;2:38-45. DOI:10.1310/R8M7-EQOM-CNPW-39FC
- Duran S, Savès M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, *et al.* Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15:2441-4. DOI: 10.1097/00002030-200112070-00012
- Cooper V, Gellaitry G, Hankins M, Fisher M, Horne R. The influence of symptom experiences and attributions on adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a six-month prospective, follow-up study. *AIDS Care*. 2009;21:520-8. DOI: 10.1080/09540120802301824
- Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G, *et al.* Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(Supl 1):S77-90. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00449-8](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00449-8)
- Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldán Morales JC, Ruano Camps R, *et al.* Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2010;34:237-50. DOI:10.1016/j.farma.2010.01.012
- Connelly LM. Pilot studies. *Medsurg Nurs*. 2008;17:411-2.
- Clayton DJ, Wild DJ, Quarterman P, Duprat-Lomon I, Kubin M, Coons SJ. A comparative review of health-related quality-of-life measures for use in HIV/AIDS clinical trials. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:751-65. DOI:10.2165/00019053-200624080-00003
- Badia X, Podzamczar D, López-Lavid C, García M, Grupo Español de Validación de los cuestionarios MOS-HIV y MQOL-HIV. Medicina basada en la evidencia y la validación de cuestionarios de calidad de vida: la versión española del cuestionario MOS-HIV para la evaluación de la calidad de vida en pacientes infectados por VIH. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 1999;17(Supl 2):103-13.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, *et al.* Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16:605-13. DOI: 10.1097/00002030-200203080-00012
- Justice AC, Rabeneck L, Hays RD, Wu AD, Bozzette SA. Sensitivity, specificity, reliability, and clinical validity of provider reported symptoms: a comparison with self-report symptoms. Outcomes Committee of the AIDS Clinical Trials Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21:126-33.
- Skiest DJ, Krambrink A, Su Z, Robertson KR, Margolis DM; A5170 Study Team. Improved measures of Quality of life, lipid profile and lipodystrophy after treatment interruption in HIV-infected patients with immune preservation: results of ACTG 5170. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49:377-83. DOI:10.1097/QAI.0b013e31818cde21
- Dejesus E, Young B, Morales-Ramírez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, *et al.* Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1 infected patients. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:163-74. DOI:10.1097/QAI.0b013e31818cde2f
- Spire B, Arnould B, Barbier F, Durant J, Gilquin J, Landman R, *et al.* Simplification and first validation of a short battery of patient questionnaires for clinical management of HIV-infected patients: the HIV-SQUAD (Symptom Quality of life Adherence) questionnaire. *HIV Clin Trials*. 2009;10:215-32. DOI: 10.1310/hct1004-215
- Braithwaite RS, Goulet J, Kudel I, Tsevat J, Justice AC. Quantifying the decrement in utility from perceived side effects of combination antiretroviral therapies in patients with HIV. *Value Health*. 2008;11:975-9. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00315.x
- Chang VT, Hwang, SS, Feuerman M, Kasimis B. The Memorial Symptom Assessment Scale Short Form (MSAS-SF). Validity and reliability. *Cancer*. 2000;89:1162-71. DOI: 10.1002/1097-0142(20000901)89:53.0.CO;2Y
- Wakeham K, Harding R, Bamukama-Namakoola D, Levin J, Kissa J, Parkes-Ratanshi R, *et al.* Symptom burden in HIV-infected adults at time of HIV diagnosis in rural Uganda. *J Palliat Med*. 2010;13:375-80. DOI: 10.1089/jpm.2009.0259
- GESIDA. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2018 [consultado 25/02/19]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida\\_TAR\\_adultos\\_v3-1.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf)

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

Debido a la falta de cuestionarios validados en población española para medir los síntomas percibidos por el paciente con infección VIH, se propone desarrollar y validar un cuestionario basado en el Índice de Síntomas de VIH.

Su aplicación en la práctica clínica habitual puede servir para mejorar la detección y manejo de efectos adversos relacionados con el tratamiento.





## ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Pilot study to develop and validate a questionnaire based on HIV symptoms index

### Estudio piloto para desarrollar y validar un cuestionario basado en el índice de síntomas de VIH

Olatz Ibarra-Barrueta<sup>1</sup>, Oihana Mora-Atorrasagasti<sup>2</sup>, Urko Aguirre<sup>3</sup>,  
María José Legarreta<sup>3</sup>, Aitziber Illaro-Uranga<sup>4</sup>, Ramón Morillo-Verdugo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Unit, Hospital de Urdúliz-Alfredo Espinosa, Urdúliz. Spain. <sup>2</sup>Pharmacy Unit, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao. Spain. <sup>3</sup>Research Unit, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao. Spain. <sup>4</sup>Pharmacy Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Spain. <sup>5</sup>Pharmacy Unit, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. Spain.

## Author of correspondence

Olatz Ibarra Barrueta  
Servicio de Farmacia Hospitalaria.  
Hospital Urdúliz.  
Goieta Kalea, 32.  
48610 Urdúliz, Bizkaia. Spain.

E-mail:  
mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

Received 19 July 2018;  
Accepted 11 December 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11127

## How to cite this paper

Ibarra-Barrueta O, Mora-Atorrasagasti O, Aguirre U, Legarreta MJ, Illaro-Uranga A, Morillo-Verdugo R. Pilot study to develop and validate a questionnaire based on HIV symptoms index. Farm Hosp. 2019;43(3):87-93.

## Abstract

**Objective:** The primary endpoint is to validate the HIV Symptoms Index Questionnaire in a Spanish population, in terms of comprehension and acceptability. The secondary endpoints are to describe symptoms reported by patients, tolerance, and quality of life.

**Method:** The pilot trial of an observational and multicenter non-comparative study, for the validation of the HIV Symptoms Index Questionnaire in a Spanish population. Patients over the age of 18 diagnosed with HIV infection and receiving treatment were included. The symptoms index, treatment adherence based on pharmacy dispensing records, and quality of life with MOS-HIV questionnaire were calculated. Statistical analyses were conducted with the SAP System V9.2.

**Results:** Between 2013 and 2014, the HIV Symptoms Index Questionnaire was applied to 75 patients; 95% of these patients considered the questionnaire was easy to apply and understand. The total median score of the questionnaire was nine symptoms (IQR 1-18); and the most frequent symptoms were nerves or anxiety (45%), stomach swelling, pain or gas (40%), sleep problems (39%), and fatigue or lack of energy (37%). Presence of symptoms was associated with a worse outcome in the MOS-HIV questionnaire. According to the Visual Analogue Scale, the higher the score in the questionnaire, the lower the tolerance level ( $R=-0.51$ ;  $p<0.0001$ ), and the higher number of days with symptoms ( $R=0.51$ ;  $p<0.0001$ ).

## KEYWORDS

Adverse effects; Antiretroviral agents; HIV;  
Questionnaire validation; Patient reported outcomes.

## PALABRAS CLAVE

Efectos adversos; Medicamentos antirretrovirales;  
Resultados comunicados por los pacientes;  
Validación del cuestionario; VIH.

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo principal es validar el cuestionario de Índice de Síntomas de VIH en población española, en cuanto a comprensión y aceptabilidad. Objetivos secundarios: describir síntomas referidos por el paciente, tolerancia y calidad de vida.

**Método:** Fase piloto de un estudio observacional y multicéntrico no comparativo, para la validación del cuestionario de Índice de Síntomas de VIH en población española. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de infección por el VIH en tratamiento. Se calculó el índice de síntomas, la adherencia según los registros de dispensación y la calidad de vida con el cuestionario MOS-HIV. Los cálculos estadísticos se realizaron en el SAP System V9.2.

**Resultados:** Se aplicó el cuestionario de Índice de Síntomas de VIH en 75 pacientes, durante los años 2013 y 2014. El 95% consideró el cuestionario como de fácil aplicación y comprensión. La mediana de la puntuación total del cuestionario fue de nueve síntomas (RIQ 1-18); y los síntomas más frecuentes fueron: nervios o ansiedad (45%), hinchazón, dolor o gas en el estómago (40%), dificultad para dormir (39%) y cansancio o falta de energía (37%). La presencia de síntomas se relacionó con un peor resultado en el cuestionario MOS-HIV. Según la escala visual analógica, cuanto mayor era la puntuación en el cuestionario, menor era el nivel de tolerancia ( $R=-0,51$ ;  $p<0,0001$ ) y mayor el número de días con síntomas ( $R=0,51$ ;  $p<0,0001$ ).



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.



**Conclusions:** The questionnaire was easy to apply. A high tolerance level was confirmed, as well as a consistent and significant correlation with the MOS-HIV and the Visual Analogue Scale.

## Introduction

High-activity antiretroviral treatment (ART) has contributed greatly to control the human immunodeficiency virus (HIV) infection, significantly reducing its morbimortality<sup>1</sup>. This requires high adherence to the treatment prescribed. The presence of adverse effects, both at short and long term, has become a determining factor, and clearly associated with lack of treatment adherence, mainly because these are strongly associated with the patient's quality of life<sup>2,7</sup>.

The best way to assess adverse effects in the patient is to conduct direct interviews; this is known as Patient Reported Outcomes. The questionnaire prepared by Justice *et al.*, "HIV Symptom Index"<sup>8</sup>, is the only questionnaire validated for the determination and follow-up of symptoms reported by patients on ART, and its use is supported by the American AIDS Clinical Trials Group (ACTG), which refers to it as "Symptoms distress module"<sup>8</sup>.

Due to the lack of questionnaires validated for the Spanish population in order to measure symptoms perceived by the patient with HIV infection, this research team intends to validate the HIV Symptoms Index (HSI) by Justice; the goal is that its application in daily clinical practice can be helpful to improve the detection and management of treatment-related adverse effects<sup>9</sup>.

The HSI Questionnaire consists of 20 questions about specific HIV symptoms, and takes into account symptoms reported by patients as well as their intensity.

The primary objective of the study is to evaluate the HSI Questionnaire in terms of its comprehension, acceptability and clarity. As secondary objective, it intends to describe symptoms reported by the patient and their level of tolerance, as well as their quality of life.

## Methods

The pilot trial of an observational and multicenter non-comparative study was conducted; it was called "Tolerometer", and used for the validation of the 20-question HSI Questionnaire by the ACTG, with an additional question to indicate any other symptom not collected, and two more to assess the level of overall tolerance and the number of days with poor tolerance, through a Visual Analogue Scale (VAS).

The study included patients over the age of 18, diagnosed with HIV infection and on ART treatment (at least for one month), who granted their Informed Consent in writing, were attending personally the Pharmacy Outpatient Units, and were able to understand and answer the questionnaires.

The criterion widely accepted in literature and suggested by Conelly for the pilot study was used for calculating the sample size: it should be at least 10% of the sample estimated for fieldwork. It was calculated that for the subsequent study, at least 115 patients would be needed for questionnaire validation<sup>10</sup>.

Patients were recruited prospective and consecutively from July, 2013 to February, 2014, in 5 hospitals. After recruitment, information was collected both directly from the patients and from their clinical record.

Initially, a pre-test was conducted in order to evaluate the comprehension of the original questionnaire; this pre-test was answered by 17 patients from the Primary Researcher center. Subsequently, they underwent a cognitive interview, in order to evaluate question comprehension and their relevance according to the opinion of the persons who answered them.

Sociodemographical variables were collected: gender, age, level of studies, occupational status; also disease-related variables: time since diagnosis, group of risk, CDC classification, presence of Hepatitis C, CD4 level and viral load. Variables associated with their current ART were also collected: Naive vs. previously treated, time on ART, current treatment (drugs, dose, number of tablets and frequency of administration), duration of their current treatment, other concomitant treatments (particularly treatment for hepatitis C).

A descriptive analysis was conducted on the sample analyzed, estimating means and standard deviations (medians and interquartile ranges in case normal distribution was not followed) for continuous variables, as well as frequencies and percentages for categorical variables.

**Conclusiones:** La aplicación del cuestionario fue sencilla. Se constata un nivel de tolerancia alto; y una correlación consistente y significativa con el MOS-HIV, así como con la escala visual analógica.

The HIV Symptoms Index was calculated by adding up the result of each of the 20 questions, with values ranging between 0, if lack of symptom, and 4, if symptom very bothersome. A total value between 0 and 80 could be reached. A symptom was considered "bothersome" when it was valued as "It bothers me" or "It bothers me a lot". An extra question was added to the HSI questionnaire, in order to collect any symptom not shown; it also included two analogue scales to detect the level of tolerance and the frequency.

**Table 1.** Descriptive analysis of sociodemographic and clinical variables

Variables	N (%)
<b>Total</b>	75
<b>Gender</b>	
– Male	55 (73.33)
– Female	20 (26.67)
<b>Age</b>	43.48 (12.06)*
<b>Level of studies</b>	
– No studies	8 (10.66)
– Primary school	26 (34.67)
– Secondary school	20 (26.67)
– Tertiary Education	2 (2.67)
– University	18 (24.00)
– NA	1 (1.33)
<b>Occupational status</b>	
– Unemployed	28 (37.33)
– Employed by others	32 (42.67)
– Freelance worker	6 (8.00)
– Retired	9 (12.00)
<b>Route of infection</b>	
– Homosexual	19 (25.33)
– Heterosexual	23 (30.67)
– PDU's	26 (34.67)
– NA	7 (9.33)
<b>CDC Classification</b>	
– A	31 (41.33)
– B	3 (4.00)
– C	12 (16.00)
– NA	29 (38.67)
<b>HCV Co-infection</b>	
– No	56 (74.67)
– Yes	16 (21.33)
– SVR	3 (4.00)
<b>No. of lymphocytes CD4 cell/<math>\mu</math>L</b>	648.59 (316.66)*
<b>Undetectable viral load</b>	64 (85.33)
<b>Number of treatments</b>	
– Naive patients	14 (18.67)
– Previously treated	58 (77.33)
– NA	3 (4.00)
<b>Pills per day</b>	2,81 (1.74)*
<b>MPR adherence</b>	94,41 (7.66)*
<b>No. of days for adherence</b>	194,95 (70.55)*
<b>Frequency of administration</b>	
– BID	11 (14.67)
– QD	62 (82.67)
– ND	2 (2.66)
<b>Concomitant HCV treatment</b>	2 (2.67)
<b>Other concomitant treatments</b>	28 (37.33)

\*SD: standard deviation. BID: twice a day; MPR: medication possession rate; NA: not available; PDU's: parenteral drug users; qd: once a day; SVR: sustained viral response.

The questionnaire takes into account those symptoms occurred within the four previous weeks.

Patients also answered a qualitative opinion questionnaire in order to understand the time of application and the difficulty and level of comprehension of the questionnaire, as well as any suggestions for improvement.

Based on the hypothesis that the quality of life of the patient will be worse with a higher number of symptoms, the specific MOS-HIV quality of life questionnaire was applied. Said questionnaire is one of the most widely used in order to evaluate health-related quality of life in HIV infection; it has even been used as gold standard to develop and validate other questionnaires<sup>11</sup>.

The MOS-HIV questionnaire consists of 35 questions on 11 health dimensions, with an overall score ranging from 0 to 100, where a higher score indicates a better health status. Additionally, two indexes are obtained, one for mental health and another for physical health. It refers to the last two weeks, it is easy to apply and can be self-administered. It has demonstrated validity, reliability and sensitivity to change<sup>12</sup>. Besides, it has been translated and validated for the Spanish population, where it has been widely used.

The association of the scores obtained was evaluated with the presence / lack of symptoms for each item of the questionnaire of specific symptoms, according to the level of symptomatology reported by each physical and mental component of the MOS-HIV. For this aim, Wilcoxon non-parametric test was applied for independent samples. Pearson's correlation index was calculated, in order to evaluate the association between the values in each item and the total index of specific symptoms with the level of tolerance and the frequency of the VAS.

Adherence was estimated through the Medication Possession Ratio (MPR), obtained from the Pharmacy Dispensing Records during at least three months before applying the questionnaire, and preferably in a six month interval. Besides, the SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) was applied, since is validated in the Spanish HIV population, which measures treatment adherence during the four previous weeks, the same period as the HSI<sup>13</sup>.

Statistical analysis was conducted with the SAS System V9.2 statistical package; statistical significance was assumed when  $p < 0.05$ .

This study was conducted according to the principles by the Declaration of Helsinki; it was also authorized by the Ethics Committee for Clinical

Research from the Basque Country, and classified as a post-authorization observational study of prospective follow-up.

## Results

In the Pilot phase, the HSI questionnaire was applied to 75 patients in the Pharmacy Units of all five hospitals. The mean age of the population was 43.5 (SD 12.1) years, and they were mostly male (73%), as shown in table 1.

Regarding clinical data, 85% of patients presented undetectable viral load, and the CD4 lymphocytes mean level was 648.6 cell/ $\mu$ L (SD 316.7); 19% of naive patients, with a mean number of pills per day of 2.8 (SD 1.7), most of them administered once a day (83%). Of these patients, 37% had other concomitant treatments besides ART, and 2.7% were on treatment for Hepatitis C.

The majority were receiving treatment based on two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) plus 1 Non-Nucleoside (NNRTI) (37); 19 patients in combination with a boosted Protease Inhibitor (bPI), and two in combination with an Integrase Inhibitor (INI). Of the remaining 17 patients, eight were receiving a bPI as monotherapy, four as dual therapy based on bPI, and five with at least three drugs of different classes.

The median overall score of the HSI was 9 (IQR 1-18) on a scale from 0 to 80. No symptom was reported by 19% of patients, while 57% of patients experienced no bothersome symptoms. At the same time, the median number of symptoms reported by patient was 5 (IQR 1-10); and the median number of bothersome symptoms reported by patient was 0 (IQR 0-3).

The most frequent symptom detected in the HSI questionnaire was nerves or anxiety (45%), followed by stomach swelling, pain or gas (40%), sleep problems (39%) and tiredness or lack of energy (37%). When only bothersome symptoms were considered, the most frequent were anxiety and stomach swelling (20%) and sleep problems (17%). Table 2 shows every symptom with its reporting frequency.

There were four patients reporting symptoms not collected in the original questionnaire, with their level of discomfort: arthritis-osteoarthritis (very bothersome), intense dreams (slightly bothersome), irritability (slightly bothersome), and heat and sweating (not bothersome).

According to the results of the qualitative opinion questionnaire, the mean time needed to complete the questionnaire was 11 minutes (range from 1 to 33

**Table 2.** Descriptive analyses of the HSI Questionnaire

Description of symptom	N (%)	
	Frequency of symptoms	Frequency of bothersome symptoms
1. Tiredness/lack of energy	28 (37.33)	8 (10.67)
2. Fever, shivering, sweating	13 (17.33)	4 (5.33)
3. Vertigo or dizziness	19 (25.33)	2 (2.67)
4. Pain, numbness, itching	15 (20.55)	4 (5.48)
5. Difficulty remembering	26 (34.67)	10 (13.33)
6. Nausea or vomiting	20 (27.03)	6 (8.11)
7. Diarrhoea or loose stools	26 (34.67)	6 (8.00)
8. Feeling of sadness or depression	26 (35.14)	7 (9.46)
9. Nerves or anxiety	34 (45.33)	15 (20.00)
10. Sleep disorders	29 (38.67)	13 (17.33)
11. Skin problems	21 (28.00)	6 (8.00)
12. Coughing or breathing problems	13 (17.57)	2 (2.70)
13. Headache	22 (29.33)	7 (9.33)
14. Loss of appetite / change in taste	19 (25.33)	4 (5.33)
15. Stomach swelling, pain or gas	30 (40.00)	15 (20.00)
16. Pain in muscles or joints	23 (31.08)	10 (13.51)
17. Problems in sexual relationships	26 (34.67)	8 (10.67)
18. Changes in body appearance	27 (36.00)	10 (13.33)
19. Weight loss problems	17 (22.67)	4 (5.33)
20. Hair loss or changes	18 (24.00)	6 (8.00)
<b>Total HSI Score [0-80]*</b>		9 [1-18]
<b>Level of Tolerance AVS*</b>		9 [8-10]
<b>Frequency of Tolerance AVS*</b>		0 [0-2]

\*Results as median [IQR]. HSI: HIV Symptoms Index; VAS: visual analogue scale.

minutes); 58 patients (77%) completed it on their own. Most patients considered the questionnaire was simple and easy to understand (94.7%), while three patients found it difficult; 89% of patients considered that the questionnaire was useful.

Only three patients answered that they could not associate some questions with their treatment, while there were some very similar questions; they did not report any specific symptom stated that was not well understood, and no suggestion was made in order to improve the questions.

Four patients said that some matter or important symptom was missing, such as gastric discomfort and hot flushes.

Suggestions offered by 12 patients were collected; five of them found the questionnaire was long and included repeat questions, though some patient considered it too brief. Someone suggested repeating the questionnaire periodically, and someone else pointed out the option of taking note even of little things.

The median tolerance level according to the VAS was 9 (IQR 8-10), and the number of days with poor tolerance was 0 (IQR 0-2).

The median Level of Tolerance VAS was 10 (IQR 9-10) in the group of patients with lack of symptoms vs. 9 (IQR 7-10) among those patients reporting some symptom; this difference was significant ( $p=0.008$ ). This piece of data was repeated in the Frequency of Tolerance VAS ( $p=0.02$ ), as appears in table 3.

Finally, the analysis of the association between the HSI and the VAS demonstrated that at a higher HSI score, the lower level of tolerance according to the VAS ( $R=-0.51$ ;  $p<0.0001$ ), and the higher number of days affected by symptoms according to the VAS ( $R=0.51$ ;  $p<0.0001$ ).

The total score of the MOS-HIV quality of life questionnaire was 45.71 (SD 2.37) in the physical component among the group of patients with lack of symptoms vs. 42.01 (SD 5.97) among those patients who reported some symptom, with a significant difference ( $p=0.04$ ). In terms of the mental component, it was 57.08 (SD 4.14) for lack of symptoms and 51.23 (SD 9.21) in presence of symptoms, also significant ( $p=0.02$ ); this confirmed that quality of life was significantly lower in patients with presence of symptoms, even more when only bothersome symptoms were considered.

The MOS-HIV questionnaire score was associated with the HSI score ( $r=0.74$ ;  $p<0.0001$ ) in the physical health and in the mental health scales ( $r=0.67$ ;  $p<0.0001$ ); it was significant in both cases. The higher the number of symptoms reported, the lower the quality of life in the physical and mental components in all questionnaire areas, with a correlation rate ranging between 0.34 and 0.74.

The presence of symptoms in the HSI was significantly associated with a worse result both in the physical and the mental components of the MOS-HIV, as appears in table 4.

The mean adherence, or MPR, during the period before applying the questionnaire (median interval for calculating adherence: 180 days, IQR 150-243) was 94.4% (CI<sub>95%</sub>: 92.7-96.2), measured through Pharmacy Dispensing Records.

According to the SMAQ Questionnaire, 40% of patients were classified as non-adherent (30/75). Regarding the semi-quantitative Question 5 (doses missed in the past week), 92% of patients considered they had good adherence.

## Discussion

The HSI questionnaire prepared by Justice *et al.* is the only questionnaire that has been validated for determining and follow-up of symptoms reported by patients on ART, and that is why it was chosen for this pilot trial and subsequent validation in the Spanish population<sup>4</sup>.

In our study, it was observed that the questionnaire was easy and fast to apply, taking approximately five minutes for each patient to complete. However, there were patients who missed some important matter or symptom, so it was necessary to add the question for other symptoms so that the patient could answer in their own words, though they could be afterwards reclassified among those already existing, or be used to make more detailed questions.

Besides, it presented a good association with the physical and mental dimensions of the MOS-HIV scale, as well as with the level of tolerance according to the VAS. Including a question for Other Symptoms was confirmed as useful, so that the patient could report any symptom not shown in the questionnaire.

The median number of symptoms reported by patients in our pilot study was lower than that stated in the original study by Justice: 5 (IQR 1-10) vs.

15 (IQR 8-19), probably due to the time difference where treatments were worse tolerated. The most frequent symptoms in the study by Justice were fatigue (81%), diarrhea (78%), sadness (76%), sleep disorders (75%) and anxiety (74%), and not very different from those reported by our patients, though again to a lower rate. The study by Justice also showed a good association with the physical and mental dimensions of the MOS-HIV scale, the same as in our study.

In other more recent studies using the same questionnaire, the number of symptoms is 8.2, more similar to our study, and the symptoms most frequently reported by patients are fatigue, sadness, anxiety, insomnia, myalgia, and changes in their physical appearance<sup>15-17</sup>.

In the study by Braithwaite, 66% of the 1,864 patients in the VACS Veteran Cohort perceived adverse effects associated with ART, though 39% of them had doubts about their real link with the medication<sup>18</sup>. Among our patients, 81.3% reported some symptom, though only 57% of these were identified as bothersome.

There are other scales, such as the Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form (MSAS-SF) which measures the frequency, severity and discomfort associated with 32 symptoms; it has been used in different conditions, particularly for cancer<sup>19</sup>. In a study by Wakeham K *et al.*, the MSAS-SF was applied to 212 HIV patients with a mean of 14 symptoms: the most frequent symptoms were pain, weight loss, pruritus, tiredness, numbness, coughing, changes in their skin, concern and lack of appetite<sup>20</sup>. These symptoms agree with those collected among the patients in our pilot study. However, MSAS-SF is a longer and more detailed questionnaire, and with lower experience in HIV.

One of the most important limitations in this study concerns the confusion existing between the symptoms of the disease and those caused by the medications. The HSI questionnaire collects the signs and symptoms reported by the patient, but this does not necessarily mean that these are caused by their antiretroviral medication. Besides, these symptoms can also be affected by the disease or any associated comorbidity presented by the patient.

Another limitation of the study, similar to what happens with any other pilot study, is that we cannot reach final conclusions about the psychometric properties of the questionnaire evaluated. That is why we must wait for the fieldwork results in order to determine the validity and reliability of this instrument.

Regarding mean adherence, differences were observed between the calculation through MPR and the SMAQ; however, when taking into account the semi-quantitative Question 5 in the SMAQ (doses missed during the past week), results were more similar to MPR.

Finally, the results obtained are linked to the type of treatment evaluated in this population; currently, there is a higher use of integrase inhibitors and dual therapy<sup>21</sup>; therefore, once the questionnaire has been adequately validated, any future lines of research should be oriented to its application in current treatments.

This is an easy to apply and fast questionnaire, well evaluated and with a good level of comprehension by patients; and besides, it presented consistent and significant correlation with the physical and mental dimensions of the MOS-HIV scale, as well as with the tolerance VAS.

The results of our study suggest that the higher the HSI symptom score, the lower tolerance in VAS, a higher frequency of days with poor tolerance according to VAS, and a worse MOS-HIV score in all its dimensions. However, given that this is a pilot study, we consider it necessary to wait for the results of the final study.

## Funding

No funding.

## Acknowledgements

To Nerea González Hernández, from the Research Unit of the Hospital de Galdakao, for her support in terms of questionnaire design, development and validation.

## Presentation at Congresses

Results were presented partially at the 59th Congress of the SEFH, held in Valladolid from September, 30th to October, 3rd, 2014.

**Table 3.** Association between tolerance and frequency with the AVS and specific symptoms

ISV	Level of Tolerance AVS					Frequency of Tolerance AVS						
	Symptom		Symptom discomfort		p-value	Symptom		Symptom discomfort		p-value		
	Lack	Presence	Lack	Presence		Lack	Presence	Lack	Presence			
1. Fatigue	9 [9-10]	8 [7-9.5]	0.0076	9 [8-10]	6.5 [5.3-7.5]	0.0027	0 [0-1]	1.5 [0-3]	0.0009	0 [0-1]	2.5 [2.5-3]	0.0003
2. Fever	9 [8-10]	8 [5-9]	0.0223	9 [8-10]	5 [4.5-5.5]	0.0014	0 [0-1]	1 [0-3]	0.1677	0 [0-1]	2.5 [1.5-4]	0.0088
3. Dizziness	9 [8-10]	8 [5-10]	0.0160	9 [8-10]	5 [4-6]	0.0294	0 [0-1]	1 [0-3]	0.0212	0 [0-1]	1.5 [1-2]	0.1860
4. Hand/Foot Pain	9 [8-10]	8 [5-9]	0.0047	9 [8-10]	4.5 [3.5-6.5]	0.0032	0 [0-1]	1 [0-5]	0.0018	0 [0-1]	6.5 [3-9]	0.0017
5. Memory Loss	9 [9-10]	8 [7-10]	0.0123	9 [8-10]	8 [5-10]	0.2197	0 [0-1]	1 [0-3]	0.0217	0 [0-1]	0.5 [0-3]	0.3869
6. Nausea	9.5 [8-10]	7.5 [6-9]	0.0014	9 [8-10]	5.5 [5-7]	0.0074	0 [0-1]	1.5 [0.2-5]	0.0103	0 [0-1]	2.5 [2-5]	0.0036
7. Diarrhea	10 [9-10]	8 [6-9]	0.0006	9 [8-10]	7 [5-9]	0.0609	0 [0-1]	1.5 [0-3]	0.0035	0 [0-1]	5 [2-8]	0.0011
8. Sadness	9 [9-10]	8 [7-10]	0.0287	9 [8-10]	6 [5-10]	0.2510	0 [0-1]	1.5 [0-4]	0.0016	0 [0-1]	2 [0.5-5]	0.0912
9. Anxiety	9 [9-10]	8 [6-10]	0.0029	9 [8-10]	8 [5-10]	0.1588	0 [0-1]	1 [0-3]	0.0059	0 [0-1]	0 [0-5]	0.2300
10. Sleep Trouble	9 [8-10]	8 [7-10]	0.1560	9 [8-10]	8 [5.5-10]	0.3539	0 [0-1]	1 [0-3]	0.0011	0 [0-1]	1 [0-3]	0.1058
11. Skin problems	9 [8-10]	9 [6-10]	0.0991	9 [8-10]	7 [4-10]	0.2066	0 [0-1]	0 [0-3]	0.1813	0 [0-1]	0.5 [0-5]	0.4005
12. Cough	9 [8-10]	9 [7-10]	0.8125	9 [8-10]	7.5 [5-10]	0.7279	0 [0-2]	0 [0-1]	0.9425	0 [0-1.5]	2.5 [0-5]	0.5102
13. Headache	9 [8-10]	8 [7-10]	0.0659	9 [8-10]	8 [6-10]	0.1836	0 [0-1]	1 [0-3]	0.0114	0 [0-1]	2 [0-5]	0.0280
14. Loss of appetite	9 [8-10]	9 [6-10]	0.2945	9 [8-10]	7 [4.5-9.5]	0.2427	0 [0-1]	0 [0-2]	0.7720	0 [0-1]	1.5 [0.5-3.5]	0.1492
15. Stomach swelling, pain or gas	10 [9-10]	8 [6-9]	0.0003	9 [8-10]	8 [5-10]	0.0311	0 [0-1]	1 [0-3]	0.0056	0 [0-1]	1 [0-5]	0.1414
16. Muscle/join pain	9 [8-10]	9 [6-10]	0.0728	9 [8-10]	7.5 [5-10]	0.1796	0 [0-1]	1 [0-3]	0.0954	0 [0-1]	2 [0.5-5]	0.0322
17. Sex problem	9 [8-10]	8 [7-10]	0.0532	9 [8-10]	8 [5-3-10]	0.3161	0 [0-1]	0.5 [0-3]	0.0875	0 [0-1]	0.5 [0.4-5]	0.3073
18. Body image	9 [8.5-10]	8 [7-10]	0.0194	9 [8-10]	8 [5.5-9]	0.0473	0 [0-1]	1 [0-2]	0.0607	0 [0-1]	1.5 [0-5]	0.0543
19. Weight loss	9 [8-10]	8 [7-10]	0.1958	9 [8-10]	7.5 [6-9]	0.2281	0 [0-1]	1 [0-3]	0.0791	0 [0-1]	3.5 [1-6-5]	0.0397
20. Hair loss	9 [8-10]	8 [7-10]	0.1546	9 [8-10]	10 [7-10]	0.5411	0 [0-1]	1 [0-2]	0.1123	0 [0-2]	0 [0-1]	0.6986
<b>Total</b>	10 [9-10]	9 [7-10]	0.0079	9 [9-10]	8 [6.5-10]	0.0117	0 [0-0]	0 [0-2]	0.0207	0 [0-1]	1 [0-3]	0.0054

\*Results as Median [Interquartile Range =P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>]. HIV Symptoms Index; AVS: visual analogue scale.

**Table 4.** Association between the physical and mental components of MOS-HIV and specific symptoms

	MOS-HIV physical health score				MOS-HIV mental health score					
	Symptom Presence		Symptom discomfort		Symptom Presence		Symptom discomfort			
	Lack	p-value	Lack	p-value	Lack	p-value	Lack	p-value		
<b>1. Fatigue</b>	58.7 (5.1)	<0.0001	56.8 (6.8)	0.0018	55.7 (5.3)	46.9 (10.3)	<0.0001	53.8 (7.4)	37.7 (7.2)	0.0003
<b>2. Fever</b>	57.4 (7.5)	0.0006	56.5 (6.9)	0.0083	53.5 (7.5)	46.9 (12.1)	0.0548	53.1 (7.9)	37.2 (10.4)	0.0174
<b>3. Dizziness</b>	58.0 (5.6)	0.0003	55.9 (7.9)	0.1376	54.6 (6.2)	45.7 (11.4)	0.0030	52.5 (8.7)	49.2 (-)	0.4284
<b>4. Hand/foot Pain</b>	57.6 (5.9)	0.0076	57.1 (6.1)	0.0014	54.0 (7.0)	48.0 (11.4)	0.0331	53.5 (7.6)	38.9 (11.0)	0.0073
<b>5. Memory Loss</b>	58.6 (4.8)	0.0002	56.7 (7.0)	0.0168	55.9 (6.7)	45.4 (7.8)	<0.0001	53.5 (8.1)	44.4 (8.7)	0.0034
<b>6. Nausea</b>	57.5 (6.0)	0.0367	56.6 (7.0)	0.0240	54.2 (7.1)	48.0 (10.8)	0.0418	53.6 (7.4)	37.8 (11.2)	0.0049
<b>7. Diarrhea</b>	56.9 (7.1)	0.1225	56.5 (7.0)	0.0093	54.0 (7.5)	49.6 (9.9)	0.0407	53.3 (7.8)	41.3 (11.9)	0.0166
<b>8. Sadness</b>	58.0 (5.9)	0.0014	57.1 (6.0)	0.0003	55.9 (6.1)	45.5 (9.1)	<0.0001	53.9 (7.0)	33.3 (4.3)	0.0003
<b>9. Anxiety</b>	59.2 (3.9)	<0.0001	57.5 (5.5)	0.0065	56.5 (5.1)	47.1 (9.5)	<0.0001	54.2 (7.1)	44.2 (10.8)	0.0027
<b>10. Sleep Trouble</b>	57.5 (6.3)	0.0242	56.9 (6.5)	0.0332	55.3 (6.7)	47.5 (9.3)	0.0003	53.9 (7.7)	44.9 (9.7)	0.0033
<b>11. Skin problems</b>	57.0 (6.2)	0.1142	56.6 (6.8)	0.0269	53.8 (7.5)	49.2 (10.5)	0.0697	53.0 (7.8)	46.1 (14.2)	0.1694
<b>12. Cough</b>	57.2 (6.2)	0.0066	56.3 (6.9)	0.0174	53.6 (7.5)	46.5 (11.4)	0.0388	53.0 (8.0)	31.5 (1.7)	0.0231
<b>13. Headache</b>	57.2 (6.9)	0.0055	56.6 (6.9)	0.0188	54.4 (7.7)	47.3 (8.9)	0.0006	53.2 (8.2)	43.1 (9.7)	0.0188
<b>14. Loss of appetite</b>	57.0 (6.1)	0.1624	56.4 (7.1)	0.0188	53.8 (7.6)	48.3 (10.5)	0.0455	52.9 (8.3)	41.8 (10.1)	0.0395
<b>15. Stomach swelling, pain or gas</b>	57.9 (5.4)	0.0465	57.3 (6.2)	0.0054	54.8 (7.0)	49.2 (9.7)	0.0081	54.1 (7.5)	45.7 (9.7)	0.0009
<b>16. Muscle/join pain</b>	58.3 (5.7)	0.0001	57.5 (6.1)	<0.0001	54.4 (7.2)	48.4 (10.2)	0.0067	54.2 (7.4)	40.8 (7.8)	<0.0001
<b>17. Sex problem</b>	57.4 (5.5)	0.2681	56.9 (6.4)	0.0432	54.9 (7.1)	47.6 (9.3)	0.0012	53.3 (8.2)	45.7 (9.6)	0.0287
<b>18. Body image</b>	57.6 (6.5)	0.0274	57.0 (6.9)	0.0007	54.4 (7.5)	48.9 (9.5)	0.0152	53.7 (8.1)	44.1 (7.5)	0.0009
<b>19. Weight loss</b>	57.6 (5.7)	0.0039	56.2 (7.3)	0.0831	54.1 (7.4)	46.9 (10.2)	0.0130	52.9 (8.4)	45.4 (10.6)	0.0831
<b>20. Hair loss</b>	56.6 (7.8)	0.0379	55.9 (8.1)	0.1574	53.4 (8.5)	48.9 (8.2)	0.0175	52.6 (8.7)	50.3 (8.4)	0.2737
<b>Total</b>	45.71 (2.37)	0.0401	44.84 (3.65)	0.0017	57.08 (4.14)	51.23 (9.21)	0.0211	56.34 (6.05)	47.40 (9.26)	<0.0001

\*Results as mean (standard deviation).



Ibarra Barrueta O, Mora Atorrasagasti O, Illaro Uranga A, Morillo Verdugo R, Martín Conde M, Serrano López-De-las-Hazas J. Estudio piloto para el desarrollo de una herramienta de valoración de la tolerancia al tratamiento antirretroviral. (Pilot study for developing an assessment tool for the tolerance of antiretroviral treatment.) 59th Congress of the SEFH. Valladolid, September, 30th-October, 3rd, 2014.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Bibliography

- GESIDA. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012) 2012 [consultado 25/02/2019]. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidacyrc2012-Documentoconsenso-TAR-adulto-verimprimir.pdf>
- Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega L, Martín Conde M.T, Casado J.L, *et al*. Recomendaciones GESIDA/ SEFH/ PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Farm Hosp* 2004;28:6-18.
- Martín MT, Cacho del E, López E, Codina C, Tuset M, Lazzari de E, *et al*. Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral: relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:127-33. DOI: 10.1157/13107497
- Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, *et al*. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:445-9. DOI: 10.1097/00042560-200112150-00006
- Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journout V, *et al*. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials*. 2001;2:38-45. DOI:10.1310/R8M7-EQOM-CNPW-39FC
- Duran S, Savès M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, *et al*. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodistrophy. *AIDS*. 2001;15:2441-4. DOI: 10.1097/00002030-200112070-00012
- Cooper V, Gellaitry G, Hankins M, Fisher M, Horne R. The influence of symptom experiences and attributions on adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a six-month prospective, follow-up study. *AIDS Care*. 2009;21:520-8. DOI: 10.1080/09540120802301824
- Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G, *et al*. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(Supl 1):S77-90. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00449-8](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00449-8)
- Morillo Verdugo R, Fernández Lisón IC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldán Morales JC, Ruano Camps R, *et al*. Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2010;34:237-50. DOI:10.1016/j.farma.2010.01.012
- Connelly LM. Pilot studies. *Medsurg Nurs*. 2008;17:411-2.
- Clayson DJ, Wild DJ, Quarterman P, Duprat-Lomon I, Kubin M, Coons SJ. A comparative review of health-related quality-of-life measures for use in HIV/AIDS clinical trials. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:751-65. DOI:10.2165/00019053-200624080-00003
- Badia X, Podzamczar D, López-Lavid C, García M, Grupo Español de Validación de los cuestionarios MOS-HIV y MQOL-HIV. Medicina basada en la evidencia y la validación de cuestionarios de calidad de vida: la versión española del cuestionario MOS-HIV para la evaluación de la calidad de vida en pacientes infectados por VIH. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 1999;17(Supl 2):103-13.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, *et al*. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16:605-13. DOI: 10.1097/00002030-200203080-00012
- Justice AC, Rabeneck L, Hays RD, Wu AD, Bozzette SA. Sensitivity, specificity, reliability, and clinical validity of provider reported symptoms: a comparison with self-report symptoms. Outcomes Committee of the AIDS Clinical Trials Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21:126-33.
- Skiest DJ, Krambrink A, Su Z, Robertson KR, Margolis DM; A5170 Study Team. Improved measures of Quality of life, lipid profile and lipodystrophy after treatment interruption in HIV-infected patients with immune preservation: results of ACTG 5170. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49:377-83. DOI:10.1097/QAI.0b013e31818cde21
- Dejesus E, Young B, Morales-Ramírez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, *et al*. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1 infected patients. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:163-74. DOI:10.1097/QAI.0b013e3181a572cf
- Spire B, Arnould B, Barbier F, Durant J, Gilquin J, Landman R, *et al*. Simplification and first validation of a short battery of patient questionnaires for clinical management of HIV-infected patients: the HIV-SQUAD (Symptom Quality of life Adherence) questionnaire. *HIV Clin Trials*. 2009;10:215-32. DOI: 10.1310/hct1004-215
- Braithwaite RS, Goulet J, Kudel I, Tsevat J, Justice AC. Quantifying the decrement in utility from perceived side effects of combination antiretroviral therapies in patients with HIV. *Value Health*. 2008;11:975-9. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00315.x
- Chang VT, Hwang, SS, Feuerman M, Kasimis B. The Memorial Symptom Assessment Scale Short Form (MSAS-SF). Validity and reliability. *Cancer*. 2000;89:1162-71. DOI: 10.1002/1097-0142(20000901)89:53.0.CO;2Y
- Wakeham K, Harding R, Bamukama-Namakoola D, Levin J, Kissa J, Parkes-Ratanshi R, *et al*. Symptom burden in HIV-infected adults at time of HIV diagnosis in rural Uganda. *J Palliat Med*. 2010;13:375-80. DOI: 10.1089/jpm.2009.0259
- GESIDA. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2018 [consultado 25/02/19]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida\\_TAR\\_adultos\\_v3-1.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf)

## Contribution to scientific literature

Due to the lack of questionnaires validated for the Spanish population in order to measure the symptoms perceived by the patient with HIV infection, it is suggested to develop and validate a questionnaire based on the HIV Symptoms Index.

Its application in everyday clinical practice can be useful in order to improve the detection and management of treatment-related adverse effects.





## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo

### Indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption

José María Gutiérrez-Urbón<sup>1</sup>, María Victoria Gil-Navarro<sup>2</sup>,  
Francisco Moreno-Ramos<sup>3</sup>, María Núñez-Núñez<sup>4</sup>, José Ramón Paño-Pardo<sup>5</sup>,  
Leonor Perriñez-Párraga<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>5</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>6</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España.

### Autor para correspondencia

José María Gutiérrez Urbón  
Servicio de Farmacia  
Hospital A Coruña  
Avda. As Xubias, s/n  
15009 A Coruña, España

Correo electrónico:  
Jose.gutierrez.urbon@sergas.es

Recibido el 15 de octubre de 2018;  
aceptado el 21 de diciembre de 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11163

### Cómo citar este trabajo

Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Perriñez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. Farm Hosp. 2019;43(3):94-100.

## Resumen

**Objetivo:** Identificar unos indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos a partir del análisis comparativo de los datos de consumo entre hospitales del mismo nivel por medio del juicio colectivo de un grupo de expertos.

**Método:** Un comité formado por miembros de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica preparó una propuesta de indicadores que fue sometida a consenso por un panel de 21 expertos en enfermedades infecciosas, microbiología y terapéutica antimicrobiana mediante un método Delphi modificado. El panel se sometió a dos rondas de puntuaciones por correo electrónico. Los participantes puntuaron de 1 (completamente en desacuerdo) a 9 (completamente de acuerdo) la relevancia de cada indicador en cuatro dimensiones: evidencia científica, eficacia y seguridad, repercusión ecológica y coste. Las puntuaciones fueron procesadas según el método UCLA-RAND. Un indicador fue juzgado como relevante si al menos una dimensión distinta al coste obtenía una mediana de puntuación igual o superior a 7 sin haber desacuerdo entre el panel.

**Resultados:** El comité planteó una propuesta inicial de 14 indicadores. Tras la primera ronda de puntuaciones del panel, un indicador fue

## Abstract

**Objective:** To identify indicators of hospital use of antimicrobials from the benchmark analysis of consumption data between hospitals at the same level through the collective judgement of a group of experts.

**Method:** A committee formed by members of the Spanish Societies of Hospital Pharmacy and Infectious Diseases and Clinical Microbiology prepared a proposal of indicators which was submitted to consensus by a panel of 21 experts on infectious diseases, microbiology and antimicrobial therapy, through a modified Delphi method. The panel underwent two rounds of scores by e-mail. Participants assigned a score from 1 (completely disagree) to 9 (completely agree) to the relevance of each indicator in four dimensions: scientific evidence, efficacy and safety, ecological impact and cost. Scores were processed according to the RAND-UCLA method. An indicator was considered to be relevant if at least one dimension other than cost obtained a median score equal to or higher than 7 without disagreement among the panel.

**Results:** The committee submitted an initial proposal of 14 indicators. After the first round of panel scores, one indicator was ruled out and two were

## PALABRAS CLAVE

Antiinfecciosos, uso terapéutico; Formulación de políticas;  
Indicadores de calidad de la atención de la salud;  
Programas de optimización del uso de antimicrobianos;  
Utilización de medicamentos.

## KEYWORDS

Antiinfective agents, therapeutic use; Antimicrobial stewardship;  
Drug utilization; Policy making; Quality indicators, health care.



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.

desestimado y dos fueron modificados para el paso a la segunda ronda. Finalmente, 13 indicadores fueron considerados relevantes.

**Conclusiones:** El establecimiento de indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo puede permitir a los programas de optimización de antimicrobianos detectar cuáles son los problemas potenciales de uso de los antimicrobianos, y ayudar a orientar sus esfuerzos para emprender acciones de mejora, así como para valorar el impacto de las medidas efectuadas.

## Introducción

Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) se están implantando progresivamente en nuestros hospitales. Sus objetivos son mejorar los resultados clínicos, reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia, y garantizar una terapia coste-efectiva<sup>1,2</sup>.

Una de las principales necesidades de los PROA es el establecimiento de indicadores para medir el impacto de su implantación. Entre los indicadores que se han propuesto para monitorizar el desarrollo de los PROA hospitalarios hay indicadores de estructura que describen la organización, composición, recursos y herramientas necesarios para llevar a cabo las actividades enmarcadas en los PROA<sup>3-6</sup>.

Atendiendo a los objetivos de los PROA se han formulado indicadores de resultados clínicos como disminución de la incidencia de enfermedad por *Clostridium difficile*<sup>7</sup>, así como de la mortalidad y de la estancia hospitalaria en infecciones seleccionadas<sup>8</sup>. También se han propuesto indicadores de resultados ecológicos plasmados en la disminución de las tasas de resistencias bacterianas a los antibióticos<sup>8,9</sup>. Estos indicadores sin duda son necesarios, aunque difíciles de valorar, porque sus resultados son variables multifactoriales cuya vinculación con el uso adecuado de los antimicrobianos no es directa ni inmediata.

Por otra parte, se han definido indicadores de proceso, por ejemplo para calibrar la calidad del uso de los antimicrobianos en los hospitales, cuya metodología se basa en auditorías o encuestas de prevalencia<sup>4,10</sup>. Sin embargo, su utilidad está limitada por la elevada carga de trabajo que acarrea y por la falta de estandarización de la evaluación de la prescripción en aspectos cruciales como el personal evaluador, la selección muestral, los parámetros a considerar y su peso relativo y el grado de adecuación de cada parámetro<sup>11-13</sup>. Esto conduce a que exista una elevada heterogeneidad en el método y en los resultados y una considerable carga de subjetividad y variabilidad interobservador en la evaluación final<sup>12,13</sup>.

La monitorización del consumo de antimicrobianos es una de las actividades descritas en los PROA. Su función es detectar puntos susceptibles de acciones de mejora y evaluar el impacto de intervenciones a través de la comparación entre hospitales del mismo nivel y el análisis de series temporales en un mismo centro, así como servir de soporte para el estudio del impacto ecológico<sup>1,2</sup>.

A diferencia del ámbito de primaria, donde el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos<sup>14</sup> y el *European Center for Disease Prevention and Control*<sup>15</sup> establecen unos indicadores de la calidad del consumo de antibióticos, en el medio hospitalario estos indicadores no están definidos.

El objetivo de este proyecto fue identificar unos indicadores del uso de antimicrobianos en los hospitales mediante el análisis comparativo de los datos de consumo entre hospitales del mismo nivel por medio del juicio colectivo de un grupo de expertos.

## Métodos

Se diseñó un estudio para identificar indicadores del uso de antimicrobianos en los hospitales basados en el análisis comparativo del consumo de hospitales del mismo nivel a través del consenso de un grupo de expertos siguiendo una metodología Delphi modificada.

El desarrollo del estudio se esquematiza en la figura 1. Inicialmente, un comité coordinador, integrado por los autores del documento, respaldados por el Grupo de Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y el Grupo de Enfermedades Infecciosas Relacionadas con la Asistencia Sanitaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), elaboró una propuesta de indicadores a partir de sus conoci-

modified for moving on to the second round. Finally, 13 indicators were considered relevant.

**Conclusions:** Determining indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption can allow the antimicrobial stewardship programs to detect any potential problems with the use of antimicrobial agents, and to help guide their efforts in order to implement actions of improvement, as well as to assess the impact of the measures implemented.

mientos, experiencia y la revisión de la literatura, considerando criterios de eficacia, seguridad, repercusión ecológica y coste (Tabla 1).

Los indicadores se definieron utilizando como fuente los datos de consumo hospitalario de antimicrobianos sistémicos, agregados a nivel del principio activo y vía de administración de acuerdo con el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química y expresados en dosis diaria definida (DDD) por cada 100 estancias (DDD/100E)<sup>6</sup>. Los indicadores no tienen un estándar establecido, sino que adquieren valor por la comparación con hospitales del mismo nivel.

Posteriormente, el comité coordinador seleccionó un panel de 21 expertos españoles con contrastada experiencia en el área de la microbiología, enfermedades infecciosas y terapéutica antimicrobiana formado por siete microbiólogos, siete clínicos de unidades de enfermedades infecciosas y siete farmacéuticos de hospital que aceptaron participar para someter a su consideración los indicadores propuestos. Los miembros del panel se relacionan en el apartado de agradecimientos.

Se utilizó el método RAND/UCLA, que combina la técnica Delphi con la de Grupos Nominales. Este método consiste en dos rondas de evaluación: la primera se realiza de forma independiente por cada participante del panel y la segunda en una reunión presencial<sup>17</sup>. En el estudio se sustituyó la reunión presencial de la segunda ronda por una nueva valoración individual.

Se solicitó al panel de expertos que calificaran la relevancia de cada uno de los indicadores propuestos en cuatro dimensiones: evidencia científica, eficacia y seguridad para el paciente, incremento de resistencias microbianas y coste para el sistema sanitario.

Los expertos se sometieron a dos rondas de puntuación de un cuestionario enviado por correo electrónico. La escala de puntuación comprendió del 1 al 9, donde 1 significaba estar completamente en desacuerdo, 9 estar completamente de acuerdo y 5 indicaba que era dudoso.

En la primera ronda se envió al panel de expertos bibliografía relevante y un cuestionario con la lista de indicadores, la definición de cada uno, la fórmula para su cálculo y su justificación como propuesta. Los expertos puntuaron de forma individual cada una de las dimensiones de los indicadores. También se instó a los expertos a realizar comentarios sobre cada indicador.

El comité coordinador evaluó las puntuaciones y comentarios del panel y preparó un segundo cuestionario manteniendo, modificando o suprimiendo los indicadores y emitiendo un análisis de los resultados de cada indicador para aumentar los elementos de juicio a los expertos.

En la segunda ronda se envió el cuestionario modificado, que los expertos volvieron a puntuar conociendo la mediana y rango de las puntuaciones de la primera ronda, así como los comentarios vertidos por los participantes del panel de forma anónima y el análisis del comité. La finalidad de esta ronda fue dar a los expertos la oportunidad de volver a revisar su propia evaluación, al disponer de la información de cómo habían evaluado los demás participantes.

Las puntuaciones otorgadas por el panel de expertos a cada una de las dimensiones de cada indicador se analizaron según el procedimiento propuesto en el método RAND/UCLA<sup>17</sup>.

Cada dimensión se clasificó como apropiada, inapropiada y dudosa en función de la mediana de las puntuaciones de los miembros del grupo y el grado de desacuerdo (Tabla 2).

Para definir el desacuerdo se utilizó la relación entre el rango entre percentiles (IPR) y el rango entre percentiles ajustado en función de la simetría (IPRAS). Un indicador se clasificó como con desacuerdo cuando el IPR era mayor que el IPRAS. El IPR se calculó como la diferencia entre el percentil 70 y el percentil 30 y el IPRAS según la fórmula:

$$IPRAS = 2,35 + 1,5 \cdot IA$$

en la que IA es el índice de asimetría, que representa la distancia entre el punto central del IPR y el valor 5 (punto central de la escala de puntuación de 1-9)<sup>17</sup>.

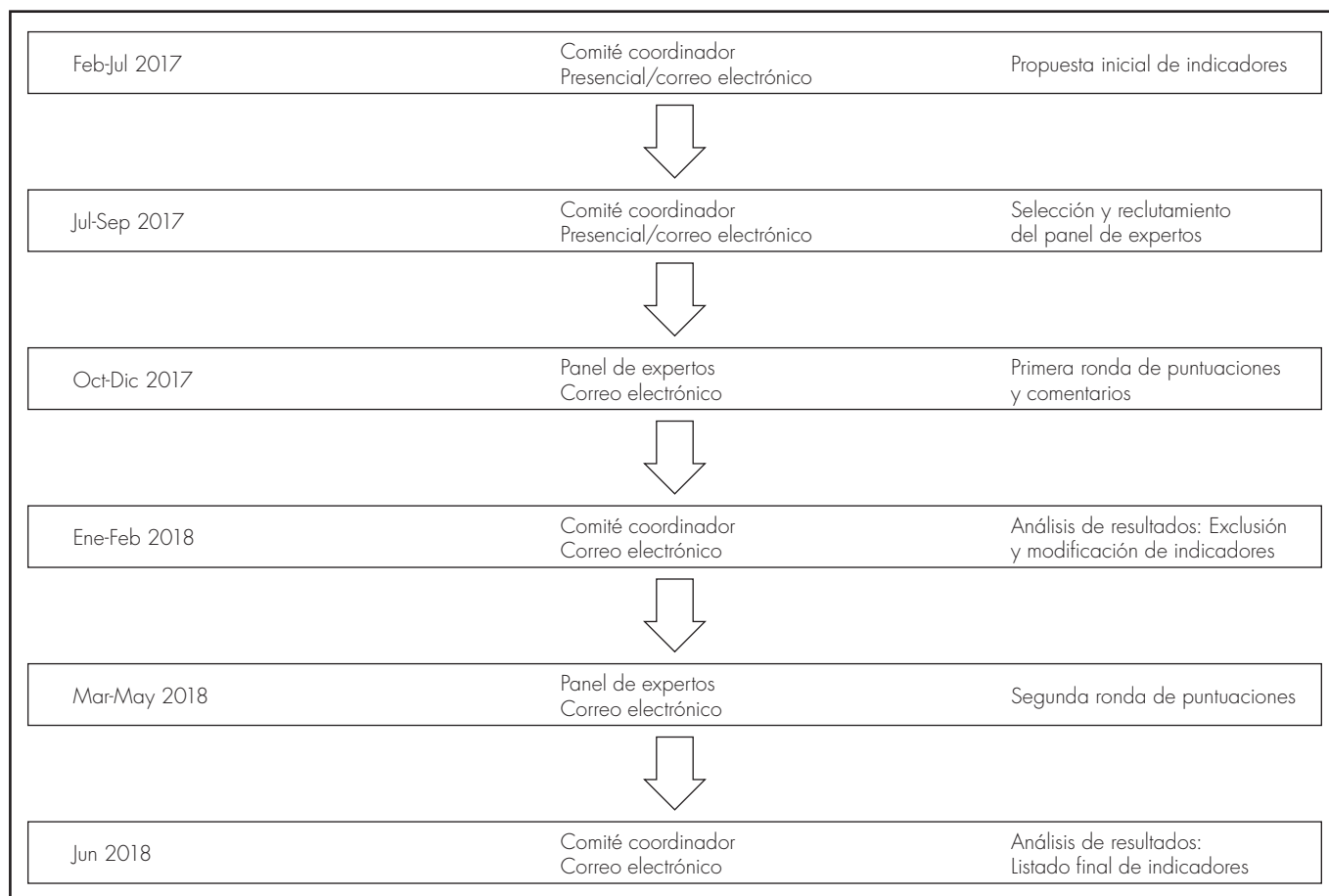


Figura 1. Etapas y responsables de cada una de las fases del estudio.

El criterio para excluir a un indicador del paso a la segunda ronda fue que alguna dimensión del indicador fuera puntuada como inapropiada.

El criterio para considerar un indicador relevante tras la segunda fue que al menos una dimensión fuera puntuada como apropiada, al menos dos si una de ellas era el coste, y que no hubiera ninguna dimensión puntuada como inapropiada.

## Resultados

El comité coordinador propuso un listado de 14 indicadores potenciales, basados en la evidencia científica disponible, y la experiencia y conocimientos de las personas que integraron el comité (Tabla 1).

En la tabla 1 se expone la descripción de cada indicador, así como la fórmula para su cálculo, la relación directa o inversa con la buena práctica y la justificación de su propuesta.

Tras la primera ronda de puntuaciones a la que respondieron los 21 participantes del panel de expertos, el indicador de consumo de nuevos betalactámicos fue excluido por no alcanzar el criterio suficiente para el paso a la segunda ronda. Obtuvo una mediana de puntuaciones de 8 en la dimensión del coste, 5 en repercusión de resistencias, 4 en evidencia científica y 3 en eficacia y seguridad. La mayoría de los participantes en el panel consideraron que el consumo de nuevos betalactámicos no podía evaluarse sin considerar el patrón microbiológico del hospital. Asimismo, algunos estimaron que su bajo consumo no puede interpretarse siempre como buena praxis, e incluso puede denotar excesiva restricción que cause perjuicio clínico en los pacientes al dejar de usar la opción más adecuada. El resto de los indicadores obtuvieron puntuaciones suficientes para el paso a segunda ronda.

El análisis del comité de los comentarios y puntuaciones del panel de expertos de la primera ronda derivó en la modificación de dos indicadores para la segunda ronda: se substituyó el indicador de consumo de macrólidos

por el cociente entre el consumo de macrólidos intravenosos y fluoroquinolonas respiratorias intravenosas y el indicador de consumo de metronidazol por el cociente entre el consumo de metronidazol y la suma del consumo de carbapenémicos más piperacilina-tazobactam. Las opiniones de algunos panelistas y la posterior reflexión del comité hicieron considerar que la nueva definición de ambos indicadores reflejaba mejor los propósitos de los mismos.

Tras la segunda ronda, en la que respondieron todos los panelistas, todos los indicadores propuestos alcanzaron el nivel de relevancia según los criterios establecidos. Los panelistas puntuaron dos indicadores con las cuatro dimensiones apropiadas, cinco indicadores con tres dimensiones apropiadas, cuatro indicadores con dos dimensiones apropiadas y dos indicadores con una dimensión, distinta al coste, apropiada (Tabla 3).

## Discusión

No hemos encontrado en la bibliografía ninguna publicación que establezca un conjunto de indicadores que permitan inferir la calidad del uso hospitalario de los antibióticos exclusivamente a partir de datos de consumo.

Todos los indicadores de proceso que en el medio hospitalario evalúan la calidad del uso de antimicrobianos están basados en la realización de evaluaciones de prescripciones concretas que son laboriosas de hacer, cuyo diseño y método no están normalizados y cuyos resultados son dependientes del criterio del evaluador.

Este estudio aporta un nuevo método para calibrar una serie de buenas prácticas en el uso hospitalario de los antimicrobianos a partir de la fotografía del consumo y por comparación entre hospitales semejantes.

En el ámbito de atención primaria sí se han establecido, utilizando métodos de consenso, indicadores del uso de antibióticos basados en el

Tabla 1. Indicadores inicialmente propuestos por el comité coordinador

Nombre	Fórmula	Relación indicador/ Buena práctica	Justificación
Consumo global de antibacterianos	Suma DDD/100E antibacterianos (J01)	Inversa	Es el indicador más utilizado en la literatura para evaluar el impacto PROA. Justificado por la relación entre el consumo de antibacterianos y la selección y diseminación de resistencias bacterianas.
Consumo global de antifúngicos sistémicos	Suma DDD/100E antifúngicos sistémicos (J02)	Inversa	Es un Indicador utilizado en la literatura para evaluar el impacto PROA antifúngicos. Alto impacto económico.
Consumo de carbapenémicos	Suma DDD/100E de carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem)	Inversa	Agentes de amplio espectro. Su consumo puede indicar abuso de espectro de actividad. Alto impacto ecológico.
Consumo de fluoroquinolonas	Suma DDD/100E de fluoroquinolonas	Inversa	Agentes relacionados con la selección de resistencias.
Consumo de nuevos betalactámicos	Suma DDD/100E de ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam	Inversa	Agentes de reserva para infecciones documentadas por microorganismos resistentes al resto de betalactámicos. Impacto económico.
Consumo de macrólidos	Suma DDD/100E de macrólidos	Directa	Indicador de abordaje combinado en neumonía. Su consumo puede evitar el consumo de quinolonas.
Consumo de metronidazol	Suma DDD/100E de metronidazol	Directa	Anaerobida selectivo. Su consumo puede evitar el consumo de otros agentes de amplio espectro.
Consumo de fosfomicina	Suma DD/100E de fosfomicina v.o. e i.v.	Directa	Por v.o. es el tratamiento de elección de la cistitis no complicada. Por vía i.v. en combinación es una opción para el tratamiento de multirresistentes evitando el consumo de otros antibióticos y diversificando la presión antibiótica.
Terapia secuencial	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de amoxicilina-clavulánico, macrólidos, quinolonas, oxazolidinonas, y azoles por v.o. Denominador: Suma de DDD/100E de amoxicilina-clavulánico, macrólidos, quinolonas, oxazolidinonas y azoles por vía parenteral	Directa	Ratio relacionada con el paso precoz de la vía i.v. a v.o. (misma eficacia, menos problemas relacionados con el medicamento y menor coste).
Ratio agentes anti-SASM / agentes anti-SARM	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de cloxacilina y cefazolina Denominador: Suma de DDD/100E de glucopéptidos, daptomicina, linezolid, tedizolid, dalbavancina y ceftarolina	Directa	Ratio relacionada con la desescalada terapéutica en la infección por <i>Staphylococcus aureus</i> . Potenciar el uso en profilaxis y tratamiento de cloxacilina y cefazolina en infecciones donde no sea necesario utilizar un agente con actividad frente a estafilococos meticilín-resistentes.
Ratio amoxicilina / amoxicilina-clavulánico	Cociente Numerador: DDD/100E de amoxicilina Denominador: DDD/100E de amoxicilina-clavulánico	Directa	Potenciar el uso de amoxicilina en infecciones donde el inhibidor no es necesario.
Ratio amoxicilina-clavulánico / piperacilina-tazobactam	Cociente Numerador: DDD/100E de amoxicilina-clavulánico i.v. Denominador: DDD/100E de piperacilina-tazobactam	Directa	Potenciar el uso de amoxicilina-clavulánico en infecciones donde no sea necesario recurrir a agente con actividad frente a <i>Pseudomonas</i> .
Diversificación de betalactámicos anti- <i>Pseudomonas</i>	Índice de heterogeneidad de DDD/100E de carbapenémicos anti-pseudomónicos, piperacilina-tazobactam y cefalosporinas anti-pseudomónicas y aztreonam	Directa	Cuanto más se diversifique el consumo de estos betalactámicos, menos presión antibiótica sobre cada grupo de ellos.
Ratio fluconazol / equinocandinas	Cociente: Numerador: DDD/100E de fluconazol Denominador: Suma de DDD/100E de equinocandinas	Directa	Potenciar el uso de fluconazol en infecciones por levaduras no resistentes.

DDD/100E: número de dosis diarias definidas por cada 100 estancias; i.v.: intravenoso; PROA: programas de optimización de antimicrobianos; SARM: *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente; SASM: *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible; v.o.: vía oral.

consumo a nivel nacional<sup>14</sup> y europeo<sup>15</sup>. En ambos casos, los indicadores establecidos no tienen un estándar de referencia, sino que adquieren valor por comparación con los datos de otras áreas geográficas.

De forma análoga a las iniciativas mencionadas en primaria, en nuestro estudio los indicadores se nutren del análisis comparativo de los datos de consumo de hospitales del mismo nivel. Cuanto mayor representatividad y fiabilidad tengan los datos de consumo, y mayor homogeneidad en la

Tabla 2. Definición de criterios para calificar las dimensiones

	Puntuación mediana	Grado de desacuerdo
Apropiada	≥ 7	Sin desacuerdo
Inapropiada	≤ 3	Sin desacuerdo
Dudosa	4-6 o desacuerdo	

**Tabla 3.** Resultados tras la segunda ronda

Indicador	Dimensión	Puntuaciones			Grado de desacuerdo	Apropiado
		Mediana	Mínima	Máxima		
Consumo global de antibacterianos	Evidencia científica	6	4	8	Sin desacuerdo	Dudoso
	Eficacia y seguridad	6	4	8	Sin desacuerdo	Dudoso
	Repercusión resistencias	8	7	9	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	8	6	9	Sin desacuerdo	Sí
Consumo global de antifúngicos sistémicos	Evidencia científica	6	5	8	Sin desacuerdo	Dudoso
	Eficacia y seguridad	6	4	7	Sin desacuerdo	Dudoso
	Repercusión resistencias	7	5	9	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	9	7	9	Sin desacuerdo	Sí
Consumo de carbapenémicos	Evidencia científica	7	5	9	Sin desacuerdo	Sí
	Eficacia y seguridad	7	4	9	Sin desacuerdo	Sí
	Repercusión resistencias	9	6	9	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	7	4	9	Sin desacuerdo	Sí
Consumo de fluoroquinolonas	Evidencia científica	7	4	9	Sin desacuerdo	Sí
	Eficacia y seguridad	7	4	9	Sin desacuerdo	Sí
	Repercusión resistencias	9	7	9	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	6	3	8	Sin desacuerdo	Dudoso
Ratio macrólidos i.v. / fluoroquinolonas respiratorias i.v.	Evidencia científica	6	3	9	Sin desacuerdo	Dudoso
	Eficacia y seguridad	5	3	9	Sin desacuerdo	Dudoso
	Repercusión resistencias	7	5	9	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	5	2	8	Sin desacuerdo	Dudoso
Ratio metronidazol / piperacilina-tazobactam + carbapenémicos	Evidencia científica	6	4	9	Sin desacuerdo	Dudoso
	Eficacia y seguridad	6	5	9	Sin desacuerdo	Dudoso
	Repercusión resistencias	7	5	9	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	7	2	9	Sin desacuerdo	Sí
Consumo de fosfomicina	Evidencia científica	5	2	8	Sin desacuerdo	Dudoso
	Eficacia y seguridad	5	2	8	Sin desacuerdo	Dudoso
	Repercusión resistencias	7	1	9	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	7	3	9	Sin desacuerdo	Sí
Terapia secuencial	Evidencia científica	8	5	9	Sin desacuerdo	Sí
	Eficacia y seguridad	8	7	9	Sin desacuerdo	Sí
	Repercusión resistencias	5	1	9	Sin desacuerdo	Dudoso
	Coste	8	4	9	Sin desacuerdo	Sí
Ratio agentes anti-SASM / agentes anti-SARM	Evidencia científica	8	4	9	Sin desacuerdo	Sí
	Eficacia y seguridad	8	4	9	Sin desacuerdo	Sí
	Repercusión resistencias	6	2	9	Sin desacuerdo	Dudoso
	Coste	9	2	9	Sin desacuerdo	Sí
Ratio amoxicilina / amoxicilina-clavulánico	Evidencia científica	7	4	9	Sin desacuerdo	Sí
	Eficacia y seguridad	8	4	9	Sin desacuerdo	Sí
	Repercusión resistencias	8	4	9	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	7	2	9	Sin desacuerdo	Sí
Ratio amoxicilina-clavulánico / piperacilina-tazobactam	Evidencia científica	6	3	8	Sin desacuerdo	Dudoso
	Eficacia y seguridad	7	3	8	Sin desacuerdo	Sí
	Repercusión resistencias	7	4	9	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	7	2	9	Sin desacuerdo	Sí
Diversificación de betalactámicos antipseudomónicos	Evidencia científica	5	4	9	Sin desacuerdo	Dudoso
	Eficacia y seguridad	5	4	7	Sin desacuerdo	Dudoso
	Repercusión resistencias	7	4	8	Sin desacuerdo	Sí
	Coste	5	2	9	Sin desacuerdo	Dudoso
Ratio fluconazol / equinocandinas	Evidencia científica	7	6	9	Sin desacuerdo	Sí
	Eficacia y seguridad	7	5	8	Sin desacuerdo	Sí
	Repercusión resistencias	6	4	9	Sin desacuerdo	Dudoso
	Coste	9	7	9	Sin desacuerdo	Sí

i.v.: intravenoso; SASM: *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible; SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente



cartera de servicios y patrón ecológico los hospitales que se comparan, más robustos serán los resultados obtenidos.

La selección de indicadores se fundamentó en priorizar el consumo de los agentes de elección en las infecciones principales descritos en las guías y protocolos de referencia, en disminuir el consumo de antimicrobianos en general y de mayor espectro en particular por el impacto en la selección y diseminación de resistencias, así como en la aplicación de medidas de adecuación y simplificación terapéutica como la reducción del espectro de actividad antimicrobiana o la terapia secuencial con el paso a vía oral.

Existe suficiente evidencia de que la disminución del consumo de antimicrobianos, especialmente de aquellos con más amplio espectro, reporta beneficios para el sistema de salud plasmados en el ahorro de costes directos y la disminución potencial de las resistencias microbianas, sin afectar al curso clínico de los pacientes<sup>9,9,18,19</sup>. También está documentado el beneficio de la aplicación de prácticas de simplificación de espectro<sup>20,21</sup> y terapia secuencial<sup>22,23</sup>.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Los indicadores seleccionados se desarrollaron por consenso de un panel multidisciplinario de profesionales, clínicos expertos en enfermedades infecciosas, microbiólogos y farmacéuticos hospitalarios. Aunque esta composición se considera óptima para el desarrollo de políticas antibióticas en la atención hospitalaria, sólo refleja la opinión subjetiva y el conocimiento de un grupo de expertos, sin una validación objetiva ni evidencia científica contrastada. También puede ser discutible el uso de análisis de decisión multicriterio para puntuar los indicadores de calidad, pero esta estrategia es necesaria para abordar las diferentes dimensiones en la evaluación del uso de antimicrobianos.

Sin embargo, la mayor limitación es la inherente a la propia definición de los indicadores y su dependencia exclusiva en datos de consumo. Numerosos comentarios de los panelistas en varios indicadores hacían referencia a la necesidad de complementar los datos de consumo de antimicrobianos con el patrón de resistencias microbianas local, la cartera de servicios de cada hospital y los resultados clínicos obtenidos, por mucho que la comparación se realizase entre hospitales del mismo nivel de complejidad.

Aunque estos indicadores no tengan una fiabilidad absoluta para medir la calidad del uso de los antimicrobianos y requieran en cada caso de interpretaciones individuales de los resultados atendiendo a la idiosincrasia particular de cada hospital, son indicadores necesarios, en cuanto es preciso calibrar el uso de los antimicrobianos, factibles en cuanto son sencillos de implementar y objetivos en cuanto que no están sujetos a la valoración subjetiva de un observador.

Los indicadores que se han definido serán incorporados a la plataforma que la SEFH dispone en su página web para que se introduzcan datos de consumo de antimicrobianos basados en las dispensaciones del servicio de farmacia. Los centros que voluntariamente vuelquen sus datos de consumo podrán disponer de la información del valor relativo de los indicadores.

## Bibliografía

- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, *et al*. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Farm Hosp*. 2012;36(1):33.e1-0.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, *et al*. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
- Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, Kern WV, Robays H, Vogelaers D, *et al*. Development and validation of potential structure indicators for evaluating antimicrobial stewardship programmes in European hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(9):1161-70.
- Thern J, de With K, Strauss R, Steib-Bauert M, Weber N, Kern WV. Selection of hospital antimicrobial prescribing quality indicators: a consensus among German antibiotic stewardship (ABS) networkers. *Infection*. 2014;42(2):351-62.
- Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT, *et al*. A Concise Set of Structure and Process Indicators to Assess and

El análisis de los resultados de los indicadores en los próximos años servirá para su validación y comprobación de su utilidad.

La información proporcionada por la aplicación de los indicadores puede ser muy útil para permitir a los equipos PROA hospitalarios detectar cuáles son los problemas potenciales de uso de los antimicrobianos, y ayudar a orientar sus esfuerzos para emprender acciones de mejora, así como para valorar el impacto de las medidas efectuadas.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

*Composición del panel de expertos:*

María Ángeles Allende Bandrés. Farmacéutica. Zaragoza.  
Pilar Aznarte Padial. Farmacéutica. Granada.  
Germán Bou Arévalo. Microbiólogo. La Coruña.  
Esther Calbo Sebastián. Infecciosas. Barcelona.  
Emilia Cercenado Mansilla. Microbióloga. Madrid.  
José Miguel Cisneros Herreros. Infecciosas. Sevilla.  
Javier Cobo Reinoso. Infecciosas. Madrid.  
Sara Cobo Sacristán. Farmacéutica. Barcelona.  
Olga Delgado Sánchez. Farmacéutica. Palma de Mallorca.  
Marcelo Domínguez Cantero. Farmacéutico. Pamplona.  
Santiago Grau Cerrato. Farmacéutico. Barcelona.  
José Antonio Lepe Jiménez. Microbiólogo. Sevilla.  
Lorena López Cerero. Microbióloga. Sevilla.  
Pedro Llinares Mondéjar. Infecciosas. La Coruña.  
Lurdes Matas Andreu. Microbióloga. Barcelona.  
Luis Martínez Martínez. Microbiólogo. Córdoba.  
Jordi Nicolás Picó. Farmacéutico. Barcelona.  
Antonio Oliver Palomo. Microbiólogo. Palma de Mallorca.  
Maite Pérez Rodríguez. Infecciosas. Vigo.  
José Luis del Pozo León. Infecciosas. Pamplona.  
Pilar Retamar Gentil. Infecciosas. Sevilla.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

El estudio identifica unos indicadores del uso hospitalario de los antimicrobianos a partir del análisis comparativo del consumo de hospitales del mismo nivel.

Estos indicadores permitirán a los equipos de los programas de optimización del uso de antimicrobianos hospitalarios orientar sus esfuerzos para emprender acciones de mejora y medir el impacto de sus intervenciones.

Compare Antimicrobial Stewardship Programs Among EU and US Hospitals: Results From a Multinational Expert Panel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(10):1201-11.

- Indicadores de proceso y estructura programas PROA. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017.
- Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1748-54.
- Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4840-52.
- Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1223-30.



10. Van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher ME. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):281-91.
11. DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier RC, McDanel PM, *et al.* Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 3:S154-61.
12. Retamar P, Martín ML, Molina J, del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31 Suppl 4:25-30.
13. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):1639-44.
14. Indicadores de uso de antibióticos en atención primaria. Plan Nacional de Resistencia a antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017.
15. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care.* 2007;16(6):440-5.
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslo, Norway; 2017.
17. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, Lacalle JR, Lazaro P. The RAND/UCLA appropriateness Method User's Manual. Santa Mónica: RAND Health; 2009.
18. Lafaurie M, Porcher R, Donay JL, Touratier S, Molina JM. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):1010-5.
19. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
20. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-77.
21. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49:71-9.
22. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD003237.
23. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, Falagas ME. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs.* 2008;68(17):2469-81.



## ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

### Indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption

### Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo

José María Gutiérrez-Urbón<sup>1</sup>, María Victoria Gil-Navarro<sup>2</sup>,  
Francisco Moreno-Ramos<sup>3</sup>, María Núñez-Núñez<sup>4</sup>, José Ramón Paño-Pardo<sup>5</sup>,  
Leonor Periañez-Párraga<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Unit, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain. <sup>2</sup>Pharmacy Unit, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. <sup>3</sup>Pharmacy Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Pharmacy Unit, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain. <sup>5</sup>Infectious Diseases Unit, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain. <sup>6</sup>Pharmacy Unit, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain.

#### Author of correspondence

José María Gutiérrez Urbón  
Servicio de Farmacia  
Hospital A Coruña  
Avda. As Xubias, s/n  
15009 A Coruña, España

E-mail:  
Jose.gutierrez.urbon@sergas.es

Received 15 October 2018;  
Accepted 21 December 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11163

#### How to cite this paper

Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periañez-Párraga L. Indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption. *Farm Hosp.* 2019;43(3):94-100.

#### Abstract

**Objective:** To identify indicators of hospital use of antimicrobials from the benchmark analysis of consumption data between hospitals at the same level through the collective judgement of a group of experts.

**Method:** A committee formed by members of the Spanish Societies of Hospital Pharmacy and Infectious Diseases and Clinical Microbiology prepared a proposal of indicators which was submitted to consensus by a panel of 21 experts on infectious diseases, microbiology and antimicrobial therapy, through a modified Delphi method. The panel underwent two rounds of scores by e-mail. Participants assigned a score from 1 (completely disagree) to 9 (completely agree) to the relevance of each indicator in four dimensions: scientific evidence, efficacy and safety, ecological impact and cost. Scores were processed according to the RAND-UCLA method. An indicator was considered to be relevant if at least one dimension other than cost obtained a median score equal to or higher than 7 without disagreement among the panel.

**Results:** The committee submitted an initial proposal of 14 indicators. After the first round of panel scores, one indicator was ruled out and two were

#### Resumen

**Objetivo:** Identificar unos indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos a partir del análisis comparativo de los datos de consumo entre hospitales del mismo nivel por medio del juicio colectivo de un grupo de expertos.

**Método:** Un comité formado por miembros de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica preparó una propuesta de indicadores que fue sometida a consenso por un panel de 21 expertos en enfermedades infecciosas, microbiología y terapéutica antimicrobiana mediante un método Delphi modificado. El panel se sometió a dos rondas de puntuaciones por correo electrónico. Los participantes puntuaron de 1 (completamente en desacuerdo) a 9 (completamente de acuerdo) la relevancia de cada indicador en cuatro dimensiones: evidencia científica, eficacia y seguridad, repercusión ecológica y coste. Las puntuaciones fueron procesadas según el método UCLA-RAND. Un indicador fue juzgado como relevante si al menos una dimensión distinta al coste obtenía una mediana de puntuación igual o superior a 7 sin haber desacuerdo entre el panel.

**Resultados:** El comité planteó una propuesta inicial de 14 indicadores. Tras la primera ronda de puntuaciones del panel, un indicador fue

#### KEYWORDS

Antiinfective agents, therapeutic use; Antimicrobial stewardship; Drug utilization; Policy making; Quality indicators, health care.

#### PALABRAS CLAVE

Antiinfecciosos, uso terapéutico; Formulación de políticas; Indicadores de calidad de la atención de la salud; Programas de optimización del uso de antimicrobianos; Utilización de medicamentos.



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.

modified for moving on to the second round. Finally, 13 indicators were considered relevant.

**Conclusions:** Determining indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on consumption can allow the antimicrobial stewardship programs to detect any potential problems with the use of antimicrobial agents, and to help guide their efforts in order to implement actions of improvement, as well as to assess the impact of the measures implemented.

## Introduction

Antimicrobial stewardships (AMS) programs are being progressively implemented in our hospitals. Their objectives are to improve clinical results, reduce those adverse effects associated with the use of antibiotics, including resistance, and guarantee a cost-effective therapy<sup>1,2</sup>.

One of the main needs of AMS programs is to define indicators to measure the impact of their implementation. Among the indicators proposed to monitor the development of hospital AMS programs, there are structure indicators that describe the organization, composition, resources and tools necessary to carry out the necessary activities<sup>3-6</sup>.

In order to meet the objectives of the AMS programs, indicators of clinical results have been developed, such as the reduction in the incidence of *Clostridium difficile* infection<sup>7</sup>, as well as for the mortality and hospital stay in selected infections<sup>8</sup>. Indicators for ecological results have also been proposed, shown as the reduction in the rates of bacterial resistance to antibiotics<sup>8,9</sup>. These indicators are undoubtedly necessary, but difficult to evaluate, because their results are multifactorial variables without any direct or immediate link with an adequate use of antimicrobial agents.

On the other hand, process indicators have been defined, for example to measure the quality of use of antimicrobial agents in hospitals; their methodology is based on audits or prevalence surveys<sup>4,10</sup>. However, their use is limited by the intensive labour, and the lack of homogeneity in the evaluation of prescription in critical aspects such as the evaluating staff, sample selection, parameters to be considered and their relative weight, and the degree of adaptation of each parameter<sup>11-13</sup>. This leads to a high heterogeneity in the method and the results, and a significant burden of subjectivity and variability between observers in the final evaluation<sup>12,13</sup>.

Monitoring the use of antimicrobial agents is one of the activities described in the AMS programs. Its role is to detect points susceptible to improvement actions and to evaluate the impact of interventions through the comparison between hospitals of the same level, and the analysis of time series in a single center, as well as to be used as support for the study of ecological impact<sup>1,2</sup>.

Unlike the Primary Care setting, where the Spanish National Plan against Antibiotic Resistance (PRAN)<sup>14</sup> and the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)<sup>15</sup> have established indicators for the quality of use of antibiotics, these indicators have not been defined in the hospital setting.

The objective of this project was to identify some indicators of the use of antimicrobial agents in hospitals, through the comparative analysis of consumption data between hospitals of the same level, by the collective judgment of a group of experts.

## Methods

A study was designed to identify indicators of the use of antimicrobial agents in hospitals, based on the comparative analysis of the consumption in hospitals of the same level, through the consensus of the group of experts following a modified Delphi methodology.

The development of the study is outlined in figure 1. Initially, a coordinating committee, formed by the authors of this document, supported by the Group of Pharmacy Care for Infectious Diseases of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Group for Healthcare-Related Infectious Diseases of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, prepared a proposal of indicators based on their knowledge, experience, and literature review, considering criteria of efficacy, safety, ecological impact and cost (Table 1).

desestimado y dos fueron modificados para el paso a la segunda ronda. Finalmente, 13 indicadores fueron considerados relevantes.

**Conclusiones:** El establecimiento de indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo puede permitir a los programas de optimización de antimicrobianos detectar cuáles son los problemas potenciales de uso de los antimicrobianos, y ayudar a orientar sus esfuerzos para emprender acciones de mejora, así como para valorar el impacto de las medidas efectuadas.

These indicators were defined using as source the data for hospital use of systemic antimicrobial agents, added by substance and administration route, according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System and expressed in Defined Daily Dose (DDD) per each 100 occupied beds days (DDD/100OBD)<sup>16</sup>. The indicators have no established standard, but will acquire value through the comparison with hospitals of the same level.

Subsequently, the coordinating committee selected a panel of 21 Spanish experts with confirmed experience in the area of microbiology, infectious diseases, and antimicrobial therapy, formed by seven microbiologists, seven clinicians from infectious disease units, and seven hospital pharmacists who accepted to participate so that the proposed indicators would be submitted for their consideration. The board members are mentioned in the Acknowledgement section.

The RAND/UCLA method was used, which combines the Delphi and the Nominal Group techniques. This method consists in two evaluation rounds: the first one is conducted independently by each panel participant, and the second one in a face-to-face meeting<sup>17</sup>. In this study, the face-to-face meeting in the second round was replaced by a new individual evaluation.

The panel of experts was requested to qualify the relevance of each proposed indicator in four dimensions: Scientific evidence, efficacy and safety for patients, increase in microbial resistances, and cost for the health system.

The experts underwent two scoring rounds of a questionnaire sent by e-mail. There was a 1-to-9 scale, where 1 meant complete disagreement, 9 meant complete agreement, and 5 meant that it was uncertain.

In the first round, the panel of experts received the relevant bibliography and a questionnaire with the list of indicators, the definition of each, the formula for its calculation, and its justification for being proposed. The experts scored individually each one of the dimensions for the indicators. The experts were also encouraged to make comments about each indicator.

The coordinating committee evaluated the scores and comments by the panel, and prepared a second questionnaire, where the indicators were kept, modified or removed according to the first round scores, and issued an analysis of the results for each indicator in order to increase the elements of judgment for the experts.

In the second round, the modified questionnaire was sent, which the experts scored again, aware of the median and range of the first round scores, as well as the comments provided anonymously by the panel members and the analysis by the committee. The objective of this round was to give the experts the chance to review again their own evaluation, now with information about the evaluation by the other participants.

The scores given by the panel of experts to each one of the dimensions of each indicator were analyzed according to the procedure suggested in the RAND/UCLA method<sup>17</sup>.

Each dimension was classified as adequate, inadequate or uncertain, based on the median scores by the members of the group, and the degree of disagreement (Table 2).

In order to define disagreement, the ratio between the Inter Percentile Range (IPR) and the Inter Percentile Range Adjusted per Symmetry (IPRAS) was used. An indicator was classified as with disagreement when the IPR was higher than the IPRAS. The IPR was calculated as the difference between the IPRAS =  $2.35 + 1.5 \cdot AI$ , where AI is the Asymmetry Index, which represents the distance between the IPR central point and the 5 value (central point in the scoring scale from 1 to 9)<sup>17</sup>.

The criterion to exclude an indicator to move on to the second round was that any indicator dimension was scored as inadequate.

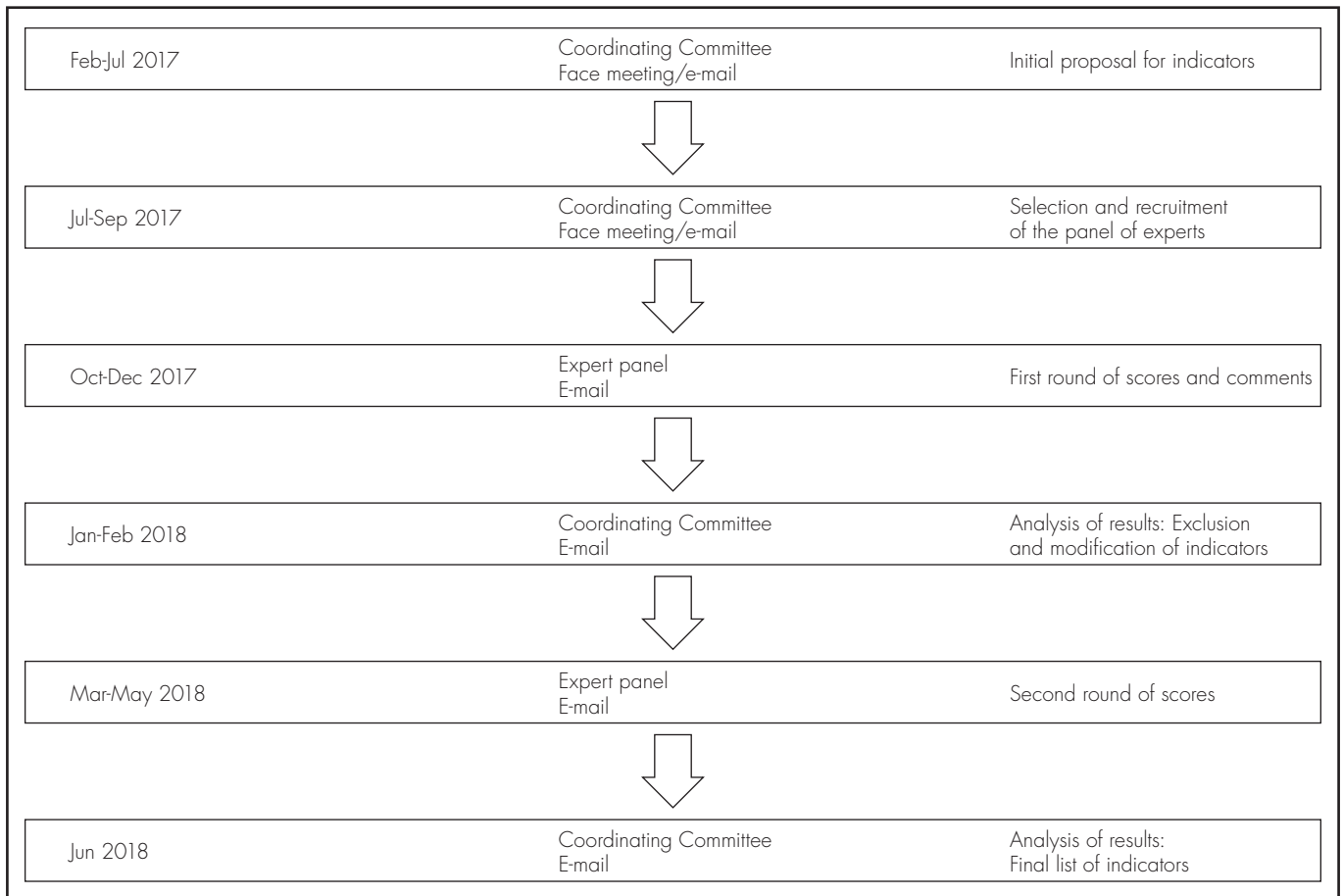


Figure 1. Stages and responsible for each phase of the study.

The criterion to consider an indicator as relevant after the second round was that at least one dimension was scored as adequate, or at least 2 if one of them was cost, and that there were no dimensions scored as inadequate.

## Results

The coordinating committee proposed a list of 14 potential indicators, based on the scientific evidence available, and on the experience and knowledge by the members of the committee (Table 1).

Table 1 shows the description of each indicator, as well as the formula for its calculation, its direct or reverse relationship with good practice, and the justification for its proposal.

After the first round of scores, answered by the 21 participants of the panel of experts, the indicator for use of new bectalam agents was excluded, because it did not reach the sufficient criterion to move on to the second round. It obtained a median score of 8 in the cost dimension, 5 in resistance impact, 4 in scientific evidence and 3 in efficacy and safety. The majority of panel participants considered that the consumption of new bectalams could not be evaluated without considering the microbiological pattern of the hospital. Likewise, some members estimated that its low consumption could not be always considered good practice, and could even indicate excessive restriction causing clinical damage to patients, by not using the most adequate option. The rest of indicators obtained scores sufficient to move on to the second round.

The analysis by the committee of the comments and scores by the panel of experts in the first round led to the modification of two indicators for the second round: The macrolide consumption indicator was replaced by the ratio between the consumption of intravenous macrolides and intravenous respiratory fluoroquinolones, and the metronidazole consumption indicator was replaced by the ratio between the consumption of metronidazole and

the sum of the consumption of carbapenems + piperacillin/tazobactam. The opinions of some board members, and the subsequent reflection by the committee, led to consider that the new definition of these two indicators showed their objectives in a better way.

After the second round, answered by all panel members, the indicators proposed reached the level of relevance according to the established criteria. Board members scored two indicators with the four dimensions as adequate, five indicators with three adequate dimensions, four indicators with two adequate dimensions, and two indicators with one dimension, different to cost, scored as adequate (Table 3).

## Discussion

We haven't found any publication in literature establishing a set of indicators that allow to reach conclusions about the quality of the hospital use of antibiotics, exclusively based on consumption data.

All process indicators that evaluate the quality of use of antimicrobial agents in the hospital setting are based on specific prescription evaluations, which are cumbersome to conduct, with non-standard design and method, and with results depending on the criterion by the evaluator.

This study offers a new method to measure a series of good practices in the hospital use of antimicrobial agents based on a photograph of consumption, and by comparison between similar hospitals.

In the setting of primary care, and by using consensus methods, there has been a determination of indicators of the use of antibiotics based on consumption at national<sup>14</sup> and European<sup>15</sup> level. In both cases, there is no standard of reference for the indicators established, but these acquire value by comparison with the data from other geographical areas.

In a similar manner to the initiatives mentioned in primary care, the indicators in our study draw upon the comparative analysis of the consumption data from hospitals of the same level. The more representative and reliable

**Table 1.** Indicators initially proposed by the Coordinating Committee

Indicator	Formula	Relationship between indicator / Good practice	Justification
Overall consumption of antibacterial agents	Sum DDD/100OBD antibacterial agents (J01)	Reverse	This is the most widely used indicator in literature to assess AMS impact. Justified by the relationship between the use of antibacterial agents and the selection and spread of bacterial resistances.
Overall consumption of systemic antifungal agents	Sum DDD/100OBD systemic antifungal agents (J02)	Reverse	This is an indicator used in literature to assess the antifungal AMS impact. High economic impact.
Consumption of carbapenems	Sum DDD/100OBD of carbapenems (imipenem, meropenem and ertapenem)	Reverse	Broad spectrum agents. Their use can indicate abuse of spectrum of activity. High ecological impact.
Consumption of fluoroquinolones	Sum DDD/100OBD de fluoroquinolones	Reverse	Agents associated with resistance selection.
Consumption of new betalams	Sum DDD/100OBD of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam	Reverse	Agents reserved for documented infections by microorganisms resistant to the use of betalactamic agents. Economic impact.
Consumption of macrolides	Sum DDD/100OBD of macrolides	Direct	Indicator of combined approach in pneumonia. Their use can prevent the use of quinolones.
Consumption of metronidazole	Sum DDD/100OBD of metronidazole	Direct	A selective anaerobical drug. Its use can prevent the use of other broad spectrum agents.
Consumption of phosphomycin	Sum DD/100OBD of oral and IV phosphomycin	Direct	With oral administration, it is the treatment of choice for non-complicated cystitis. With IV administration in combination, it is an option for the treatment of multiresistant infections, preventing the use of other antibiotics, and diversifying antibiotic pressure.
Sequential therapy	Ratio Numerator: Sum of DDD/100OBD of amoxicillin-clavulanic acid, macrolides, quinolones, oxazolidinones, and azoles, with oral administration Denominator: Sum of DDD/100OBD amoxicillin-clavulanic acid, macrolides, quinolones, oxazolidinones, and azoles, with parenteral administration	Direct	Ratio associated with the early switch from intravenous to oral administration (same efficacy, less problems associated with the medication and lower cost).
Anti-MSSA agents / anti-MRSA agents ratio	Ratio Numerator: Sum of DDD/100OBD of cloxacillin and cefazolin Denominator: Sum of DDD/100OBD of glycopeptides, daptomycin, linezolid, tedizolid, dalbavancin and ceftaroline	Direct	Ratio associated with the therapeutic de-escalation in the infection by <i>Staphylococcus aureus</i> . To encourage the use of cloxacillin and cefazolin in prophylaxis and treatment for infections where it is not necessary to use an agent with activity vs. methicillin-resistant <i>Staphylococcus</i> .
Amoxicillin / amoxicillin-clavulanic acid ratio	Ratio Numerator: DDD/100OBD of amoxicillin Denominator: DDD/100OBD of amoxicillin-clavulanic acid	Direct	To encourage the use of amoxicillin in infections where the inhibitor is not necessary.
Amoxicillin-clavulanic acid / piperacillin-tazobactam ratio	Ratio Numerator: DDD/100OBD of IV amoxicillin-clavulanic acid Denominator: DDD/100OBD of piperacillin-tazobactam	Direct	To encourage the use of amox-clav in infections where it is not necessary to resort to an agent with activity against <i>Pseudomonas</i> .
Diversification of betalactams anti- <i>Pseudomonas</i>	Heterogeneity index of DDD/100OBD of carbapenems anti-pseudomonas, piperacillin-tazobactam and cephalosporins anti-pseudomonas and aztreonam	Direct	With a higher diversification in the use of these betalactams, there will be less antibiotic pressure on each of these groups.
Fluconazole / echinocandins ratio	Ratio Numerator: DDD/100OBD of fluconazole Denominator: Sum of DDD/100OBD of echinocandins	Direct	To encourage the use of fluconazole in infections by non-resistant yeasts.

AMS: antimicrobial stewardship; DDD/100OBD: number of defined daily dose per 100 occupied bed days; IV: intravenous; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

the consumption data are, and the higher the homogeneity by the portfolio of services and ecological pattern between hospitals compared, the more robust the results obtained.

The selection of indicators was based on prioritizing the consumption of the agents of choice in the main infections described in guidelines and protocols of reference, on reducing the use of antimicrobial agents in general, and of those with broad spectrum in particular, due to the impact on selection

**Table 2.** Definition of criteria for qualifying dimensions

	Median score	Degree of disagreement
Adequate	≥ 7	No disagreement
Inadequate	≤ 3	No disagreement
Uncertain	4-6 or disagreement	

**Table 3.** Results after the second round

Indicator	Dimension	Scores			Degree of disagreement	Adequate
		Median	Min	Max		
Overall consumption of antibacterial agents	Scientific evidence	6	4	8	No disagreement	Uncertain
	Efficacy and safety	6	4	8	No disagreement	Uncertain
	Impact of resistance	8	7	9	No disagreement	Yes
	Cost	8	6	9	No disagreement	Yes
Overall consumption of systemic antifungal agents	Scientific evidence	6	5	8	No disagreement	Uncertain
	Efficacy and safety	6	4	7	No disagreement	Uncertain
	Impact of resistance	7	5	9	No disagreement	Yes
	Cost	9	7	9	No disagreement	Yes
Consumption of carbapenems	Scientific evidence	7	5	9	No disagreement	Yes
	Efficacy and safety	7	4	9	No disagreement	Yes
	Impact of resistance	9	6	9	No disagreement	Yes
	Cost	7	4	9	No disagreement	Yes
Consumption of fluoroquinolones	Scientific evidence	7	4	9	No disagreement	Yes
	Efficacy and safety	7	4	9	No disagreement	Yes
	Impact of resistance	9	7	9	No disagreement	Yes
	Cost	6	3	8	No disagreement	Uncertain
Intravenous macrolides / Intravenous respiratory fluoroquinolones ratio	Scientific evidence	6	3	9	No disagreement	Uncertain
	Efficacy and safety	5	3	9	No disagreement	Uncertain
	Impact of resistance	7	5	9	No disagreement	Yes
	Cost	5	2	8	No disagreement	Uncertain
Metronidazole / piperacillin-tazobactam + carbapenem ratio	Scientific evidence	6	4	9	No disagreement	Uncertain
	Efficacy and safety	6	5	9	No disagreement	Uncertain
	Impact of resistance	7	5	9	No disagreement	Yes
	Cost	7	2	9	No disagreement	Yes
Consumption of phosphomycin	Scientific evidence	5	2	8	No disagreement	Uncertain
	Efficacy and safety	5	2	8	No disagreement	Uncertain
	Impact of resistance	7	1	9	No disagreement	Yes
	Cost	7	3	9	No disagreement	Yes
Sequential therapy	Scientific evidence	8	5	9	No disagreement	Yes
	Efficacy and safety	8	7	9	No disagreement	Yes
	Impact of resistance	5	1	9	No disagreement	Uncertain
	Cost	8	4	9	No disagreement	Yes
Anti-MSSA agents / anti-MRSA agents ratio	Scientific evidence	8	4	9	No disagreement	Yes
	Efficacy and safety	8	4	9	No disagreement	Yes
	Impact of resistance	6	2	9	No disagreement	Uncertain
	Cost	9	2	9	No disagreement	Yes
Amoxicillin / amoxicillin-clavulanic acid ratio	Scientific evidence	7	4	9	No disagreement	Yes
	Efficacy and safety	8	4	9	No disagreement	Yes
	Impact of resistance	8	4	9	No disagreement	Yes
	Cost	7	2	9	No disagreement	Yes
Amoxicillin-clavulanic acid / piperacillin-tazobactam ratio	Scientific evidence	6	3	8	No disagreement	Uncertain
	Efficacy and safety	7	3	8	No disagreement	Yes
	Impact of resistance	7	4	9	No disagreement	Yes
	Cost	7	2	9	No disagreement	Yes
Diversification of betalactams anti- <i>Pseudomonas</i>	Scientific evidence	5	4	9	No disagreement	Uncertain
	Efficacy and safety	5	4	7	No disagreement	Uncertain
	Impact of resistance	7	4	8	No disagreement	Yes
	Cost	5	2	9	No disagreement	Uncertain
Fluconazole / echinocandins ratio	Scientific evidence	7	6	9	No disagreement	Yes
	Efficacy and safety	7	5	8	No disagreement	Yes
	Impact of resistance	6	4	9	No disagreement	Uncertain
	Cost	9	7	9	No disagreement	Yes

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.



and spread of resistances, as well as on the application of measures for therapeutic adaptation and simplification, such as de-escalation strategy that replace empiric treatment by the narrowest possible spectrum agent, or the sequential therapy with the switch from intravenous to oral administration.

There is enough evidence proving that the reduction in the use of antimicrobial agents, particularly those with broader spectrum, will offer benefits for the health system, such as savings in direct costs and the potential reduction in microbial resistances, without affecting the clinical course of patients<sup>8,9,18,19</sup>. The benefit in the application of de-escalation practices<sup>20,21</sup> and sequential therapy<sup>22,23</sup> has also been documented.

Our study has various limitations. The indicators selected were developed by consensus from a multidisciplinary panel of professionals, clinicians who are expert in infectious diseases, microbiologists and hospital pharmacists. Even though this structure is considered optimal for the development of antibiotic policies in hospital care, it only shows the subjective opinion and knowledge by a group of experts, without objective validation or confirmed scientific evidence. The use of multicriteria decision analysis for scoring the quality indicators can also be questionable, but this strategy is necessary in order to address the different dimensions in the evaluation of antimicrobial use.

However, the greatest limitation concerns the definition itself of the indicators, and the fact that these depend exclusively on consumption data. Numerous comments by panel members about various indicators referred to the need of complementing the antimicrobial consumption data with the local pattern of microbial resistances, the portfolio of services by each hospital, and the clinical results obtained, regardless of conducting the comparison between hospitals with the same level of complexity.

Even though these indicators have no absolute reliability in order to measure the quality of use of antimicrobial agents, and require individual interpretations of the results in each case, according to the particular characteristics of each hospital, these indicators are necessary, because it is required to measure the use of antimicrobial agents, they are feasible because they are easy to implement, and objective because they are not dependent on the subjective evaluation of an observer.

The indicators defined will be incorporated to the platform in the SEFH website, for entering antimicrobial consumption data based on pharmacy unit dispensing. The centers which enter their consumption data voluntarily will have access to the information about the relative value of the indicators. The analysis of the results of the indicators during the next years will be used for their validation and to confirm their utility.

The information provided by applying the indicators can be very useful in order to allow hospital AMS teams to detect any potential problems with the use of antimicrobial agents, and to help guide their efforts to implement

actions of improvement, as well as to value the impact of the measures conducted.

## Funding

No funding.

## Acknowledgements

### Members of the Expert Panel:

María Ángeles Allende Bandrés. Pharmacist. Zaragoza.  
Pilar Aznarte Padial. Pharmacist. Granada.  
Germán Bou Arévalo. Microbiologist. La Coruña.  
Esther Calbo Sebastián. Infectious Diseases. Barcelona.  
Emilia Cercenado Mansilla. Microbiologist. Madrid.  
José Miguel Cisneros Herreros. Infectious Diseases. Seville.  
Javier Cobo Reinoso. Infectious Diseases. Madrid.  
Sara Cobo Sacristán. Pharmacist. Barcelona.  
Olga Delgado Sánchez. Pharmacist. Palma de Mallorca.  
Marcelo Domínguez Cantero. Pharmacist. Pamplona.  
Santiago Grau Cerrato. Pharmacist. Barcelona.  
José Antonio Lepe Jiménez. Microbiologist. Sevilla.  
Lorena López Cerero. Microbiologist. Sevilla.  
Pedro Llinares Mondéjar. Infectious Diseases. La Coruña.  
Lurdes Matas Andreu. Microbiologist. Barcelona.  
Luis Martínez Martínez. Microbiologist. Córdoba.  
Jordi Nicolás Picó. Pharmacist. Barcelona.  
Antonio Oliver Palomo. Microbiologist. Palma de Mallorca.  
Maite Pérez Rodríguez. Infectious Diseases. Vigo.  
José Luis del Pozo León. Infectious Diseases. Pamplona.  
Pilar Retamar Gentil. Infectious Diseases. Seville.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to the scientific literature

This study identifies some indicators of the hospital use of antimicrobial agents based on the comparative analysis of the consumption in hospitals of the same level.

These indicators will allow the hospital AMS teams to guide their efforts in order to implement actions for improvement and measure the impact of their interventions.

## Bibliography

- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha I, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, *et al*. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Farm Hosp*. 2012;36(1):33.e1-0.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, *et al*. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
- Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, Kern WV, Robays H, Vogelaers D, *et al*. Development and validation of potential structure indicators for evaluating antimicrobial stewardship programmes in European hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(9):1161-70.
- Thern J, de With K, Strauss R, Steib-Bauert M, Weber N, Kern WV. Selection of hospital antimicrobial prescribing quality indicators: a consensus among German antibiotic stewardship (ABS) networkers. *Infection*. 2014;42(2):351-62.
- Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT, *et al*. A Concise Set of Structure and Process Indicators to Assess and Compare Antimicrobial Stewardship Programs Among EU and US Hospitals: Results From a Multinational Expert Panel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(10):1201-11.
- Indicadores de proceso y estructura programas PROA. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017.
- Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1748-54.
- Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4840-52.
- Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1223-30.
- Van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher ME. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):281-91.
- DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier RC, McDanel PM, *et al*. Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 3:S154-61.
- Retamar P, Martín ML, Molina J, del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 4:25-30.
- Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1639-44.

14. Indicadores de uso de antibióticos en atención primaria. Plan Nacional de Resistencia a antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017.
15. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care.* 2007;16(6):440-5.
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslo, Norway; 2017.
17. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, Lacalle JR, Lazaro P. The RAND/UCLA appropriateness Method User's Manual. Santa Mónica: RAND Health; 2009.
18. Lafaurie M, Porcher R, Donay JL, Touratier S, Molina JM. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):1010-5.
19. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
20. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-77.
21. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49:71-9.
22. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD003237.
23. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, Falagas ME. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs.* 2008;68(17):2469-81.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### Efectividad y análisis farmacoeconómico del tratamiento del asma grave con omalizumab en la práctica clínica

#### Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice

Eva Martínez-Moragón<sup>1</sup>, María Climent<sup>1</sup>, Eusebi Chiner<sup>2</sup>, Cleofé Fernández-Aracil<sup>3</sup>, Fernando Sánchez-Toril<sup>4</sup>, Inmaculada Lluch-Tortajada<sup>5</sup>; en representación del Grupo de trabajo del estudio Impacto Farmacoeconómico del Uso de Omalizumab (Anexo 1)

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. España. <sup>2</sup>Servicio de Neumología, Hospital San Joan, Alicante. España. <sup>3</sup>Servicio de Neumología, Hospital General de Alicante, Alicante. España. <sup>4</sup>Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. España. <sup>5</sup>Servicio de Neumología, Hospital de La Ribera, Valencia. España.

#### Autor para correspondencia

Eva Martínez-Moragón  
Servicio de Neumología  
Hospital Universitario Doctor Peset  
Avda. Gaspar Aguilar, 90, 46017, Valencia  
Correo electrónico:  
evamartinezmoragon@gmail.com

Recibido el 12 de noviembre de 2018;  
aceptado el 4 de enero de 2019.  
DOI: 10.7399/fh.11167

#### Cómo citar este trabajo

Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, Lluch-Tortajada I; en representación del Grupo de trabajo del estudio Impacto Farmacoeconómico del Uso de Omalizumab. Efectividad y análisis farmacoeconómico del tratamiento del asma grave con omalizumab en la práctica clínica. Farm Hosp. 2019;43(3):101-9.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el gasto sociosanitario tras la incorporación de omalizumab al tratamiento estándar en el control del asma grave, así como analizar su efectividad, en condiciones de práctica clínica.

**Método:** Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico realizado en 12 servicios de neumología de la Comunidad Valenciana. Se analizaron datos de 186 pacientes. Se compararon resultados del año previo y los cinco años posteriores a la incorporación de omalizumab. La efectividad se calculó a partir del incremento de tres puntos en el Asthma Control Test y la reducción del número de exacerbaciones anuales. La utilidad se calculó mediante el número de años de vida ajustados por calidad. En la evaluación económica se incluyeron costes directos e indirectos. Los resultados se expresaron en términos de relación coste-efectividad incremental y relación coste-utilidad incremental.

**Resultados:** Se detectaron mejoras significativas en la función pulmonar, el control del asma, la calidad de vida y el número de años de

## Abstract

**Objective:** To assess socio-sanitary expenditure after the addition of omalizumab to standard treatment in the control of severe asthma and to analyse its effectiveness under standard clinical practice.

**Method:** Observational retrospective multicentre study conducted in 12 pneumology services in the Valencian Community, Spain. Data from 186 patients were analysed. Results of the year before and after the addition of omalizumab were compared. Effectiveness was calculated based on a 3-point increase in the Asthma Control Test and a reduction in the number of annual exacerbations. Utility was calculated by the number of quality adjusted life years. The economic assessment included both direct and indirect costs and results were expressed in terms of incremental cost-effectiveness and incremental cost-utility ratio.

**Results:** Significant improvements were found in lung function, asthma control, quality of life, and quality adjusted life years between the year before and after the introduction of omalizumab. Taking into account direct and

## PALABRAS CLAVE

Análisis coste-beneficio; Asma; Calidad de vida; Costes en salud; Omalizumab.

## KEYWORDS

Asthma; Cost-benefit analysis; Health care costs; Omalizumab; Quality of life.



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.

vida ajustados por calidad, entre el año anterior y el posterior al inicio de omalizumab. Teniendo en cuenta los costes directos e indirectos, la relación coste-efectividad incremental por exacerbación evitada fue de 1.789,28 € (intervalo de confianza 95%: 1.019,13-3.038,12) y de 4.569,38 € (intervalo de confianza 95%: 3.442,86-6.075,05) por incremento de tres puntos en el Asthma Control Test. La relación coste-utilidad incremental por número de años de vida ajustados por calidad ganada fue de 50.239,98 € (intervalo de confianza 95%: 37.209,88-68.923,84).

**Conclusiones:** La introducción de omalizumab en el tratamiento del asma grave es efectiva en condiciones de práctica clínica. Disminuye los costes directos e indirectos y proporciona mejoras significativas en el estado de salud de los pacientes.

## Introducción

Los pacientes con asma grave persistente constituyen sólo un 5-10% de la población de asmáticos. Sin embargo, la mayor morbilidad global y afectación de la calidad de vida y los mayores costes provienen de estos pacientes<sup>1</sup>. La problemática del asma grave refractaria al tratamiento o de tratamiento difícil ha sido abordada en las guías de práctica clínica (*Global Initiative for Treatment of Asthma* [GINA] y Guía Española para el Manejo del Asma [GEMA])<sup>2,3</sup>, pero continúa existiendo un porcentaje notable de pacientes mal controlados, infratratados y con seguimiento inadecuado, lo que indica un cumplimiento deficiente de las guías y recomendaciones de expertos<sup>4</sup>. Todo ello conforma la realidad actual del asma como un problema de salud pública a nivel mundial, con una magnitud y prevalencia crecientes<sup>2,3</sup>.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE que previene y reduce la liberación de mediadores proinflamatorios, indicado como modalidad terapéutica adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente refractaria al tratamiento habitual. En la última década se ha demostrado que omalizumab es eficaz y bien tolerado en el tratamiento del asma moderada a grave, tanto en ensayos clínicos controlados como en estudios de la "vida real", especialmente en la reducción de las tasas de exacerbación y el uso de corticosteroides inhalados<sup>5,7</sup>. A diferencia de la sólida evidencia existente sobre la eficacia y perfil de seguridad de omalizumab en el tratamiento del asma, la información relativa al coste-efectividad del uso del fármaco es limitada y los resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis poco concluyentes<sup>8,9</sup>.

En España, únicamente se han publicado dos estudios de coste-efectividad del tratamiento de asma grave con omalizumab<sup>10,11</sup>. Dichos estudios se efectuaron en muestras reducidas de pacientes, 47 tratados en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga<sup>10</sup> y 86 en el Servicio de Neumología del Hospital Clínico de Barcelona<sup>11</sup>. En ambos trabajos, el tratamiento con omalizumab fue coste-efectivo en términos de reducción del coste-efectividad incremental (RCEI) por exacerbaciones prevenidas y aumento de 3 puntos en el *Asthma Control Test* (ACT). Con el fin de confirmar estos hallazgos en una muestra más extensa de pacientes, se diseñó un estudio en 12 servicios de neumología de la Comunidad Valenciana. El objetivo del mismo fue evaluar la efectividad del tratamiento con omalizumab en pacientes con asma grave, su impacto en la calidad de vida y el beneficio obtenido en términos de reducción de costes directos e indirectos en condiciones habituales de práctica clínica.

## Métodos

### Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico realizado en condiciones de práctica clínica habitual en 12 servicios de neumología de la Comunidad Valenciana. Se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas en los centros participantes desde el año 2006 (inicio de la comercialización de omalizumab en España) hasta abril de 2014. El estudio incluyó a todos los pacientes atendidos en las consultas externas de neumología de los centros participantes que cumplieron con los siguientes criterios de elegibilidad: 18 años o más, diagnosticados de asma grave<sup>2,3</sup> (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA), y en tratamiento con omalizumab como terapia añadida al tratamiento estándar durante al menos un año en el momento de su inclusión.

indirect costs, the incremental cost-effectiveness for each avoided exacerbation was € 1,789.28 (95% CI: € 1,019.13-3,038.12) and € 4,569.38 (95% CI: 3,442.86-6,075.05) per 3-point increase in the Asthma Control Test score. The incremental cost-utility ratio per quality adjusted life years gained was € 50,239.98 (95% CI: 37,209.88-68,923.84).

**Conclusions:** The addition of omalizumab to the treatment regime of patients with severe asthma is effective under standard clinical practice, decreases direct and indirect costs, and provides significant improvements in the health status of patients.

Se recogieron datos clínicos, de tratamiento, del uso de recursos sanitarios y del absentismo laboral de los pacientes correspondientes al año previo a la adición de omalizumab (periodo preomalizumab) y de los años posteriores al inicio de dicho tratamiento (periodos postomalizumab). Si bien todos los pacientes incluidos en el estudio disponían de datos referidos al primer año de tratamiento con omalizumab por ser criterio de elegibilidad, para el resto de los periodos postomalizumab (años 2-5) la disponibilidad de éstos fue menor.

Se realizó una evaluación de la efectividad del tratamiento y del uso de recursos y calidad de vida por cada año de tratamiento con omalizumab, se escogieron periodos de un año para evitar cualquier potencial sesgo estacional.

El estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de Buenas Prácticas Clínicas y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Doctor Peset.

## Medida de efectividad, recursos y calidad de vida

Los indicadores de efectividad utilizados para comparar los periodos preomalizumab y postomalizumab fueron: el número de exacerbaciones debidas a asma, la puntuación del ACT<sup>12</sup> y la evaluación del estado clínico del asma por parte del médico (escala *Global Evaluation of Treatment Effectiveness* [GETE])<sup>13</sup>. La exacerbación se definió como el aumento de la sintomatología que requirió tratamiento de recuperación con corticoides sistémicos. El total de exacerbaciones se calculó como el sumatorio de los ciclos de prednisona, número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios debidos a asma.

Los recursos contabilizados en la evaluación de costes directos fueron: a) número de visitas no programadas debidas a exacerbaciones del asma (hospitalarias y en atención primaria [AP]); b) número de visitas a urgencias motivadas por exacerbaciones del asma (hospitalarias y en AP); c) número de hospitalizaciones debidas a exacerbaciones del asma; d) días de ingreso hospitalario, y e) dosis, pauta y duración de los tratamientos.

El impacto de omalizumab en la calidad de vida de los pacientes se evaluó mediante los cuestionarios *Asthma Quality of Life Questionnaire* (MiniAQLQ) y el *European Quality of Life-5 dimensions* (EQ-5D-3L).

## Cálculo de los costes directos e indirectos

El impacto económico por la adición de omalizumab al tratamiento del asma grave se realizó considerando los costes directos (uso de recursos sanitarios y farmacológicos) y los indirectos (impacto de la enfermedad en la productividad laboral)<sup>14</sup>. El coste total del tratamiento farmacológico para cada paciente se estimó a partir de la dosis, la pauta, la duración de cada tratamiento y el coste unitario asociado. Se utilizaron los costes unitarios de los tratamientos publicados en la web del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, aplicando la deducción del Real Decreto-Ley 8/2010 (RDL 8/2010) sobre el precio de venta al público sin IVA para los tratamientos de dispensación ambulatoria y la correspondiente deducción del RDL 8/2010 sobre el precio de venta del laboratorio para los medicamentos de dispensación hospitalaria. El coste de omalizumab se calculó aplicando la deducción del RDL del 7,5% sobre el precio de venta del laboratorio. Dado que la administración de omalizumab se realiza en el centro hospitalario, a cada administración de omalizumab se le añadió el coste de una visita de enfermería mensual, para aquellos pacientes que recibieron una dosis al mes, y de dos visitas de enfermería mensuales cuan-

do la administración fue quincenal. Los costes anuales del uso de recursos se calcularon multiplicando las unidades naturales de los recursos utilizados al cabo de un año por el coste unitario asociado. Los precios unitarios de los recursos se obtuvieron de la base de datos eSalud<sup>15</sup>. La aproximación a los costes indirectos se realizó en base al método del capital humano, considerando que el salario refleja la productividad del trabajador<sup>14</sup>. Se consideraron los días que el paciente no pudo ir a trabajar debido al asma (absentismo) y se multiplicaron por el coste salarial diario específico por sexo y edad. Los costes salariales procedieron de los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, obtenidos a partir de la Encuesta de Estructura Anual Salarial 2013. Todos los costes se expresaron en euros del año 2015.

## Análisis del coste-efectividad

Para comparar el impacto de omalizumab en términos de costes y resultados clínicos se realizó un análisis de coste-efectividad. Se calculó la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) comparando los costes y la efectividad de los periodos preomalizumab y postomalizumab en términos de exacerbación debida al asma evitada e incremento de 3 puntos en el ACT.

## Análisis del coste-utilidad

Para medir los eventuales beneficios en salud del tratamiento en años de vida ajustados por calidad (AVAC) se realizó un análisis de coste-utilidad. Se calculó la ratio coste-utilidad incremental (RCUI) en términos de incremento de AVAC.

## Análisis estadístico

En el análisis descriptivo se calcularon frecuencias y porcentajes en el caso de las variables categóricas, y la media y desviación estándar o la mediana más el rango intercuartílico para las variables cuantitativas.

El análisis estadístico principal se basó en una comparación de los resultados clínicos y del uso de recursos entre los periodos preomalizumab y postomalizumab, en el que cada año se comparó con el año inmediatamente anterior. Se realizaron análisis descriptivos bivariantes de todas las variables del estudio y contrastes bivariantes paramétricos o no paramétricos, en función de la aplicabilidad [comparaciones de medias [prueba t, suma de rangos de Wilcoxon], tablas de contingencia [prueba  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher, prueba de McNemar] y correlaciones [Pearson, tau de Kendall, rho de Spearman]]. Siempre que fue posible, las pruebas estadísti-

cas empleadas tuvieron en cuenta las observaciones pareadas (con datos preomalizumab y postomalizumab para todos los pacientes), ganando así potencia estadística. Se estableció un nivel de significación del 5% en todos los análisis. Los resultados de las estimaciones de los RCEI/RCUI se acompañaron del intervalo de confianza del 95% (IC 95%), que se obtuvo mediante la técnica *bootstrap*. Se utilizó el paquete estadístico R versión 3.1.2.

## Resultados

En el estudio se incluyeron 186 pacientes elegibles. El 62,4% fueron varones y la edad media fue de 50,5 años (IC 95%: 48,2-52,7). El 8,1% de los pacientes eran fumadores activos y el 15,1% exfumadores. La mediana del tiempo desde que se diagnosticó el asma hasta que se inició el tratamiento con omalizumab fue de 15 años (rango intercuartílico 6-24). Las principales comorbilidades fueron rinitis, poliposis nasal y la alergia respiratoria, que fueron presentadas por el 60%, 30,5% y 59,2% de los pacientes, respectivamente.

## Efectividad

La adición de omalizumab al tratamiento estándar durante el primer año de tratamiento originó un cambio de puntuación en el ACT de 12,75 puntos (IC 95%: 11,96-13,54) en el periodo preomalizumab a 19,35 puntos (IC 95%: 18,48-20,22) en el periodo postomalizumab ( $p < 0,001$ ); el porcentaje de pacientes mal controlados disminuyó de 72,38% a 18,33% ( $p < 0,001$ ), según puntuación del ACT. El tratamiento con omalizumab produjo un descenso estadísticamente significativo en el número de exacerbaciones anuales (7,52 [IC 95%: 6,45-8,59] versus 2,28 [IC 95%: 1,71-2,85];  $p < 0,001$ ). Según la escala GETE, un 71,9% de los pacientes tuvieron una respuesta mejor o mucho mejor con omalizumab. Se observó un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ) de los parámetros espirométricos capacidad vital forzada (FVC) (80,96% [IC 95%: 78,16-83,75] versus 87,68% [IC 95%: 84,95-90,41]), volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) postbroncodilatador (67,29% [IC 95%: 64,15-70,42] versus 75,23% [IC 95%: 72,30-78,16]) y FEV1/FVC (64,42% [IC 95%: 62,35-66,50] versus 67,10% [IC 95%: 65,01-69,20]). Resultados similares a los del primer año con omalizumab se obtuvieron en los siguientes cuatro años (Tabla 1). Por otro lado, según la percepción del paciente, tras el primer año de tratamiento con omalizumab, la evolución del asma fue mejor o mucho mejor (83,9%), y el porcentaje de pacientes con control pobre o malo de la rinitis disminuyó del 35,48% al 2,15% ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 1.** Variables clínicas, efectividad y uso de recursos en los periodos preomalizumab y postomalizumab

Variables	Periodo preomalizumab (n = 186)	Periodo postomalizumab				
		Año 1 (n = 186)	Año 2 (n = 114)	Año 3 (n = 73)	Año 4 (n = 55)	Año 5 (n = 30)
CLÍNICAS	Media (IC 95%)	Media (IC 95%) p <sup>a</sup> valor	Media (IC 95%) p <sup>b</sup> valor	Media (IC 95%) p <sup>c</sup> valor	Media (IC 95%) p <sup>d</sup> valor	Media (IC 95%) p <sup>e</sup> valor
FEV1 postbroncodilatador [%] <sup>f</sup>	67,29 (64,15-70,42)	75,23 (72,30-78,16) <b>p &lt; 0,001</b>	76,32 (72,51-80,13) p = 0,65	73,94 (68,93-78,95) p = 0,48	77,37 (71,90-82,84) p = 0,31	75,69 (67,17-84,21) p = 0,63
FVC [%]	80,96 (78,16-83,75)	87,68 (84,95-90,41) <b>p &lt; 0,001</b>	89,09 (85,51-92,66) p = 0,66	85,78 (80,98-90,57) p = 0,22	86,91 (81,65-92,16) p = 0,38	87,38 (79,30-95,46) p = 0,77
FEV1/FVC [%]	64,42 (62,35-66,50)	67,10 (65,01-69,20) <b>p &lt; 0,001</b>	68,09 (65,59-70,59) p = 0,73	66,94 (63,97-69,92) p = 0,57	70,02 (66,41-73,63) p = 0,22	67,10 (62,08-72,13) p = 0,41
FeNO [ppb]	41,92 (26,03-57,81)	25,41 (17,43-33,38) <b>p = 0,001</b>	23,60 (11,39-35,81) p = 0,39	22,00 (9,58-34,42) p = 0,93	14,86 (5,28-24,44) p = 0,59	14,00 (3,39-24,61) p = 0,89
IgE [UI/ml]	400,73 (333,94-467,52)	558,42 (471,98-644,87) <b>p &lt; 0,001</b>	509,82 (396,23-623,42) p = 0,55	501,93 (367,16-636,69) p = 0,92	448,66 (305,98-591,34) p = 0,41	539,24 (329,46-749,02) p = 0,34
Eosinófilos [células/ $\mu$ l]	424,90 (365,20-484,60)	348,63 (302,70-394,56) <b>p = 0,009</b>	388,33 (320,71-455,95) p = 0,44	366,89 (298,47-435,32) p = 0,94	391,74 (314,81-468,67) p = 0,62	390,88 (290,82-490,94) p = 0,94



**Tabla 1 (cont.).** Variables clínicas, efectividad y uso de recursos en los periodos preomalizumab y postomalizumab

Variables	Periodo preomalizumab	Periodo postomalizumab				
	(n = 186)	Año 1 (n = 186)	Año 2 (n = 114)	Año 3 (n = 73)	Año 4 (n = 55)	Año 5 (n = 30)
N.º de exacerbaciones anuales (con o sin visita a urgencia u hospitalización) <sup>a</sup>	7,52 (6,45-8,59)	2,28 (1,71-2,85) <b>p &lt; 0,001</b>	1,37 (0,97-1,76) <b>p = 0,03</b>	1,18 (0,68-1,68) <b>p = 0,36</b>	0,89 (0,52-1,26) <b>p = 0,96</b>	0,97 (0,31-1,62) <b>p = 0,73</b>
N.º de exacerbaciones (sin visita a urgencias ni hospitalización) <sup>b</sup>	4,06 (3,26-4,87)	1,16 (0,89-1,42) <b>p &lt; 0,001</b>	0,82 (0,57-1,06) <b>p = 0,07</b>	0,73 (0,42-1,04) <b>p = 0,50</b>	0,60 (0,36-0,84) <b>p = 0,87</b>	0,63 (0,22-1,04) <b>p = 0,83</b>
<b>EFFECTIVIDAD</b>		<b>n (%) p<sup>c</sup> valor</b>	<b>n (%) p<sup>c</sup> valor</b>	<b>n (%) p<sup>c</sup> valor</b>	<b>n (%) p<sup>c</sup> valor</b>	<b>n (%) p<sup>c</sup> valor</b>
GETE						
Mucho peor		1 (0,54)	1 (0,88)	1 (1,39)	0	0
Peor		15 (8,11)	5 (4,39)	2 (2,78)	1 (1,82)	2 (6,67)
Igual		36 (19,46)	20 (17,54)	9 (12,50)	7 (12,73)	3 (10,00)
Mejor		105 (56,76)	59 (51,75)	32 (44,44)	23 (41,82)	10 (33,33)
Mucho mejor o Excelente		28 (15,14)	29 (25,44) <b>p = 0,17</b>	28 (38,89) <b>p = 0,35</b>	24 (43,64) <b>p = 0,98</b>	15 (50,00) <b>p = 0,59</b>
Paciente respondedor		133 (71,89%)	88 (77,19%) <b>p = 0,38</b>	60 (83,33%) <b>p = 0,41</b>	47 (85,45%) <b>p = 0,94</b>	25 (83,33%) <b>p = 1</b>
	<b>Media (IC 95%) (n = 105)</b>	<b>Media (IC 95%) p<sup>d</sup> valor (n = 105)</b>	<b>Media (IC 95%) p<sup>d</sup> valor (n = 51)</b>	<b>Media (IC 95%) p<sup>d</sup> valor (n = 29)</b>	<b>Media (IC 95%) p<sup>d</sup> valor (n = 22)</b>	<b>Media (IC 95%) p<sup>d</sup> valor (n = 10)</b>
ACT total	12,75 (11,96-13,54)	19,35 (18,48-20,22) <b>p &lt; 0,001</b>	20,78 (19,64-21,92) <b>p = 0,056</b>	21,21 (19,70-22,71) <b>p = 0,63</b>	22,32 (20,80-23,84) <b>p = 0,29</b>	22,10 (19,00-25,20) <b>p = 0,75</b>
	<b>n (%) (n = 105)</b>	<b>n (%) p<sup>e</sup> valor (n = 105)</b>	<b>n (%) p<sup>e</sup> valor (n = 51)</b>	<b>n (%) p<sup>e</sup> valor (n = 29)</b>	<b>n (%) p<sup>e</sup> valor (n = 22)</b>	<b>n (%) p<sup>e</sup> valor (n = 10)</b>
ACT total						
Asma mal controlada	76 (72,38)	22 (18,33)	6 (12,12)	4 (9,30)	1 (6,45)	1 (13,33)
Asma parcialmente controlada	22 (20,95)	21 (20,83)	11 (16,67)	4 (11,63)	2 (6,45)	1 (6,67)
Asma bien controlada	7 (6,67)	62 (60,83) <b>p &lt; 0,001</b>	34 (71,21) <b>p = 0,40</b>	21 (79,07) <b>p = 0,77</b>	19 (87,10) <b>p = 0,54</b>	8 (80,0) <b>p = 0,78</b>
<b>USO DE RECURSOS</b>		<b>Media (IC 95%) p<sup>f</sup> valor (n = 186)</b>	<b>Media (IC 95%) p<sup>f</sup> valor (n = 51)</b>	<b>Media (IC 95%) p<sup>f</sup> valor (n = 29)</b>	<b>Media (IC 95%) p<sup>f</sup> valor (n = 22)</b>	<b>Media (IC 95%) p<sup>f</sup> valor (n = 10)</b>
N.º de visitas a urgencias hospitalarias	0,96 (0,77-1,15)	0,30 (0,19-0,41) <b>p &lt; 0,001</b>	0,11 (0,03-0,18) <b>p = 0,02</b>	0,11 (0,02-0,20) <b>p = 0,92</b>	0,04 (0-0,09) <b>p = 0,28</b>	0,03 (0-0,10) <b>p = 0,95</b>
N.º de visitas a urgencias AP	2,01 (1,68-2,34)	0,68 (0,47-0,89) <b>p &lt; 0,001</b>	0,35 (0,21-0,49) <b>p = 0,02</b>	0,22 (0,11-0,33) <b>p = 0,51</b>	0,22 (0,05-0,39) <b>p = 0,53</b>	0,23 (0,02-0,45) <b>p = 0,79</b>
N.º de ingresos hospitalarios	0,49 (0,36-0,62)	0,14 (0,06-0,22) <b>p &lt; 0,001</b>	0,09 (0,03-0,17) <b>p = 0,69</b>	0,12 (0-0,25) <b>p = 0,82</b>	0,04 (0-0,09) <b>p = 0,42</b>	0,07 (0-0,20) <b>p = 0,98</b>
Duración de estancia hospitalaria [días]	3,28 (2,29-4,27)	1,05 (0-43) <b>p &lt; 0,001</b>	0,82 (0-34) <b>p = 0,36</b>	0,75 (0-23) <b>p = 0,40</b>	0,24 (0-10) <b>p = 0,21</b>	0,43 (0-13) <b>p = 0,49</b>
N.º de visitas médicas no programadas AP	1,43 (1,13-1,73)	0,45 (0,32-0,57) <b>p &lt; 0,001</b>	0,27 (0,17-0,37) <b>p = 0,22</b>	0,15 (0,05-0,25) <b>p = 0,10</b>	0,16 (0,04-0,29) <b>p = 0,94</b>	0,40 (0,13-0,67) <b>p = 0,09</b>
N.º de visitas médicas no programadas especialista	0,55 (0,36-0,74)	0,20 (0,11-0,29) <b>p &lt; 0,001</b>	0,23 (0,11-0,35) <b>p = 0,62</b>	0,11 (0-0,24) <b>p = 0,05</b>	0,09 (0-0,24) <b>p = 0,64</b>	0,17 (0-0,39) <b>p = 0,25</b>
Días que el paciente ha estado de baja o sin poder asistir al trabajo debido al asma <sup>g</sup>	18,42 (10,19-26,66)	7,64 (0-16,33) <b>p &lt; 0,001</b>	1,98 (0,04-3,92) <b>p = 0,37</b>	1,07 (0-2,73) <b>p = 0,30</b>	0 <b>p = ne</b>	0 <b>p = ne</b>

<sup>a</sup>Diferencia entre año preomalizumab y año 1 postomalizumab; <sup>b</sup>diferencia entre año 1 postomalizumab y año 2 postomalizumab; <sup>c</sup>diferencia entre año 2 postomalizumab y año 3 postomalizumab; <sup>d</sup>diferencia entre año 3 postomalizumab y año 4 postomalizumab; <sup>e</sup>diferencia entre año 4 postomalizumab y año 5 postomalizumab; <sup>f</sup>porcentaje respecto al FEV1 teórico; <sup>g</sup>aumento de síntomas con o sin hospitalización que requieren tratamiento con corticoides sistémicos; <sup>h</sup>aumento de síntomas que requieren tratamiento con corticoides sistémicos sin hospitalización; <sup>i</sup>n = 90 pacientes en periodo preomalizumab y n = 88, 49, 29, 25 y 11 pacientes en los años 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente.

ACT: Asthma Control Test; AP: atención primaria; FeNO: fracción espiratoria óxido nítrico; FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; GETE: Global Evaluation of Treatment Effectiveness; IC: intervalo de confianza; IgE: inmunoglobulina E; ne: no evaluable; ppb: partes por billón; UI: unidad internacional. Test estadísticos: prueba  $\chi^2$  para variables categóricas y prueba pareada U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y prueba pareada no paramétrica U de Mann-Whitney.



Al año de iniciar el tratamiento con omalizumab, 13 pacientes (6,95%) habían discontinuado el tratamiento. De éstos, ocho pacientes suspendieron el tratamiento por decisión propia, tres por falta de respuesta y dos por efectos adversos (un paciente debido a náuseas y vómitos y otro debido a prurito).

## Uso de recursos

La adición de omalizumab originó reducciones significativas en el número de pacientes con prescripción médica de corticoides inhalados a dosis altas, anticolinérgicos, teofilina y corticoides orales. También se observó una reducción significativa de la dosis media de corticoides inhalados administrados a dosis altas (1.006,4 *versus* 752,1 µg/día;  $p = 0,004$ ), agonistas β2-adrenérgicos de acción larga (LABA) (96,1 *versus* 58,7 µg/día;  $p < 0,000$ ), antileucotrienos (7,7 *versus* 6,9 mg/día;  $p = 0,008$ ), anticolinérgicos (72,4 *versus* 6,4 µg/día;  $p < 0,000$ ), teofilina (70,1 *versus* 43,6 mg/día;  $p < 0,000$ ) y corticoides orales (1,7 *versus* 0,8 mg/día;  $p = 0,001$ ). La dosis media de omalizumab por paciente administrada durante el primer año fue de  $419,8 \pm 259,86$  mg/mes.

El tratamiento con omalizumab ocasionó una disminución estadísticamente significativa del número de ingresos hospitalarios (0,49 [IC 95%: 0,36-0,62] *versus* 0,14 [IC 95%: 0,06-0,22];  $p < 0,001$ ), así como del número de visitas médicas no programadas y a urgencias (tanto a AP como hospitalarias). La duración media de las estancias hospitalarias disminuyó de 3,28 días (IC 95%: 2,29-4,27) a 1,05 días (IC 95%: 0,35-1,75) ( $p < 0,001$ ). Esta disminución en el uso de recursos se mantuvo prácticamente constante en los siguientes cuatro años, a excepción del número de visitas a urgencias entre el primer y segundo año (Tabla 1).

## Calidad de vida

Tras el primer año de tratamiento se observó un incremento clínico y estadísticamente significativo en la calidad de vida de los pacientes tratados con omalizumab, evaluada mediante las cuatro dimensiones y la puntuación

global del cuestionario MiniAQLQ (3,26 puntos [IC 95%: 2,88-3,63] *versus* 4,92 puntos [IC 95%: 4,42-5,43];  $p < 0,001$ ). Asimismo, se observaron mejoras estadísticamente significativas en las cuatro dimensiones del cuestionario *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) y en su escala visual analógica (47,96 puntos [IC 95%: 43-52] *versus* 70,33 puntos [IC 95%: 64-75];  $p < 0,001$ ). El tratamiento con omalizumab también produjo un incremento significativo de los AVAC durante el primer año de tratamiento, de 0,61 (IC 95%: 0,54-0,68) a 0,81 (IC 95%: 0,74-0,88) ( $p < 0,001$ ) (Tabla 2).

## Costes

Se observó un descenso estadísticamente significativo del coste anual medio de recursos utilizados entre el periodo preomalizumab y postomalizumab (1.768,08 € [IC 95%: 1.410,00-2.256,12] *versus* 822,31 € [IC 95%: 609,44-1.240,50];  $p = 0,001$ ). Disminuyó el coste anual de exacerbaciones, de visitas a urgencias, de ingresos hospitalarios y de visitas médicas no programadas.

El coste farmacológico anual derivado del uso de corticoides inhalados, LABA, antileucotrienos, anticolinérgicos, teofilina y corticoides orales se redujo significativamente durante el periodo postomalizumab. El coste medio de omalizumab por paciente/año fue de 11.472,14 € (IC 95%: 10.513,52-12.536,62). En el periodo postomalizumab también disminuyó la media de costes indirectos por paciente de 714,95 € (IC 95%: 459,28-1.160,46) a 398,42 € (IC 95%: 155,12-958,43) ( $p < 0,001$ ). En relación con los costes directos e indirectos, se detectaron reducciones, sin ser estadísticamente significativas en los siguientes cuatro años después del primer año de tratamiento con omalizumab (Tabla 3).

## Análisis de la relación coste-efectividad y coste-utilidad

La RCEI por costes directos fue de 1.858,84 € (IC 95%: 1.084,72-3.137,62) por exacerbación evitada y de 4.737,42 € (IC 95%: 3.590,60-

**Tabla 2.** Resultados del cuestionario EQ-5D y AVAC en los periodos preomalizumab y primer año postomalizumab

Dimensiones del EQ-5D	Periodo preomalizumab	Periodo postomalizumab (1.º año)	Valor p
	(n=46) n (%)	(n=46) n (%)	
Movilidad			
No tengo problemas para caminar	9 (19,57%)	25 (54,35%)	<b>0,001</b>
Tengo algunos problemas para caminar	37 (80,43%)	21 (45,65%)	
Tengo que estar en la cama	0	0	
Cuidado personal			
No tengo problemas con el cuidado personal	25 (54,35%)	35 (76,09%)	<b>0,048</b>
Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	20 (43,48%)	11 (23,91%)	
Soy incapaz de lavarme o vestirme	1 (2,17%)	0	
Actividades cotidianas			
No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	10 (21,74%)	28 (60,87%)	<b>&lt; 0,001</b>
Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	34 (73,91%)	16 (34,78%)	
Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	2 (4,35%)	2 (4,35%)	
Dolor/Malestar			
No tengo dolor ni malestar	14 (30,43%)	31 (67,39%)	<b>&lt; 0,001</b>
Tengo moderado dolor o malestar	32 (69,57%)	15 (32,61%)	
Tengo mucho dolor o malestar	0	0	
Ansiedad/Depresión			
No estoy ansioso ni deprimido	16 (34,78%)	31 (67,39%)	<b>&lt; 0,001</b>
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	25 (54,35%)	14 (30,43%)	
Estoy muy ansioso o deprimido	5 (10,87%)	1 (2,17%)	
Escala visual analógica			
Media (IC del 95%)	47,96 (43,55-52,36)	70,33 (64,95-75,71)	<b>&lt; 0,001</b>
AVACs			
Media (IC del 95%)	0,61 (0,54-0,68)	0,81 (0,74-0,88)	<b>&lt; 0,001</b>

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions.

Test estadísticos: prueba  $\chi^2$  para variables categóricas y prueba pareada U de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

**Tabla 3.** Costes directos e indirectos anuales por paciente en los periodos preomalizumab y postomalizumab

Costes anuales	Periodo preomalizumab (n = 186) Media (IC 95%)	Periodo postomalizumab				
		Año 1 (n = 186) Media (IC 95%) p <sup>o</sup> valor	Año 2 (n = 114) Media (IC 95%) p <sup>o</sup> valor	Año 3 (n = 73) Media (IC 95%) p <sup>o</sup> valor	Año 4 (n = 55) Media (IC 95%) p <sup>o</sup> valor	Año 5 (n = 30) Media (IC 95%) p <sup>o</sup> valor
Costes directos €	3.631,54 (2.917,93-6.056,63)	13.375,48 (12.377,11-14.567,84) p < 0,001	12.670,35 (11.432,40-14.163,50) p = 0,39	12.629,50 (11.121,42-14.611,50) p = 0,70	12.136,97 (10.610,34-14.301,54) p = 0,87	11.226,21 (9.973,71-13.334,06) p = 0,99
Recursos €	1.768,08 (1.410,00-2.256,12)	822,31 (609,44-1.240,50) p = 0,001	641,24 (452,05-1.108,46) p = 0,01	601,71 (389,80-1.085,46) p = 0,62	358,71 (269,18-681,87) p = 0,29	444,50 (250,80-1.196,98) p = 0,73
Exacerbaciones <sup>f</sup> €	22,88 (18,54-30,21)	5,98 (4,67-7,98) p < 0,001	4,24 (3,09-5,89) p = 0,12	3,81 (2,41-6,20) p = 0,47	3,03 (1,88-4,81) p = 0,88	3,62 (1,75-6,88) p = 0,86
Visitas a urgencias hospitalarias €	174,99 (141,75-211,52)	54,74 (37,15-78,21) p < 0,001	19,14 (7,97-35,09) p = 0,02	19,93 (4,98-39,85) p = 0,92	6,61 (0-16,53) p = 0,28	6,06 (0-18,18) p = 0,95
Visitas a urgencias AP €	199,22 (169,31-233,94)	67,83 (51,27-92,93) p < 0,001	34,86 (22,66-50,54) p = 0,02	21,77 (12,25-32,66) p = 0,51	21,67 (9,03-41,54) p = 0,53	23,18 (6,62-46,36) p = 0,79
Ingresos hospitalarios €	1.270,92 (943,82-1.726,12)	406,28 (210,43-793,53) p < 0,001	316,14 (135,97-771,65) p = 0,72	291,97 (90,25-764,44) p = 0,80	91,60 (0-352,30) p = 0,42	167,93 (0-503,78) p = 0,98
Visitas médicas no programadas AP €	54,77 (44,68-67,95)	17,09 (12,56-22,24) p < 0,001	10,42 (6,72-14,45) p = 0,22	5,77 (2,62-9,97) p = 0,10	6,27 (2,09-11,14) p = 0,10	15,32 (6,38-25,53) p = 0,09
Visitas médicas no programadas al especialista €	45,30 (31,98-64,40)	16,43 (10,21-25,31) p < 0,001	18,84 (10,14-30,43) p = 0,62	9,05 (2,23-24,90) p = 0,05	7,51 (0-30,04) p = 0,64	13,77 (2,75-41,30) p = 0,25
Enfermería (omalizumab) €	-	253,96 (243,91-265,81) -	237,61 (220,08-253,19) p = 0,09	249,40 (228,11-267,65) p = 0,38	222,03 (193,77-238,17) p = 0,09	214,62 (177,62-236,83) p = 0,71
Farmacológicos	1.863,45 (1.285,42-4.218,46)	12.553,17 (11.628,66-13.692,66) p < 0,001	12.029,11 (10.870,28-13.457,73) p = 0,62	12.027,8 (10.575,95-13.977,73) p = 0,68	11.778,25 (10.255,49-13.926,26) p = 0,98	10.781,70 (9.583,98-12.865,50) p = 0,98
CI – dosis media €	77,97 (55,09-107,87)	107,38 (81,60-137,76) p = 0,015	110,68 (79,76-151,97) p = 0,76	121,60 (82,94-175,89) p = 0,54	118,55 (58,75-215,57) p = 0,87	121,95 (58,75-215,57) p = 0,76
CI – dosis altas €	713,97 (650,50-777,40)	546,27 (480,13-616,59) p < 0,001	513,67 (429,13-601,70) p = 0,57	487,82 (393,45-588,40) p = 0,81	434,20 (320,78-566,91) p = 0,39	404,51 (286,04-509,83) p = 0,94
LABA €	645,59 (79,96-3.422,83)	65,65 (47,05-94,53) p = 0,020	93,03 (64,21-140,01) p = 0,18	68,69 (40,90-104,47) p = 0,48	56,61 (29,51-93,44) p = 0,71	43,13 (10,63-86,88) p = 0,51
Antileucotrienos €	203,01 (183,69-222,71)	176,40 (158,07-194,51) p = 0,004	187,12 (163,36-209,72) p = 0,47	182,37 (153,06-208,43) p = 0,92	162,09 (127,51-198,84) p = 0,31	158,49 (103,02-206,04) p = 0,89
Anticolinérgico €	212,30 (174,40-250,74)	179,80 (140,91-245,94) p = 0,002	179,08 (126,43-281,86) p = 0,70	130,40 (85,77-190,47) p = 0,69	159,72 (101,55-237,00) p = 0,55	143,84 (63,93-207,77) p = 0,80
Teofilina €	5,53 (3,89-7,76)	3,38 (2,05-5,77) p = 0,005	2,24 (1,01-4,48) p = 0,49	3,04 (1,14-6,50) p = 0,90	2,48 (0,68-6,04) p = 0,83	3,88 (1,07-9,88) p = 0,66
Corticoides orales €	5,08 (3,29-7,88)	2,20 (1,22-3,84) p = 0,001	0,90 (0,37-2,27) p = 0,44	0,53 (0-1,96) p = 0,15	1,15 (0-3,85) p = 0,77	0,23 (0-0,69) p = 0,93

**Tabla 3 (cont.).** Costes directos e indirectos anuales por paciente en los periodos preomalizumab y postomalizumab

Costes anuales	Periodo preomalizumab (n = 186) Media (IC 95%)	Periodo postomalizumab				
		Año 1 (n = 186) Media (IC 95%) p <sup>a</sup> valor	Año 2 (n = 114) Media (IC 95%) p <sup>b</sup> valor	Año 3 (n = 73) Media (IC 95%) p <sup>c</sup> valor	Año 4 (n = 55) Media (IC 95%) p <sup>d</sup> valor	Año 5 (n = 30) Media (IC 95%) p <sup>e</sup> valor
Omalizumab €	-	11.472,14 (10.513,52- 12.536,62)	10.942,38 (9.827,76- 12.380,59) p = 0,57	11.033,33 (9.489,23- 12.886,26) p = 0,78	10.843,45 (9.315,67- 13.041,94) p = 0,93	9.905,67 (8.676,00- 11.818,49) p = 0,87
Costes indirectos €	714,95 (459,28- 1.160,46)	398,42 (155,12-958,43) p < 0,001	364,79 (55,27-1.804,68) p = 0,56	446,83 (18,64-2.245,68) p = 0,54	0 p = ne	0 p = ne
Coste total €	4.343,24 (3.552,45- 6.719,77)	13.753,87 (12.705,36- 15.066,53) p < 0,001	13.035,14 (11.685,36- 14.840,08) p = 0,22	13.076,33 (11.365,40- 15.529,45) p = 0,64	12.136,97 (10.628,78- 14.340,99) p = 0,85	11.226,21 (9.989,44- 13.348,05) p = 0,99

<sup>a</sup>Diferencia entre año preomalizumab y año 1 postomalizumab; <sup>b</sup>diferencia entre año 1 postomalizumab y año 2 postomalizumab; <sup>c</sup>diferencia entre año 2 postomalizumab y año 3 postomalizumab; <sup>d</sup>diferencia entre año 3 postomalizumab y año 4 postomalizumab; <sup>e</sup>diferencia entre año 4 postomalizumab y año 5 postomalizumab; 'sin visita ni hospitalización.

AP: atención primaria; CI: corticoides inhalados; IC: intervalo de confianza; LABA: agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción larga; ne: no evaluable.

Tes estadísticos: prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

6.208,86) por incremento de 3 puntos del ACT; la RCU por AVAC fue de 53.755,34 € (IC 95%: 40.663,14-72.497,39). Incluyendo los costes indirectos, la RCEI fue de 1.789,28 € (IC 95%: 1.019,13-3.038,12) por exacerbación evitada y de 4.569,38 € (IC 95%: 3.442,86-6.075,05) por incremento de 3 puntos del ACT; la RCU por AVAC fue de 50.239,98 € (IC 95%: 37.209,88-68.923,84) (Tabla 4).

## Discusión

La eficacia y perfil de seguridad favorable de omalizumab como tratamiento adicional a los corticoides inhalados y LABA en pacientes con asma grave no controlada han sido extensamente documentados en la literatura<sup>16-19</sup>. En el presente estudio, tras un periodo de 12 meses de tratamiento con omalizumab, se observó un incremento medio de 6,6 puntos en el ACT (51,8% de los pacientes) y una reducción media de 5,2 exacerbaciones anuales (69,7% de los pacientes) en comparación con los datos obtenidos durante el año previo al uso de omalizumab. Estos resultados coinciden con datos de ensayos clínicos y estudios observacionales que han demostrado que el tratamiento con omalizumab se asocia a una reducción relativa del número de exacerbaciones del 25% al 75%<sup>13,16-18,20</sup> y a un incremento de la puntuación del ACT en un 41,9-60% de los pacientes<sup>13,18,21</sup>. Por otra parte, los resultados favorables obtenidos en la mejoría de la calidad de vida también son consistentes con resultados de estudios previos<sup>18,22</sup>. Concretamente, observamos mejorías en las puntuaciones de los cuestionarios MiniAQLQ (incremento de 1,66 puntos, 50,9% de los pacientes) y cuatro dimensiones del EQ-5D, así como un incremento significativo de 0,20 AVAC (32,8% de los pacientes) durante el primer año de tratamiento.

La mayoría de los estudios que evalúan el impacto farmacoeconómico y en el uso de recursos de omalizumab han sido realizados con muestras pequeñas de pacientes<sup>10,11,23</sup> o han basado sus resultados en datos de eficacia obtenidos en ensayos clínicos<sup>24,25</sup>. En este aspecto, este es el primer estudio de evaluación farmacoeconómico multicéntrico y con un número considerable de pacientes realizado en condiciones de práctica clínica en España. Los resultados relevantes incluyen una RCEI de 1.789,28 € por exacerbación evitada y de 4.569,38 € por incremento de 3 puntos del ACT. En estudios previos en nuestro ámbito se había descrito una RCEI que oscilaba entre 462 € y 1.131 € por exacerbación evitada y de 4.124,79 € por incremento de 3 puntos en el ACT<sup>10,11</sup>. En varios estudios se ha observado un coste entre 23.880 € y 56.091 € por cada AVAC ganado<sup>10,24,26</sup>, lo que concuerda con los resultados de 50.239,98 € obtenidos en este trabajo.

Se ha descrito que el 22% de los costes asociados al asma grave no controlada puede atribuirse a costes indirectos<sup>27</sup>. En este sentido, los resultados de este estudio también muestran una disminución de los costes indirectos (316,53 €), así como de los costes directos derivados de las exacerbaciones, visitas e ingresos hospitalarios (945 €). Este estudio constituye el primero en analizar el impacto farmacoeconómico de omalizumab a medio plazo. Tras el primer año de tratamiento, la evolución clínica, el uso de recursos y los costes se mantuvieron prácticamente constantes en los siguientes cuatro años, lo que podría interpretarse como efectividad clínica sostenida de omalizumab y eficiencia a medio plazo.

Algunas de las limitaciones del estudio son la falta de registros clínicos más allá del primer año de tratamiento con omalizumab, así como el número

**Tabla 4.** Ratio coste-efectividad y coste-utilidad incremental considerando los costes directos y totales

	Ratio coste-efectividad incremental (IC 95%)	N
Coste por exacerbación evitada <sup>a</sup>		
Directos	1.858,84 (1.084,72-3.137,62)	186
Totales (directos + indirectos)	1.789,28 (1.019,13-3.038,12)	
Coste por incremento de 3 puntos en el <i>Asthma Control Test</i>		
Directos	4.737,42 (3.590,60-6.208,86)	105
Totales (directos + indirectos)	4.569,38 (3.442,86-6.075,05)	
	<b>Ratio coste-utilidad incremental (IC 95%)</b>	
Coste por años de vida ajustados por calidad		
Directos	53.755,34 (40.663,14-72.497,39)	46
Totales (directos + indirectos)	50.239,98 (37.209,88-68.923,84)	

<sup>a</sup>Exacerbación con o sin visita a urgencia u hospitalización.

IC: intervalo de confianza.

reducido de pacientes ( $n = 46$ ) en que se basó el análisis de coste-utilidad por la falta de datos retrospectivos sobre calidad de vida. Previamente, Levy *et al.*<sup>10</sup> describieron una RCUI de 26.864,89 € por AVAC ganado, considerando sólo los costes directos. Sin embargo, en nuestro estudio hemos evaluado el coste por AVAC ganado con omalizumab teniendo en cuenta los costes indirectos, cuya aproximación se realizó en base al método del capital humano, considerando que el salario refleja la productividad del trabajador<sup>14</sup>, y los costes salariales procedentes de los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística. Cabe destacar que la validez externa del estudio podría estar limitada a los sistemas de salud de otros países con características organizativas diferentes, así como a las realizadas en otras comunidades autónomas nacionales.

En resumen, los resultados obtenidos en este estudio indican que los pacientes tratados con omalizumab, además de experimentar una mejoría clínica sostenida e incrementar el número de AVAC, requerían una menor atención sanitaria, consumían menos recursos sanitarios y presentaban un menor coste por pérdida de productividad. Estos resultados son clínicamente relevantes y deben tenerse en cuenta en la práctica diaria a la hora de elegir un tratamiento eficaz y costo-eficiente para pacientes con asma grave.

## Financiación

Este trabajo ha contado con financiación de Novartis Farmacéutica S. A.

## Anexo 1

Grupo de trabajo del estudio Impacto Farmacoeconómico del Uso de Omalizumab:  
Frederik Tatay. Servicio de Neumología, Hospital de Vinaroz, Castellón. España.  
Pablo Catalán. Servicio de Neumología, Hospital de Requena, Valencia. España.  
Patricia García-Sidro. Servicio de Neumología, Hospital de la Plana, Castellón. España.  
Concha Pellicer. Servicio de Neumología, Hospital de Gandía, Valencia. España.  
María José Bueso. Servicio de Neumología, Hospital General de Castellón, Castellón. España.  
Amparo Lloris. Servicio de Neumología, Hospital de Sagunto, Valencia. España.  
Laura Romero. Servicio de Neumología, Hospital General de Castellón, Castellón. España.  
Cristina Miralles. Servicio de Neumología, Hospital de Gandía, Valencia. España.  
Paola Ordóñez. Servicio de Neumología, Hospital de Gandía, Valencia. España.  
José Vicente Giménez Soler. Servicio de Neumología, Hospital de la Plana, Castellón. España.  
Pedro Landete. Servicio de Neumología, Hospital Sant Joan, Alicante. España.  
Javier Berraondo. Servicio de Neumología, Hospital General, Valencia. España.

## Bibliografía

- Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, *et al.* Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(5):235-46.
- Global Initiative of Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Wisconsin; 2018 [consultado 24/7/2018]. Disponible en: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Guía Española para el Manejo del Asma [GEMA 4.2] [Internet]. Madrid: Ed. Luzan. [consultado 17/5/2018]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- López-Viña A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, *et al.* Multidisciplinary Consensus on the Nonadherence to Clinical Management of Inhaled Therapy in Spanish asthma patients. *Clin Ther.* 2017;39(8):1730-45.
- Lin CH, Cheng SL. A review of omalizumab for the management of severe asthma. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2369-78.
- Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1(1):CD003559.
- Corren J, Kavati A, Ortiz B, Vegesna A, Colby JA, Ruiz K, *et al.* Patient-reported outcomes in moderate-to-severe allergic asthmatics treated with omalizumab: a systematic literature review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(1):65-80.
- Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, *et al.* Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8191.
- Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, *et al.* Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17(52):1-342.
- Levy AN, García A Ruiz AJ, García-Agua Soler N, Sanjuán MV. Cost-effectiveness of omalizumab in severe persistent asthma in Spain: a real-life perspective. *J Asthma.* 2015;52(2):205-10.
- Vennero MC, Valero A, Uría E, Forné C, Picado C. Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Asthma in Real Clinical Practice in Spain. *Clin Drug Investig.* 2016;36(7):567-78.
- Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):719-23 e1.
- Vennero MC, Pérez de Llano I, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, González H, *et al.* Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry—some new approaches. *J Asthma.* 2012;49(4):416-22.
- Gisbert R. Economía y salud: economía, gestión económica y evaluación económica en el ámbito sanitario. Madrid: Elsevier; 2002.
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios eSalud [base de datos en Internet]. Oblikue Consulting, S. L.; 2012 [consultado 10/9/2015]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes>
- Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, *et al.* Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):573-82.
- Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma.* 2012;49(2):144-52.
- Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, *et al.* Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma.* 2013;50(5):529-36.
- Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, *et al.* Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010;104(10):1410-6.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al equipo de GOC *Networking* por su soporte y colaboración en el desarrollo de este estudio.

## Conflicto de intereses

Eva Martínez-Moragón declara subvenciones de Novartis durante la realización del estudio. Inmaculada Lluch Tortajada declara honorarios personales de GSK, ALK, Astra, Menarini y Boehringer, así como honorarios personales y otros de Novartis fuera del trabajo enviado. Patricia García Sidro declara honorarios personales por reuniones científicas, consejos científicos, participación en estudios clínicos o redacción para publicaciones de (en orden alfabético) Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer y Takeda.

## Aportación a la literatura científica

Este estudio confirma la efectividad de omalizumab como tratamiento adicional en el asma grave.

La disminución de costes tras omalizumab podría ayudar en la elección de tratamientos para el asma grave.

20. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rudiger S, Stoiber KM, Thielen A, *et al*. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012;6(4):215-27.
21. De Llano LP, Vennera MC, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C, *et al*. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma*. 2013;50(3):296-301.
22. Vieira T, de Oliveira JF, da Graca Castel-Branco M. Short and long-term quality of life and asthma control with omalizumab therapy in a real life setting in Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(1):3-10.
23. Padulles Zamora N, Comas Sugranes D, Mendez Cabaleiro N, Figueras Suriol A, Jodar Masanes R. Retrospective analysis of omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Farm Hosp*. 2013;37(5):399-405.
24. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandstrom T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1765-76.
25. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy*. 2010;65(9):1141-8.
26. Dal Negro RW, Tognella S, Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J Asthma*. 2012;49(8):843-8.
27. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, *et al*. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. 2013;13:15.



## ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice

### Efectividad y análisis farmacoeconómico del tratamiento del asma grave con omalizumab en la práctica clínica

Eva Martínez-Moragón<sup>1</sup>, María Climent<sup>1</sup>, Eusebi Chiner<sup>2</sup>, Cleofé Fernández-Aracil<sup>3</sup>, Fernando Sánchez-Toril<sup>4</sup>, Inmaculada Lluch-Tortajada<sup>5</sup>; on behalf of the Pharmacoeconomic Impact of the Use of Omalizumab study working group (Appendix 1)

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Servicio de Neumología, Hospital San Joan, Alicante, Spain. <sup>3</sup>Servicio de Neumología, Hospital General de Alicante, Alicante, Spain. <sup>4</sup>Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain. <sup>5</sup>Servicio de Neumología, Hospital de La Ribera, Valencia, Spain.

## Author of correspondence

Eva Martínez-Moragón  
Servicio de Neumología  
Hospital Universitario Doctor Peset  
Avda. Gaspar Aguilar, 90, 46017, Valencia, Spain

Email:  
evamartinezmoragon@gmail.com

Received 12 November 2018;  
Accepted 4 January 2019.  
DOI: 10.7399/fh.11167

## How to cite this paper

Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, Lluch-Tortajada I; on behalf of the Pharmacoeconomic Impact of the Use of Omalizumab study working group. Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice. Farm Hosp. 2019;43(3):101-9.

## Abstract

**Objective:** To assess socio-sanitary expenditure after the addition of omalizumab to standard treatment in the control of severe asthma and to analyse its effectiveness under standard clinical practice.

**Method:** Observational retrospective multicentre study conducted in 12 pneumology services in the Valencian Community, Spain. Data from 186 patients were analysed. Results of the year before and after the addition of omalizumab were compared. Effectiveness was calculated based on a 3-point increase in the Asthma Control Test and a reduction in the number of annual exacerbations. Utility was calculated by the number of quality adjusted life years. The economic assessment included both direct and indirect costs and results were expressed in terms of incremental cost-effectiveness and incremental cost-utility ratio.

**Results:** Significant improvements were found in lung function, asthma control, quality of life, and quality adjusted life years between the year before and after the introduction of omalizumab. Taking into account direct and indirect costs, the incremental cost-effectiveness for each avoided exacer-

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el gasto sociosanitario tras la incorporación de omalizumab al tratamiento estándar en el control del asma grave, así como analizar su efectividad, en condiciones de práctica clínica.

**Método:** Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico realizado en 12 servicios de neumología de la Comunidad Valenciana. Se analizaron datos de 186 pacientes. Se compararon resultados del año previo y los cinco años posteriores a la incorporación de omalizumab. La efectividad se calculó a partir del incremento de tres puntos en el Asthma Control Test y la reducción del número de exacerbaciones anuales. La utilidad se calculó mediante el número de años de vida ajustados por calidad. En la evaluación económica se incluyeron costes directos e indirectos. Los resultados se expresaron en términos de relación coste-efectividad incremental y relación coste-utilidad incremental.

**Resultados:** Se detectaron mejoras significativas en la función pulmonar, el control del asma, la calidad de vida y el número de años de vida ajustados por calidad, entre el año anterior y el posterior al ini-

## KEYWORDS

Asthma; Cost-benefit analysis; Health care costs; Omalizumab; Quality of life.

## PALABRAS CLAVE

Análisis coste-beneficio; Asma; Calidad de vida; Costes en salud; Omalizumab.



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.



bation was € 1,789.28 (95% CI: € 1,019.13-3,038.12) and € 4,569.38 (95% CI: 3,442.86-6,075.05) per 3-point increase in the Asthma Control Test score. The incremental cost-utility ratio per quality adjusted life years gained was € 50,239.98 (95% CI: 37,209.88-68,923.84).

**Conclusions:** The addition of omalizumab to the treatment regime of patients with severe asthma is effective under standard clinical practice, decreases direct and indirect costs, and provides significant improvements in the health status of patients.

## Introduction

Patients with persistent severe asthma comprise only 5% to 10% of the asthmatic population. However, compared to the general asthmatic population, these patients experience the greatest overall morbidity and impact on quality of life, and are associated with higher costs<sup>1</sup>. The problem of severe refractory asthma or difficult-to-control asthma has been addressed in the clinical practice guidelines Global Initiative for Treatment of Asthma (GINA)<sup>2</sup> and the Spanish Guidelines for Asthma Management (GEMA)<sup>3</sup>. However, a large percentage of patients are poorly controlled, undertreated, and without adequate follow-up, which is indicative of poor adherence to the guidelines and expert recommendations<sup>4</sup>. This situation reflects the current reality of asthma as a public health problem worldwide, which is one of increasing magnitude and prevalence<sup>2,3</sup>.

Omalizumab is an anti-IgE monoclonal antibody that prevents and reduces the release of pro-inflammatory mediators. It is indicated as an additional therapeutic modality in patients with severe persistent allergic asthma refractory to standard treatment. In the last decade, controlled clinical trials and "real life" studies have shown that omalizumab is effective and well tolerated in the treatment of moderate to severe asthma, particularly in the reduction of exacerbation rates and the use of inhaled corticosteroids<sup>5,7</sup>. In contrast to strong evidence on its efficacy and safety profile in the treatment of asthma, there is limited information on the cost-effectiveness of its use and the results of systematic reviews and meta-analyses remain inconclusive<sup>8,9</sup>.

In Spain, only two cost-effectiveness studies of omalizumab for the treatment of severe asthma have been published<sup>10,11</sup>. These studies were conducted using small samples of patients. One study included 47 patients treated in the Pneumology Service of the Hospital Universitario Virgen de la Victoria of Málaga (Spain)<sup>10</sup> and the other included 86 patients treated in the Pneumology Service of the Hospital Clínic of Barcelona (Spain)<sup>11</sup>. Both studies showed that treatment with omalizumab was cost effective as assessed by the reduction in asthma exacerbations and 3-point increases in the Asthma Control Test (ACT) score. The results were expressed as the incremental cost-effectiveness ratio. In order to confirm these findings in a larger sample of patients, we conducted a study in 12 Pneumology Services within the Valencian Community (Spain). The objective of the study was to assess the effectiveness of omalizumab for the treatment of patients with severe asthma, its impact on quality of life, and benefits regarding the reduction of direct and indirect costs under conditions of standard clinical practice.

## Methods

### Study design

Observational retrospective multicentre study conducted under conditions of standard clinical practice in 12 Pneumology Services in the Valencian Community. A retrospective review of medical histories was conducted in the participating centres from 2006 (i.e. the year in which omalizumab was first marketed in Spain) to April 2014. The study included all patients visiting the outpatient consulting offices of the Pneumology Service of the participating centres who met the following eligibility criteria: equal to or more than 18 years, diagnosed with severe asthma<sup>2,3</sup> (steps 5-6 of GEMA and 5 of GINA), and receiving omalizumab as an add-on therapy to standard treatment for at least one year prior to inclusion.

de omalizumab. Teniendo en cuenta los costes directos e indirectos, la relación coste-efectividad incremental por exacerbación evitada fue de 1.789,28 € (intervalo de confianza 95%: 1.019,13-3.038,12) y de 4.569,38 € (intervalo de confianza 95%: 3.442,86-6.075,05) por incremento de tres puntos en el Asthma Control Test. La relación coste-utilidad incremental por número de años de vida ajustados por calidad ganada fue de 50.239,98 € (intervalo de confianza 95%: 37.209,88-68.923,84).

**Conclusiones:** La introducción de omalizumab en el tratamiento del asma grave es efectiva en condiciones de práctica clínica. Disminuye los costes directos e indirectos y proporciona mejoras significativas en el estado de salud de los pacientes.

We obtained clinical data, treatment data, and data on the use of health care resources and work absenteeism for patients for the year prior to the addition of omalizumab (pre-omalizumab period) and for subsequent years (post-omalizumab periods). Although all the study patients had data available for the first year of treatment with omalizumab, which was an eligibility criterion, there was less data available for the post-omalizumab periods (years 2-5).

We assessed effectiveness of treatment, use of resources, and quality of life for each year of treatment with omalizumab. One-year periods were chosen to avoid any potential seasonal bias.

The study complied with the principles of the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practices Guidelines and was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitario Doctor Peset.

## Measures of effectiveness, resources, and quality of life

The pre- and post-omalizumab periods were compared using the following indicators of effectiveness: the asthma exacerbation rate, the ACT score<sup>12</sup>, and the assessment of clinical asthma status by the physician (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness* [GETE scale])<sup>13</sup>. Exacerbations were defined as a worsening of symptoms that required rescue treatment with systemic corticosteroids. The total number of exacerbations was calculated as the sum of prednisone cycles, number of visits to the emergency department, and hospital admissions due to asthma.

The assessment of direct costs included the following resources: a) number of unscheduled visits to hospital and primary care due to asthma exacerbation, b) number of visits to hospital and primary care emergency services due to asthma exacerbations, c) number of hospitalizations due to asthma exacerbation, d) days of hospital admission, and e) dose, dosage schedule, and duration of treatments.

The impact of omalizumab on the patients' quality of life was assessed using the *Asthma Quality of Life Questionnaire* (MiniAQLQ) and *European Quality of Life-5 dimensions* (EQ-5D-3L) questionnaires.

## Calculation of direct and indirect costs

The economic impact of additional omalizumab for the treatment of severe asthma was assessed using direct costs (use of health care and pharmacological resources) and indirect costs (impact of the disease on labour productivity)<sup>14</sup>. The total cost of pharmacological treatment for each patient was calculated using the dose, the dosage schedule, the duration of each treatment, and the associated unit cost. The unit costs of treatment were calculated using the corresponding data published on the Spanish General Council of Official Associations of Pharmacists website, applying the Royal Decree-Law 8/2010 (RDL 8/2010) deduction on the recommended retail price (RRP) without VAT for ambulatory dispensing treatments and the corresponding RDL 8/2010 deduction on the laboratory sale price (LSP) for hospital dispensing drugs. The cost of omalizumab was calculated by applying the RD deduction of 7.5% on the LSP. Given that omalizumab is administered in hospitals, the cost of one nursing visit per month was added when omalizumab was administered once per month, and the cost of two nursing visits per month was added when it was administered once every two weeks. We calculated the annual costs of the use of resources as the product of the natural units of the resources used at the end of one year and their associated unit cost. The unit prices of the resources were obtained from the eHealth database<sup>15</sup>. Indirect costs were

calculated based on the human capital method, by assuming that wages reflect worker productivity<sup>14</sup>. The days that the patient could not go to work due to asthma (absenteeism) were multiplied by the daily wage cost specific to sex and age. The wage costs were extracted from the most recent data published by the Spanish National Institute of Statistics. These data were obtained from the Spanish Annual Wage Structure Survey 2013. All costs were expressed in 2015 euros.

## Cost effectiveness analysis

A cost-effectiveness analysis was performed to investigate the impact of omalizumab on costs and clinical outcomes. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated by comparing costs and effectiveness in the pre- and post-omalizumab periods in terms of prevented asthma-driven exacerbation and 3-point increases in the ACT score.

## Cost-utility analysis

A cost-utility analysis was conducted to measure the health benefits of the treatment in quality-adjusted life years (QALY). The incremental cost-utility ratio (ICUR) was calculated in terms of the increase in QALYs.

## Statistical analysis

In the descriptive analysis, categorical variables are expressed as frequencies and percentages, and quantitative variables are expressed as mean and standard deviation or the median plus the interquartile range.

The main statistical analysis compared the clinical results and the use of resources in the pre- and post-omalizumab periods, in which each year was compared with the immediately previous year. We conducted descriptive bivariate tests on all the study variables, parametric or nonparametric bivariate tests according to their applicability (comparison of means: *t* test, Wilcoxon signed rank; contingency tables:  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, McNemar test; and correlations: Pearson, Kendall tau, Spearman rho). In order to increase statistical power, whenever possible the tests used took into account paired observations using pre- and post-omalizumab data for all patients. A *P*-value of 5% was used as a cutoff for statistical significance. The results of the ICER/ICUR calculations are given with their 95% confidence intervals (95% CI), which were obtained using the bootstrap technique. All statistical analyses were conducted using the R version 3.1.2 statistical software package.

## Results

A total of 186 patients were eligible for inclusion in the study. Of these, 62.4% were men and mean age was 50.5 years (95% CI: 48.2-52.7). 8.1% of the patients were active smokers and 15.1% were ex-smokers. Median time from the diagnosis of asthma to starting treatment with omalizumab was 15 years (interquartile range: 6-24). The main comorbidities were rhinitis, nasal polyposis, and respiratory allergy in 60%, 30.5%, and 59.2% of patients, respectively.

## Effectiveness

The addition of omalizumab to the standard treatment during the first year of treatment led to a decrease in the ACT score from 12.75 points (95% CI: 11.96-13.54) in the pre-omalizumab period to 19.35 points (95% CI: 18.48-20.22) in the post-omalizumab period (*P* < 0.001). The ACT score showed that the percentage of poorly controlled patients decreased from 72.38% to 18.33% (*P* < 0.001). Treatment with omalizumab led to a statistically significant decrease in the number of annual exacerbations (7.52 [95% CI: 6.45-8.59] vs 2.28 [95% CI: 1.71-2.85]; *P* < 0.001). The GETE scale showed that 71.9% of patients had a better or much better response with omalizumab. A statistically significant increase was observed (*P* < 0.001) in spirometric FVC parameters (80.96% [95% CI: 78.16-83.75] vs 87.68% [95% CI: 84.95-90.41]), post-bronchodilator FEV1 (67.29% [95% CI: 64.15-70.42] vs 75.23% [95% CI: 72.30-78.16]), and FEV1/FVC (64.42% [95% CI: 62.35-66.50] vs 67.10% [95% CI: 65.01-69.20]). The results obtained in the four years following the first year of treatment with omalizumab were similar to those obtained in the first year of treatment (Table 1). However, after the first year of treatment with omalizumab, the patients perceived that their asthma had improved or had greatly improved (83.9%). In addition, the percentage of patients with poor or bad control of rhinitis decreased from 35.48% to 2.15% (*P* < 0.001).

One year after starting treatment with omalizumab, 13 patients (6.95%) had discontinued treatment. Of these, eight patients stopped treatment for their own reasons, three stopped because of lack of response, and two stopped because of adverse effects (one because of nausea and vomiting and one because of itching).

**Table 1.** Clinical variables, effectiveness, and use of resources in the pre- and post-omalizumab periods

Variables	Pre-omalizumab period (n = 186)	Post-omalizumab period				
		Year 1 (n = 186)	Year 2 (n = 114)	Year 3 (n = 73)	Year 4 (n = 55)	Year 5 (n = 30)
CLINICAL VARIABLES	Mean (IC 95%)	Mean (IC 95%) <i>P</i> <sup>a</sup> value	Mean (IC 95%) <i>P</i> <sup>b</sup> value	Mean (IC 95%) <i>P</i> <sup>c</sup> value	Mean (IC 95%) <i>P</i> <sup>d</sup> value	Mean (IC 95%) <i>P</i> <sup>e</sup> value
FEV1 post-bronchodilator, % <sup>f</sup>	67.29 (64.15-70.42)	75.23 (72.30-78.16) <b><i>P</i> &lt; 0.001</b>	76.32 (72.51-80.13) <i>P</i> = 0.65	73.94 (68.93-78.95) <i>P</i> = 0.48	77.37 (71.90-82.84) <i>P</i> = 0.31	75.69 (67.17-84.21) <i>P</i> = 0.63
FVC, %	80.96 (78.16-83.75)	87.68 (84.95-90.41) <b><i>P</i> &lt; 0.001</b>	89.09 (85.51-92.66) <i>P</i> = 0.66	85.78 (80.98-90.57) <i>P</i> = 0.22	86.91 (81.65-92.16) <i>P</i> = 0.38	87.38 (79.30-95.46) <i>P</i> = 0.77
FEV1/FVC, %	64.42 (62.35-66.50)	67.10 (65.01-69.20) <b><i>P</i> &lt; 0.001</b>	68.09 (65.59-70.59) <i>P</i> = 0.73	66.94 (63.97-69.92) <i>P</i> = 0.57	70.02 (66.41-73.63) <i>P</i> = 0.22	67.10 (62.08-72.13) <i>P</i> = 0.41
FeNO, ppb	41.92 (26.03-57.81)	25.41 (17.43-33.38) <b><i>P</i> = 0.001</b>	23.60 (11.39-35.81) <i>P</i> = 0.39	22.00 (9.58-34.42) <i>P</i> = 0.93	14.86 (5.28-24.44) <i>P</i> = 0.59	14.00 (3.39-24.61) <i>P</i> = 0.89
IgE, IU/mL	400.73 (333.94-467.52)	558.42 (471.98-644.87) <b><i>P</i> &lt; 0.001</b>	509.82 (396.23-623.42) <i>P</i> = 0.55	501.93 (367.16-636.69) <i>P</i> = 0.92	448.66 (305.98-591.34) <i>P</i> = 0.41	539.24 (329.46-749.02) <i>P</i> = 0.34
Eosinophils, cells/ $\mu$ L	424.90 (365.20-484.60)	348.63 (302.70-394.56) <b><i>P</i> = 0.009</b>	388.33 (320.71-455.95) <i>P</i> = 0.44	366.89 (298.47-435.32) <i>P</i> = 0.94	391.74 (314.81-468.67) <i>P</i> = 0.62	390.88 (290.82-490.94) <i>P</i> = 0.94

**Table 1 (cont.).** Clinical variables, effectiveness, and use of resources in the pre- and post-omalizumab periods

Variables	Pre-omalizumab period (n = 186)	Post-omalizumab period				
		Year 1 (n = 186)	Year 2 (n = 114)	Year 3 (n = 73)	Year 4 (n = 55)	Year 5 (n = 30)
Number of annual exacerbations (with or without emergency visit or hospitalization) <sup>a</sup>	7.52 (6.45-8.59)	2.28 (1.71-2.85) <b>P &lt; 0.001</b>	1.37 (0.97-1.76) P = 0.03	1.18 (0.68-1.68) P = 0.36	0.89 (0.52-1.26) P = 0.96	0.97 (0.31-1.62) P = 0.73
Number of exacerbations (without emergency visit or hospitalization) <sup>b</sup>	4.06 (3.26-4.87)	1.16 (0.89-1.42) <b>P &lt; 0.001</b>	0.82 (0.57-1.06) P = 0.07	0.73 (0.42-1.04) P = 0.50	0.60 (0.36-0.84) P = 0.87	0.63 (0.22-1.04) P = 0.83
<b>EFFECTIVENESS</b>		n (%) P <sup>a</sup> value	n (%) P <sup>b</sup> value	n (%) P <sup>c</sup> value	n (%) P <sup>d</sup> value	n (%) P <sup>e</sup> value
GETE						
Much worse		1 (0.54)	1 (0.88)	1 (1.39)	0	0
Worse		15 (8.11)	5 (4.39)	2 (2.78)	1 (1.82)	2 (6.67)
Same		36 (19.46)	20 (17.54)	9 (12.50)	7 (12.73)	3 (10.00)
Better		105 (56.76)	59 (51.75)	32 (44.44)	23 (41.82)	10 (33.33)
Much Better or Excellent		28 (15.14)	29 (25.44)	28 (38.89)	24 (43.64)	15 (50.00)
Patient responder		-	-	-	-	-
		133 (71.89%)	88 (77.19%)	60 (83.33%)	47 (85.45%)	25 (83.33%)
			P = 0.38	P = 0.41	P = 0.94	P = 1
	Mean (95% CI) (n = 105)	Mean (95% CI) P <sup>a</sup> value (n = 105)	Mean (95% CI) P <sup>b</sup> value (n = 51)	Mean (95% CI) P <sup>c</sup> value (n = 29)	Mean (95% CI) P <sup>d</sup> value (n = 22)	Mean (95% CI) P <sup>e</sup> value (n = 10)
ACT total	12.75 (11.96-13.54)	19.35 (18.48-20.22) p < 0,001	20.78 (19.64-21.92) p = 0,056	21.21 (19.70-22.71) p = 0,63	22.32 (20.80-23.84) p = 0,29	22.10 (19.00-25.20) p = 0,75
	n (%) (n = 105)	n (%) P <sup>a</sup> value (n = 105)	n (%) P <sup>b</sup> value (n = 51)	n (%) P <sup>c</sup> value (n = 29)	n (%) P <sup>d</sup> value (n = 22)	n (%) P <sup>e</sup> value (n = 10)
ACT Total						
Poorly controlled asthma	76 (72.38)	22 (18.33)	6 (12.12)	4 (9.30)	1 (6.45)	1 (13.33)
Partially controlled asthma	22 (20.95)	21 (20.83)	11 (16.67)	4 (11.63)	2 (6.45)	1 (6.67)
Well-controlled asthma	7 (6.67)	62 (60.83) P < 0.001	34 (71.21) P = 0.40	21 (79.07) P = 0.77	19 (87.10) P = 0.54	8 (80.0) P = 0.78
<b>USE OF RESOURCES</b>	Mean (95% CI) (n = 186)	Mean (95% CI) P <sup>a</sup> value (n = 105)	Mean (95% CI) P <sup>b</sup> value (n = 51)	Mean (95% CI) P <sup>c</sup> value (n = 29)	Mean (95% CI) P <sup>d</sup> value (n = 22)	Mean (95% CI) P <sup>e</sup> value (n = 10)
Number of visits to hospital emergency departments	0.96 (0.77-1.15)	0.30 (0.19-0.41) <b>P &lt; 0.001</b>	0.11 (0.03-0.18) <b>P = 0.02</b>	0.11 (0.02-0.20) P = 0.92	0.04 (0-0.09) P = 0.28	0.03 (0-0.10) P = 0.95
Number of emergency visits to PC	2.01 (1.68-2.34)	0.68 (0.47-0.89) <b>P &lt; 0.001</b>	0.35 (0.21-0.49) <b>P = 0.02</b>	0.22 (0.11-0.33) P = 0.51	0.22 (0.05-0.39) P = 0.53	0.23 (0.02-0.45) P = 0.79
Number of hospital admissions	0.49 (0.36-0.62)	0.14 (0.06-0.22) <b>P &lt; 0.001</b>	0.09 (0.03-0.17) P = 0.69	0.12 (0-0.25) P = 0.82	0.04 (0-0.09) P = 0.42	0.07 (0-0.20) P = 0.98
Duration of hospital stay, d	3.28 (2.29-4.27)	1.05 (0-43) <b>P &lt; 0.001</b>	0.82 (0-34) P = 0.36	0.75 (0-23) P = 0.40	0.24 (0-10) P = 0.21	0.43 (0-13) P = 0.49
Number of non-scheduled medical visits to PC	1.43 (1.13-1.73)	0.45 (0.32-0.57) <b>P &lt; 0.001</b>	0.27 (0.17-0.37) P = 0.22	0.15 (0.05-0.25) P = 0.10	0.16 (0.04-0.29) P = 0.94	0.40 (0.13-0.67) P = 0.09
Number of unscheduled medical visits to specialist	0.55 (0.36-0.74)	0.20 (0.11-0.29) <b>P &lt; 0.001</b>	0.23 (0.11-0.35) P = 0.62	0.11 (0-0.24) P = 0.05	0.09 (0-0.24) P = 0.64	0.17 (0-0.39) P = 0.25
Days that the patient has been ill or unable to attend work because of asthma <sup>i</sup>	18.42 (10.19-26.66)	7.64 (0-16.33) <b>P &lt; 0.001</b>	1.98 (0.04-3.92) P = 0.37	1.07 (0-2.73) P = 0.30	0 P = na	0 P = na

<sup>a</sup>Difference between year pre-omalizumab and year 1 post-omalizumab; <sup>b</sup>Difference between year 1 post-omalizumab and year 2 post-omalizumab; <sup>c</sup>Difference between year 2 post-omalizumab and year 3 post-omalizumab; <sup>d</sup>Difference between year 3 post-omalizumab and year 4 post-omalizumab; <sup>e</sup>Difference between year 4 post-omalizumab and year 5 post-omalizumab; <sup>f</sup>Percentage relative to theoretical FEV1; <sup>g</sup>Increased symptoms with or without hospitalization requiring treatment with systemic corticosteroids; <sup>h</sup>Worsened symptoms requiring treatment with systemic corticosteroids without hospitalization; <sup>i</sup>n = 90 patients in pre-omalizumab period; n = 88, 49, 29, 25 and 11 patients in years 1, 2, 3, 4, and 5, respectively.

ACT: Asthma Control Test; CI: confidence interval; FeNO: expiratory fraction nitric oxide; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; GETE: Global Evaluation of Treatment Effectiveness; IgE: immunoglobulin E; na: not assessable; PC: primary care; ppb: parts per billion; Ul: international unit. Statistical tests:  $\chi^2$  test for categorical variables, and paired Mann-Whitney U test for quantitative variables, and nonparametric paired Mann-Whitney U test.

## Use of resources

The addition of omalizumab led to significant reductions in the number of patients with prescriptions for high-dose inhaled corticosteroids (HDIC), anticholinergics, theophylline, and oral corticosteroids (OC). There was also a significant reduction in the mean dose of HDIC (1,006.4 vs 752.1 µg/d;  $P = 0.004$ ), long-acting  $\beta_2$  adrenergic receptor agonists (LABA; 96.1 vs 58.7 µg/d;  $P < 0.000$ ), antileukotrienes (7.7 vs 6.9 mg/d;  $P = 0.008$ ), anticholinergics (72.4 vs 6.4 µg/d;  $P < 0.000$ ), theophylline (70.1 vs 43.6 mg/d;  $P < 0.000$ ), and OC (1.7 vs 0.8 mg/d;  $P = 0.001$ ). During the first year of treatment, the mean dose of omalizumab per patient was  $419.8 \pm 259.86$  mg/mo.

Treatment with omalizumab led to statistically significant decreases in the number of hospital admissions (0.49 [95% CI: 0.36-0.62] vs 0.14 [95% CI: 0.06-0.22];  $P < 0.001$ ), the number of unscheduled medical visits, and emergency visits to both primary care and hospitals. The mean time of hospital stay decreased from 3.28 days [95% CI: 2.29-4.27] to 1.05 days [95% CI: 0.35-1.75] ( $P < 0.001$ ). This decrease in the use of resources remained practically constant during the following four years, except for the number of emergency visits between the first and second year (Table 1).

## Quality of life

After the first year of treatment with omalizumab, there was a clinically and statistically significant increase in quality of life on the four domains of the MiniAQLQ questionnaire and its overall score (3.26 points [95% CI: 2.88-3.63] vs 4.92 points [95% CI: 4.42-5.43];  $P < 0.001$ ). Statistically significant improvements were also observed on the four dimensions of the EQ-5D questionnaire and its visual analogue scale (4796 points [95% CI: 43-52] vs 70.33 points [95% CI: 64-75];  $P < 0.001$ ). During the first year of treatment with omalizumab, there was also a significant increase in QALYs from 0.61 (95% CI: 0.54-0.68) to 0.81 [95% CI: 0.74-0.88] ( $P < 0.001$ ) (Table 2).

## Costs

A statistically significant decrease was observed in the mean annual cost of resources used between the pre- and post-omalizumab periods (€ 1,768.08 [95% CI: 1,410.00-2,256.12] vs € 822.31 [95% CI: 609.44-1,240.50];  $P = 0.001$ ). There was a decrease in the annual cost of exacerbations, visits to the emergency room, hospital admissions, and unscheduled medical visits.

In the post-omalizumab period, there was a significant decrease in the annual pharmacological costs derived from the use of HDIC, LABA, antileukotrienes, anticholinergics, theophylline, and OC. The mean cost of omalizumab per patient/y was € 11,472.14 (95% CI: 10,513.52-12,536.62). In the post-omalizumab period, there was also a decrease in the mean indirect cost per patient from € 714.95 (95% CI: 459.28-1,160.46) to € 398.42 (95% CI: 155.12-958.43) ( $P < 0.001$ ). In the four years following the first year of treatment with omalizumab, there were nonsignificant reductions in direct and indirect costs (Table 3).

## Analysis of the cost-effectiveness and cost-utility ratio

In terms of direct costs, the ICER per exacerbation avoided was € 1,858.84 (95% CI: 1,084.72-3,137.62) and the ICER per each 3-point increase in the ACT score was € 4,737.42 (95% CI: 3,590.60-6,208.86). The ICUR per QALY was € 53,755.34 (95% CI: 40,663.14-72,497.39). When including indirect costs, the ICER per exacerbation avoided was € 1,858.84 (95% CI: 1,084.72-3,137.62) and the ICER per each 3-point increase in the ACT score was € 4,737.42 (95% CI: 3,590.60-6,208.86). The ICUR per QALY was € 53,755.34 (95% CI: 40,663.14-72,497.39) (Table 4).

**Table 2.** Results of the EQ-5D Questionnaire and QALYS in the pre-omalizumab period and the first year post-omalizumab

Dimensions of the EQ-5D	Period Pre-omalizumab (n = 46) n (%)	Period Post-omalizumab (1st year) (n = 46) n (%)	P value
<b>Mobility</b>			
I have no problems in walking about	9 (19.57%)	25 (54.35%)	<b>0.001</b>
I have some problems in walking about	37 (80.43%)	21 (45.65%)	
I have to stay in bed	0	0	
<b>Self-care</b>			
I have no problems with self-care	25 (54.35%)	35 (76.09%)	0.048
I have some problems washing or dressing myself	20 (43.48%)	11 (23.91%)	
I am unable to wash or dress myself	1 (2.17%)	0	
<b>Usual activities</b>			
I have no problems doing my usual activities	10 (21.74%)	28 (60.87%)	<b>&lt; 0.001</b>
I have some problems doing my usual activities	34 (73.91%)	16 (34.78%)	
I am unable to do my usual activities	2 (4.35%)	2 (4.35%)	
<b>Pain/Discomfort</b>			
I have no pain or discomfort	14 (30.43%)	31 (67.39%)	<b>&lt; 0.001</b>
I have moderate pain or discomfort	32 (69.57%)	15 (32.61%)	
I have a lot of pain or discomfort	0	0	
<b>Anxiety/Depression</b>			
I am not anxious or depressed	16 (34.78%)	31 (67.39%)	<b>&lt; 0.001</b>
I am moderately anxious or depressed	25 (54.35%)	14 (30.43%)	
I am very anxious or depressed	5 (10.87%)	1 (2.17%)	
<b>Analog visual scale</b>			
Mean (95% CI)	47.96 (43.55-52.36)	70.33 (64.95-75.71)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>QALYs</b>			
Mean (95% CI)	0.61 (0.54-0.68)	0.81 (0.74-0.88)	<b>&lt; 0.001</b>

EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; QALYs: Quality-adjusted life years.

Statistical tests:  $\chi^2$  test for categorical variables and paired Mann-Whitney U test for quantitative variables.

**Table 3.** Annual direct and indirect costs per patient in the pre- and post-omalizumab periods

Annual costs	Post-omalizumab period					
	Pre-omalizumab period (n = 186) Mean (95% CI)	Year 1 (n = 186) Mean (95% CI) P value <sup>a</sup>	Year 2 (n = 114) Mean (95% CI) P value <sup>b</sup>	Year 3 (n = 73) Mean (95% CI) P value <sup>c</sup>	Year 4 (n = 55) Mean (95% CI) P value <sup>d</sup>	Year 5 (n = 30) Mean (95% CI) P value <sup>e</sup>
Direct costs €	3,631.54 (2,917.93-6,056.63)	13,375.48 (12,377.11-14,567.84) P < 0.001	12,670.35 (11,432.40-14,163.50) P = 0.39	12,629.50 (11,121.42-14,611.50) P = 0.70	12,136.97 (10,610.34-14,301.54) P = 0.87	11,226.21 (9,973.71-13,334.06) P = 0.99
Resources €	1,768.08 (1,410.00-2,256.12)	822.31 (609.44-1,240.50) P = 0.001	641.24 (452.05-1,108.46) P = 0.01	601.71 (389.80-1,085.46) P = 0.62	358.71 (269.18-681.87) P = 0.29	444.50 (250.80-1,196.98) P = 0.73
Exacerbations <sup>f</sup> €	22.88 (18.54-30.21)	5.98 (4.67-7.98) P < 0.001	4.24 (3.09-5.89) P = 0.12	3.81 (2.41-6.20) P = 0.47	3.03 (1.88-4.81) P = 0.88	3.62 (1.75-6.88) P = 0.86
Visits to hospital emergencies €	174.99 (141.75-211.52)	54.74 (37.15-78.21) P < 0.001	19.14 (7.97-35.09) P = 0.02	19.93 (4.98-39.85) P = 0.92	6.61 (0-16.53) P = 0.28	6.06 (0-18.18) P = 0.95
Emergency visits to PC €	199.22 (169.31-233.94)	67.83 (51.27-92.93) P < 0.001	34.86 (22.66-50.54) P = 0.02	21.77 (12.25-32.66) P = 0.51	21.67 (9.03-41.54) P = 0.53	23.18 (6.62-46.36) P = 0.79
Hospital admissions €	1,270.92 (943.82-1,726.12)	406.28 (210.43-793.53) P < 0.001	316.14 (135.97-771.65) P = 0.72	291.97 (90.25-764.44) P = 0.80	91.60 (0-352.30) P = 0.42	167.93 (0-503.78) P = 0.98
Non-scheduled medical visits to PC €	54.77 (44.68-67.95)	17.09 (12.56-22.24) P < 0.001	10.42 (6.72-14.45) P = 0.22	5.77 (2.62-9.97) P = 0.10	6.27 (2.09-11.14) P = 0.10	15.32 (6.38-25.53) P = 0.09
Unscheduled medical visits to the specialist €	45.30 (31.98-64.40)	16.43 (10.21-25.31) P < 0.001	18.84 (10.14-30.43) P = 0.62	9.05 (2.23-24.90) P = 0.05	7.51 (0-30.04) P = 0.64	13.77 (2.75-41.30) P = 0.25
Nursing (omalizumab) €	-	253.96 (243.91-265.81) -	237.61 (220.08-253.19) P = 0.09	249.40 (228.11-267.65) P = 0.38	222.03 (193.77-238.17) P = 0.09	214.62 (177.62-236.83) P = 0.71
Pharmacological	1,863.45 (1,285.42-4,218.46)	12,553.17 (11,628.66-13,692.66) P < 0.001	12,029.11 (10,870.28-13,457.73) P = 0.62	12,027.80 (10,575.95-13,977.73) P = 0.68	11,778.25 (10,255.49-13,926.26) P = 0.98	10,781.70 (9,583.98-12,865.50) P = 0.98
IC - mean dose €	77.97 (55.09-107.87)	107.38 (81.60-137.76) P = 0.015	110.68 (79.76-151.97) P = 0.76	121.60 (82.94-175.89) P = 0.54	118.55 (58.75-215.57) P = 0.87	121.95 (58.75-215.57) P = 0.76
High-dose IC €	713.97 (650.50-777.40)	546.27 (480.13-616.59) P < 0.001	513.67 (429.13-601.70) P = 0.57	487.82 (393.45-588.40) P = 0.81	434.20 (320.78-566.91) P = 0.39	404.51 (286.04-509.83) P = 0.94
LABA €	645.59 (79.96-3,422.83)	65.65 (47.05-94.53) P = 0.020	93.03 (64.21-140.01) P = 0.18	68.69 (40.90-104.47) P = 0.48	56.61 (29.51-93.44) P = 0.71	43.13 (10.63-86.88) P = 0.51
Antileukotrienes €	203.01 (183.69-222.71)	176.40 (158.07-194.51) P = 0.004	187.12 (163.36-209.72) P = 0.47	182.37 (153.06-208.43) P = 0.92	162.09 (127.51-198.84) P = 0.31	158.49 (103.02-206.04) P = 0.89
Anticholinergics €	212.30 (174.40-250.74)	179.80 (140.91-245.94) P = 0.002	179.08 (126.43-281.86) P = 0.70	130.40 (85.77-190.47) P = 0.69	159.72 (101.55-237.00) P = 0.55	143.84 (63.93-207.77) P = 0.80
Theophylline €	5.53 (3.89-7.76)	3.38 (2.05-5.77) P = 0.005	2.24 (1.01-4.48) P = 0.49	3.04 (1.14-6.50) P = 0.90	2.48 (0.68-6.04) P = 0.83	3.88 (1.07-9.88) P = 0.66
Oral corticosteroids €	5.08 (3.29-7.88)	2.20 (1.22-3.84) P = 0.001	0.90 (0.37-2.27) P = 0.44	0.53 (0-1.96) P = 0.15	1.15 (0-3.85) P = 0.77	0.23 (0-0.69) P = 0.93



**Table 3 (cont.).** Table 3. Annual direct and indirect costs per patient in the pre- and post-omalizumab periods

Annual costs	Pre-omalizumab period	Post-omalizumab period				
	(n = 186) Mean (95% CI)	Year 1 (n = 186) Mean (95% CI) P value <sup>a</sup>	Year 2 (n = 114) Mean (95% CI) P value <sup>b</sup>	Year 3 (n = 73) Mean (95% CI) P value <sup>c</sup>	Year 4 (n = 55) Mean (95% CI) P value <sup>d</sup>	Year 5 (n = 30) Mean (95% CI) P value <sup>e</sup>
Omalizumab €	-	11,472.14 (10,513.52- 12,536.62)	10,942.38 (9,827.76- 12,380.59) P = 0.57	11,033.33 (9,489.23- 12,886.26) P = 0.78	10,843.45 (9,315.67- 13,041.94) P = 0.93	9,905.67 (8,676.00- 11,818.49) P = 0.87
Indirect costs €	714.95 (459.28- 1,160.46)	398.42 (155.12-958.43) P < 0.001	364.79 (55.27-1,804.68) P = 0.56	446.83 (18.64-2,245.68) P = 0.54	0 P = na	0 P = na
Total cost €	4,343.24 (3,552.45- 6,719.77)	13,753.87 (12,705.36- 15,066.53) P < 0.001	13,035.14 (11,685.36- 14,840.08) P = 0.22	13,076.33 (18.64-2,245.68)	12,136.97 (10,628.78- 14,340.99) P = 0.85	11,226.21 (9,989.44- 13,348.05) P = 0.99

<sup>a</sup>Difference between year pre-omalizumab and year 1 post-omalizumab; <sup>b</sup>Difference between year 1 and year 2 post-omalizumab; <sup>c</sup>Difference between year 2 and year 3 post-omalizumab; <sup>d</sup>Difference between year 3 and year 4 post-omalizumab; <sup>e</sup>Difference between year 4 and year 5 post-omalizumab; <sup>f</sup>Without visit or hospitalisation.

CI: confidence interval; IC: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting  $\beta$ 2 adrenergic receptor agonists; na: non-assessable; PC: Primary care.

Statistical tests: nonparametric Mann-Whitney U test.

## Discussion

The efficacy and favourable safety profile of omalizumab as an add-on therapy to HDIC and LABA in patients with severe uncontrolled asthma has been widely documented in the literature<sup>16-19</sup>. The present study showed that after 12 months of treatment with omalizumab there was a mean increase of 6.6 points in the ACT score (51.8% of patients) and a mean reduction of 5.2 exacerbations per year (69.7% of patients) compared to the pre-omalizumab data. These results are similar to those obtained in clinical trials and observational studies showing that treatment with omalizumab is associated with a relative reduction in the number of exacerbations from 25% to 75%<sup>13,16-18,20</sup> and an increase in the ACT score in 41.9% to 60% of patients<sup>13,18,21</sup>. The favourable results on improvements in quality of life are also similar to the results of previous studies<sup>18,22</sup>. Specifically, we observed improvements in the MiniAQLQ scores (a 1.66-point increase in 50.9% of the patients) and on the four dimensions of the EQ-5D, as well as a significant increase of 0.20 QALYs (32.8% of patients) during the first year of treatment.

Most of the studies that have assessed the pharmacoeconomic impact of omalizumab and its impact on the use of resources have either been conducted using small samples of patients<sup>10,11,23</sup> or have based their results on efficacy data obtained in clinical trials<sup>24,25</sup>. In contrast, this multicentre pharmacoeconomic assessment study is the first to be conducted under clinical practice conditions in Spain that has included a large number of patients. The most relevant results include an ICER of € 1,789.28 for avoided exacerbation and € 4,569.38 for a 3-point increase in ACT scores.

Previous studies in this field have reported ICERs of between € 462 and € 1,131 for exacerbation avoided and € 4,124.79 for a 3-point increase in ACT scores<sup>10,11</sup>. Several studies have reported costs of between € 23,880 and € 56,091 for each QALY gained<sup>10,24,26</sup>. The latter value is similar to that obtained in this study (€ 50,239.98).

It has been suggested that 22% of the costs associated with severe uncontrolled asthma can be attributed to indirect costs<sup>27</sup>. In this sense, the results of the present study also show a decrease in indirect costs (€ 316.53) and in direct costs derived from exacerbations, visits, and hospital admissions (€ 945). This study is the first to analyse the pharmacoeconomic impact of omalizumab in the medium term. After the first year of treatment, clinical evolution, resource use, and costs remained practically constant over the next four years. This result could be interpreted as being due to the sustained clinical effectiveness of omalizumab and its medium-term efficiency.

Two of the limitations of the present study are the lack of clinical records beyond the first year of treatment with omalizumab and the small number of patients ( $n = 46$ ) on which the cost-utility analysis was based because of the lack of retrospective data on quality of life. Levy *et al.*<sup>10</sup> have previously described an ICUR of € 26,864.89 per QALY in relation to direct costs alone. However, we calculated the cost per QALY gained with omalizumab while taking into account the indirect costs. These costs were calculated based on the human capital method, which assumes that the wages reflect worker productivity<sup>4</sup>. The wage costs were extracted from the most recent data published by the Spanish Institute of Statistics. It should be noted that

**Table 4.** Incremental cost-effectiveness and incremental cost-utility ratio including direct and total costs

	ICER (95% CI)	N
Cost per prevented exacerbation <sup>a</sup>		
Direct	1,858.84 (1,084.72-3,137.62)	186
Total (direct + indirect)	1,789.28 (1,019.13-3,038.12)	
Cost per 3-point increase ACT		
Direct	4,737.42 (3,590.60-6,208.86)	105
Total (direct + indirect)	4,569.38 (3,442.86-6,075.05)	
	ICUR (95% CI)	
Cost per QALY		
Direct	53,755.34 (40,663.14-72,497.39)	46
Total (direct + indirect)	50,239.98 (37,209.88-68,923.84)	

<sup>a</sup>Exacerbation with or without emergency visit or hospitalization.

ACT: Asthma control test; CI: confidence interval; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; ICUR: incremental cost-utility ratio.



the external validity of the study may not be applicable to the health systems of other countries with different organizational characteristics.

In summary, the results obtained in this study suggest that, in addition to sustained clinical improvements and increases in the number of QALYs, patients treated with omalizumab require less healthcare, consume fewer health resources, and entail lowered costs because of decreased absenteeism. These results are of clinical relevance and should be taken into account in daily practice when choosing an effective and cost-efficient treatment for patients with severe asthma.

## Funding

This study was funded by Novartis Pharmaceutical S. A.

## Acknowledgments

The authors would like to thank the GOC Networking team for their support and collaboration in the development of this study.

## Conflicts of interests

Eva Martínez-Moragón declares grants from Novartis during the study. Inmaculada Lluch Tortajada declares personal fees from GSK, ALK, Astra, Menarini, and Boehringer, as well as personal and other fees from Novartis unrelated to this study. Patricia García Sidro declares personal fees for scientific meetings, scientific advice, participation in clinical studies, or writing for publications for (in alphabetical order) Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, and Takeda.

## Contribution to the scientific literature

This study confirms the effectiveness of omalizumab as an add-on therapy in severe asthma.

The reduction in costs due to the additional use of omalizumab could help in the select of treatments for severe asthma.

## Appendix 1

Pharmacoeconomic Impact of the Use of Omalizumab study working group:  
 Frederik Tatay. Servicio de Neumología, Hospital de Vinaroz, Castellón. Spain.  
 Pablo Catalán. Servicio de Neumología, Hospital de Requena, Valencia. Spain.  
 Patricia García-Sidro. Servicio de Neumología, Hospital de la Plana, Castellón. Spain.  
 Concha Pellicer. Servicio de Neumología, Hospital de Gandía, Valencia. Spain.  
 María José Bueso. Servicio de Neumología, Hospital General de Castellón, Castellón. Spain.  
 Amparo Lloris. Servicio de Neumología, Hospital de Sagunto, Valencia. Spain.  
 Laura Romero. Servicio de Neumología, Hospital General de Castellón, Castellón. Spain.  
 Cristina Miralles. Servicio de Neumología, Hospital de Gandía, Valencia. Spain.  
 Paola Ordóñez. Servicio de Neumología, Hospital de Gandía, Valencia. Spain.  
 José Vicente Giménez Soler. Servicio de Neumología, Hospital de la Plana, Castellón. Spain.  
 Pedro Landete. Servicio de Neumología, Hospital Sant Joan, Alicante. Spain.  
 Javier Berraondo. Servicio de Neumología, Hospital General, Valencia. Spain.

## Bibliography

- Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):235-46.
- Global Initiative of Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Wisconsin; 2018 [accessed 24/7/2018]. Available at: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Guía Española para el Manejo del Asma [GEMA 4.2] [Internet]. Madrid: Ed. Luzan. [accessed 17/5/2018]. Available at: <http://www.gemasma.com>
- López-Viña A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, et al. Multidisciplinary Consensus on the Nonadherence to Clinical Management of Inhaled Therapy in Spanish asthma patients. *Clin Ther*. 2017;39(8):1730-45.
- Lin CH, Cheng SL. A review of omalizumab for the management of severe asthma. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2369-78.
- Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1(1):CD003559.
- Corren J, Kavati A, Ortiz B, Vegesna A, Colby JA, Ruiz K, et al. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe allergic asthmatics treated with omalizumab: a systematic literature review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(1):65-80.
- Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8191.
- Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(52):1-342.
- Levy AN, García A Ruiz AJ, García-Agüa Soler N, Sanjuán MV. Cost-effectiveness of omalizumab in severe persistent asthma in Spain: a real-life perspective. *J Asthma*. 2015;52(2):205-10.
- Vennera MC, Valero A, Uría E, Forné C, Picado C. Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Asthma in Real Clinical Practice in Spain. *Clin Drug Investig*. 2016;36(7):567-78.
- Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):719-23 e1.
- Vennera MC, Pérez de Llano L, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, González H, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry—some new approaches. *J Asthma*. 2012;49(4):416-22.
- Gisbert R. Economía y salud: economía, gestión económica y evaluación económica en el ámbito sanitario. Madrid: Elsevier; 2002.
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios eSalud [internet database]. Oblikue Consulting, S. L.; 2012 [accessed 10/9/2015]. Available at: <http://www.oblikue.com/bddcostes>
- Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573-82.
- Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma*. 2012;49(2):144-52.
- Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma*. 2013;50(5):529-36.
- Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010;104(10):1410-6.
- Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rudiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012;6(4):215-27.
- De Llano LP, Vennera MC, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma*. 2013;50(3):296-301.

22. Vieira T, de Oliveira JF, da Graca Castel-Branco M. Short and long-term quality of life and asthma control with omalizumab therapy in a real life setting in Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(1):3-10.
23. Padulles Zamora N, Comas Sugranes D, Mendez Cabaleiro N, Figueras Suriol A, Jodar Masanes R. Retrospective analysis of omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Farm Hosp*. 2013;37(5):399-405.
24. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandstrom T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1765-76.
25. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy*. 2010;65(9):1141-8.
26. Dal Negro RW, Tognella S, Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J Asthma*. 2012;49(8):843-8.
27. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, *et al*. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. 2013;13:15.



ORIGINALS

English

## Devising of a risk map on the management of high risk alert medication in a high level university hospital

### Elaboracion de un mapa de riesgos sobre el manejo de medicamentos de alto riesgo en un hospital universitario de elevada complejidad

Marisol Samartín-Ucha<sup>1</sup>, José Castro-Domínguez<sup>1</sup>, Hadriana Fernández-Vega<sup>1</sup>, Guadalupe Piñeiro-Corrales<sup>1</sup>, Coordinating Group on Safety in High-Alert-Medication in Xerencia de Xestión Integrada de Vigo, Vigo. Spain. (Appendix 1)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, University Hospital of Vigo. Servizo Galego de Saude, Vigo. Spain. <sup>2</sup>Grupo Coordinador sobre Seguridad en Medicamentos de Alto Riesgo de la Xerencia de Xestión Integrada de Vigo, Vigo. Spain.

#### Author of correspondence

Marisol Samartín Ucha  
Hospital of Vigo  
(Álvaro Cunqueiro  
Hospital), Pontevedra  
C/ Clara Campoamor s/n 36200, Vigo,  
Spain.

Email:  
marisol.samartin.ucha@sergas.es

Received 21 November 2018;

Accepted 10 March 2019.

DOI: 10.7399/fh.11175

#### How to cite this paper

Samartín-Ucha M, Castro-Domínguez J, Fernández-Vega H, Piñeiro-Corrales G; Coordinating Group on Safety in High-Alert-Medication in Xerencia de Xestión Integrada de Vigo, Vigo. Spain. Devising of a risk map on the management of high alert medication in a third level university hospital. Farm Hosp. 2019;43(3):110-5.

#### Abstract

**Objective:** To classify hospital units into three risk levels in order to define and prioritise improvement and training measures in each of them.

**Method:** The risk map was developed in two phases: First phase involved the setting up of a multidisciplinary team, a bibliographic search, the identification of medications and of the criteria to design the map: (1) Location: number of high-alert medications; (2) Staff turnover: the units were classified in low turnover units = 1, medium turnover units = 2 and high turnover units = 3 according to data provided by the human resource department; (3) Frequency: quotient between the number of high alert medications in each unit and the total of medications used, and (4) Severity: voluntary survey of professionals. An accumulated risk of severity of each unit was calculated:  $\sum$  (severity of the drug x number of its units). The Neperian logarithm was applied to this value to reduce the variability of the values. Thus a risk probability index was established = staff turnover x frequency x Neperian logarithm of severity. In a

#### Resumen

**Objetivo:** Estratificar las unidades del hospital en tres niveles y elaborar un mapa de riesgos para priorizar las mejoras y la formación sobre el manejo de medicamentos de alto riesgo.

**Método:** La elaboración del mapa se realizó en dos fases: Primera fase, implicó la creación de un equipo multidisciplinar, búsqueda bibliográfica, identificación de medicamentos y de criterios para elaborar el mapa: (1) Localización: número de medicamentos de alto riesgo; (2) Rotación del personal: se clasificaron las unidades en rotación baja = 1, media = 2 y alta = 3, según datos de recursos humanos; (3) Frecuencia: cociente entre el número de medicamentos de alto riesgo en cada unidad y el total de medicamentos utilizados, y (4) Gravedad: encuesta voluntaria a profesionales. Se calculó un riesgo acumulado de gravedad de cada unidad:  $\sum$  (gravedad del medicamento x número de unidades del medicamento). Sobre este valor se aplicó el logaritmo neperiano para reducir la variabilidad de los valores. Con ello se estableció el índice de probabilidad de riesgo = rotación del personal x frecuencia x logaritmo neperiano del riesgo acumulado de gravedad. En una segunda fase, a partir

#### KEYWORDS

Drug Safety; High-alert medications; Medication Alert System; Medication Hospital System; Assesment Risk; Medication Errors.

#### PALABRAS CLAVE

Seguridad de los medicamentos; Medicamentos de alto riesgo; Sistema de alerta de medicamentos; Sistema hospitalario de medicación; Evaluación de riesgos; Errores de Medicación.



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.

second phase, the units were classified into three groups and the risk map of high-alert medication was elaborated in the hospital. In it, the units that had a risk probability index higher than 2.9 were classified as high risk units, those that had between 1-2.9 as intermediate risk units and those that had less than 1 as low risk units. According to the risk probability index, improvement measures were defined and priorities were set for each of them.

**Results:** A total 447 high-risk medications corresponding to 227 active ingredients were identified during the study period. The units showing a higher risk were: Intensive Care Medicine (10.51), Reanimation (4.01), and Palliative Care (3.90). Improvement actions (informative poster, visual identification, alerts, training and double checks) were defined and prioritised in accordance with the risk probability index.

**Conclusions:** Knowing the degree of risk of hospitalization units in the management of high-alert medications allows for the implementation of improvement plans in relation to the degree of vulnerability detected.

## Introduction

Patients' safety in healthcare systems is a priority area and hence is reflected in the National Health System's 2015-2020 Patient Safety Strategy. Its objectives are focused on improving safety practices, risk management in healthcare, training and the involvement of patients-citizens<sup>1</sup>.

The frequency of adverse events in hospitalised patients in the European Union (EU) is 8-12%, i.e., 1 death/100,000 inhabitants/year, which represents about 5,000 deaths/year<sup>2</sup>.

In Spain, a number of studies have analyzed the inadequacy of the system in several healthcare areas. More precisely, ENEAS: a study of the adverse events related to hospitalisation, using a cohort of 5,624 inpatients from 24 Spanish hospitals, estimated that the incidence of patients with adverse healthcare-related events was 9.3% in one day. Of these events, 37.4% was related to medication<sup>3</sup>. Another study revealed that 53% of EU citizens reckoned that they could be potentially harmed when receiving hospital care. In Spain, 11.5% of respondents to the 2010 Health Barometer reported having suffered from medical error during hospital stay<sup>4</sup>.

All these events have an important socio-economic impact when one takes into account that they could be avoided 50-70% of the time and that they generate an additional annual budget expenditure of 5%. In the particular case of medication provided to inpatients, a 2011 study estimated that the cost of avoidable events to the National Health System (NHS) would be around € 1,779 million<sup>5</sup>.

This was the turning point on this subject. Many organisations like the Agency for Healthcare Research and Quality, the National Quality Forum, the Joint Commission and the World Health Organisation are working towards improving patients' safety. Their strategic lines establish working guidelines for implementing "safe practice standards". All of them lay particular emphasis on high-alert medications since they have a greater possibility of association with serious or fatal events. These organisations highlight that health institutions should identify such medications and establish procedures for their safe use in healthcare procedures<sup>1</sup>.

The Institute for Safe Medication Practices (ISMP) has issued a classification of high-alert medications as well as the risk factors associated with their administration such as staff turnover, temporary jobs, training, identification, etc., and has in addition elaborated a guide to improve clinical practice when handling such medications<sup>6</sup>.

Ever since the 1950s and in a number of non-health related areas, the development and management of risk maps have been used as informative tools, which by means of descriptive information and appropriate indicators, facilitate the identification of certain activities or procedures subject to risk, and furthermore quantifies the probability of occurrence of such events and measures any associated potential harm<sup>7,8</sup>.

Therefore, the objectives of this study are:

- To establish a risk map based on the use of high-alert medications in clinical units of a University Hospital.
- To classify hospital units into three risk levels in order to define and prioritise improvement and training measures in each of them.

de la ponderación de resultados, se clasificaron las unidades en tres grupos y se construyó el mapa de riesgo de medicamentos de alto riesgo en el hospital. En este se representaron las unidades que tuvieron un índice de probabilidad de riesgo mayor de 2,9 como unidades de alto riesgo, las que lo tuvieron entre 1-2,9 como unidades de riesgo intermedio y las que lo tuvieron menor a 1 como unidades de riesgo bajo. Y según el índice de probabilidad de riesgo en la unidad, se definieron y priorizaron las medidas de mejora para cada una de ellas.

**Resultados:** Se identificaron 447 medicamentos de alto riesgo en el hospital, correspondientes a 227 principios activos. Las unidades de mayor riesgo fueron: Medicina Intensiva (10,51), Reanimación (4,01) y Paliativos (3,90). Se definieron las acciones de mejora por índice de probabilidad de riesgo: póster informativo, identificación visual, alertas, formación y doble chequeo.

**Conclusiones:** Conocer el grado de riesgo de las unidades de hospitalización en el manejo de medicamentos de alto riesgo permite aplicar planes de mejora dirigidos en función de la mayor o menor vulnerabilidad detectada.

## Methods

An observational and descriptive six month study was carried out in a high level University Hospital (with 1,200 beds and in area of 600,000 inhabitants). The scope of the study included adult clinical units at the hospital. It was developed in two phases:

### 1st Phase: "Design and development of a risk map relating to usage of high-alert medications"

A multidisciplinary group was first created (six pharmacists, two professionals from the quality assurance department and three consultants from the clinical-healthcare field: two doctors, one nurse). In a first stage, structured surveys were carried out to assess the opinion and knowledge of other professionals on high-alert medications.

A bibliography search was then conducted through PubMed on the handling of high-alert medications and the elaboration of risk maps. This information was used to identify the structure of the map<sup>9</sup> and the severity levels of the high-alert medications. The high-alert medications from the Pharmacotherapy Guide were then identified using the ISMP<sup>6,10</sup> classification as reference.

This information was used to define the criteria and factors that could bear a higher incidence when handling high-alert medications:

- Location: The number of high-alert medications handled (by location) in nursing units with adult inpatients (not performed by service since there were several services in one nursing unit).
- Staff turnover (ST): The high percentage of staff rotation in units requiring specialisation was considered to have a higher potential risk<sup>6</sup>. Data provided by the Human Resources Department was used to assess and classify units into three major groups: low rotation=1 point (average ratio-1 standard deviation), intermediate rotation=2 points (average ratio±1 standard deviation), and high rotation=3 points (average ratio medium+1 standard deviation).
- Frequency of event (FE): The occurrence of an event was considered to be related to the amount of high-alert medications handled in each unit. The rate of use of high-alert medications was defined as the *coefficient obtained upon dividing the number of high-alert medication units used in each clinical unit by the total number of medications used in that same unit*. Units with below average ratio -1 standard deviation were considered as low-risk (1 point), those with an average ratio+/-1 standard deviation were considered as medium risk (2 points), and units with an above average ratio+1 standard deviation were classified as high risk (3 points).
- Severity differences between high-alert medications: the lack of information on severity differences between high-alert medications events led us to survey medical and nursing staff, in order to weight in the severity of a possible high-alert medications adverse event, according to their perceptions in daily professional practice. It was voluntary, anonymous and targeted at professionals from different areas (medical, surgical and critical care units), in order to ensure that the final results were representative.

**Table 1.** Severity score of the different high-alert medications as per the score obtained in the perception survey of health professionals

	NURSING				DOCTORS				TOTAL			
	LEVEL 1	LEVEL 2	LEVEL 3	SEVERITY	LEVEL 1	LEVEL 2	LEVEL 3	SEVERITY	LEVEL 1	LEVEL 2	LEVEL 3	SEVERITY
Radiocontrast agents, IV	3	12	11	2.3	2	4	4	2.2	5	16	15	2.3
Inotropic medications, IV (e.g., digoxin, milrinone)	1	10	15	2.5	4	5	1	1.7	5	15	16	2.3
Adrenergic agonists, IV (e.g., epinephrine, phenylephrine, norepinephrine)		2	24	2.9	1	5	4	2.3	1	7	28	2.8
Anesthetic agents, general, inhaled and IV (e.g., propofol, ketamine)		5	21	2.8	2	2	6	2.4	2	7	27	2.7
Adrenergic antagonists, IV (e.g., propranolol, metoprolol, labetalol)	1	11	14	2.5	5	3	2	1.7	6	14	16	2.3
Antiplatelets agents IV (abciximab, tirofiban)	3	10	11	2.2	5	4	1	1.6	8	14	12	2.1
Antiarrhythmics, IV (e.g., lidocaine, amiodarone)	1	12	13	2.5	1	6	3	2.2	2	18	16	2.4
Anticoagulants (e.g., warfarin), factor Xa inhibitors (e.g., fondaparinux, apixaban, rivaroxaban)	4	14	8	2.2	4	4	2	1.8	8	18	10	2.1
Hypoglycemics, oral (acarbose, glimepirida, metformina...)	10	15	2	1.8	5	3	2	1.7	15	18	4	1.7
Neuromuscular blocking agents (e.g., succinylcholine, rocuronium)	1	13	11	2.3		4	6	2.6	1	17	17	2.5
Chemotherapeutic agents, parenteral and oral		11	15	2.6	1	2	6	2.3	1	13	21	2.6
Low molecular weight heparin, IV unfractionated heparin	2	20	7	2.4	4	5	1	1.7	6	25	8	2.1
Insulin, subcutaneous and IV (Actrapid®, Lantus®, Novorapid®...)	6	14	6	2.0	4	3	3	1.9	10	17	9	2.0
Moderate sedation agents, IV (e.g., dexmedetomidine, midazolam)	2	12	12	2.4	1	3	6	2.5	3	15	18	2.4
Liposomal forms of drugs (e.g., liposomal amphotericin B) Conventional counterparts (e.g., amphotericin B desoxycholate)	2	13	8	2.0	2	5	2	1.8	4	18	10	2.2
Epidural or intrathecal medications	1	7	16	2.4	1	5	3	2.0	2	12	19	2.5
Parenteral nutrition preparations	8	17	1	1.7	6	4		1.4	14	21	1	1.6
Narcotics/Opioids		11	15	2.6	4	5	1	1.7	4	16	16	2.3
Cardioplegic solutions	1	9	11	2.0	1	5	3	2.0	2	14	14	2.4
Dextrose, hypertonic, 20% or greater, sterile water for injection, inhalation, and irrigation (excluding pour bottles) in containers of 100 mL or more, sodium chloride for injection, hypertonic, greater than 0.9% concentration	8	15	4	1.9	8	1		1.0	16	16	4	1.7
Dialysis solutions, peritoneal and hemodialysis	3	13	7	1.9	2	6	1	1.7	5	19	8	2.1
Thrombolytics (e.g., alteplase, reteplase, tenecteplase)	2	12	11	2.3		2	8	2.8	2	14	19	2.5
Potassium chloride for injection concentrate		3	23	2.9	1	2	7	2.6	1	5	30	2.8
Epoprostenol (Flolan®), IV	2	10	6	1.5	1	7		1.5	3	17	6	2.1
Methotrexate, oral, non oncologic use	8	14	2	1.6	6	4		1.4	14	18	2	1.6
Nitroprusside sodium for injection	1	11	12	2.3	2	8		1.8	3	19	12	2.3
Oxytocin, IV	3	18	4	2.0	2	7		1.6	5	25	4	2.0
Promethazine, IV	3	15	4	1.7	2	6		1.4	5	21	4	2.0
Magnesium sulfate injection	5	16	2	1.7	7	2		1.1	12	18	2	1.7

IV: intravenous.



Ten doctors and 26 nurses from the medical, surgical and critical care services that participated in the survey. Each high-alert medication was weighted 1-3 according to an average severity score (1=significant; 2=serious; 3=life-threatening). To obtain the final severity score, the average value was calculated taking into account the number of professionals who responded in each column and the severity they indicated. For example, a score of 20 corresponding to the Intravenous Contrast Agents =  $[(3 \times 1) + (12 \times 2) + (11 \times 3)] / 3$  (Table 1).

A cumulative risk (CR) of severity for each unit was calculated using the formula:  $\sum (\text{Severity of medication} \times \text{no. of medication units})$ . The natural (Napierian) logarithm was applied to this score to reduce variability of values.

This was used to establish the risk probability index (RPI) = Staff Rotation (SR)  $\times$  FE  $\times$  LnCR.

For the descriptive analysis of the results the mean deviation standard was calculated in the case of the quantitative variables data, as well as the absolute and relative frequency in the case of the categorical variables.

## 2<sup>nd</sup> Phase: "Classification of hospitalisation units by risk"

The above parameters were used to classify units into three groups by assigning a colour code: high risk-red; medium risk-yellow; low risk-green.

Targeted risk prevention and training actions and strategies were then established in line with the risk map obtained<sup>6,10</sup>.

## Results

A total of 447 high-risk medications corresponding to 227 active ingredients were identified during the study period. The number of high-alert medications dosages dispensed was 195,287. Risk factors were assessed in 25 nursing units from 30 services.

The units that reported a greater use of high-alert medications as compared to the total number of medications used in the study period were Haematology (34.10%), Intensive Care Medicine (30.02%), Oncology (20.12%) and Reanimation (19.03%).

The severity survey results of the potential adverse events are shown in Table 1. Doctors indicated that thrombolytics/fibrinolytics, neuromuscular blocking agents and intravenous potassium can produce a higher severity event, while the nurses considered intravenous adrenergic agents, intravenous potassium and general anaesthetics as medications that can produce such an event. When asked what they believed could cause a high-alert medication event, 40.3% of the respondents mentioned dosage errors, 25.7% indicated lack of training or competence of staff high-alert medications, 18.2% thought that it could be caused by an incorrect administration route, while 15.8% felt that the type of population could determine the occurrence of a high-alert medication event.

The final map (after taking into account the factors described above) is shown in Table 2. Actions for improvement were agreed upon in accordance with the RPI risk number obtained, and they are described in Table 3. Low

**Table 2.** Event-probability risk map on the use of high-alert medications by hospitalization unit

Services	Staff rotation	Rate HAM/Med.	Ln cumulative risk	RPI
SSU/DT	2	0.09	9.34	1.63
ORT major/PS	3	0.11	10.33	3.38
ONC	1	0.20	9.95	1.99
ICC/ICS	3	0.11	8.21	2.80
NEF/DT	1	0.07	8.82	0.58
HAEM	1	0.34	10.30	3.54
CAR	3	0.11	9.37	3.04
URO/GDTS	2	0.06	9.06	1.05
PUL	1	0.08	9.35	0.72
IM	2	0.09	10.12	1.83
AVS/TS	2	0.10	9.48	1.92
GDTS	2	0.07	9.24	1.31
NRL/ICU	1	0.11	8.53	0.90
GYN	1	0.06	7.61	0.46
PSY	1	0.02	7.89	0.17
NRL/ENT	1	0.07	8.67	0.62
OBS	2	0.14	9.79	2.80
NRS	2	0.08	8.73	1.32
GER/RHEUM/REH/END/RDT	3	0.06	9.61	1.59
ORT minor	3	0.06	7.22	1.23
IMa	3	0.10	9.88	2.90
IMb	3	0.10	9.79	2.84
PCU/IM	3	0.14	9.60	3.90
ICM	3	0.30	11.64	10.51
ANR	2	0.19	10.81	4.01

ANR: anaesthesia and reanimation; AVS: angiology and vascular surgery; CAR: cardiology; DT: digestive tract; END: endocrinology; ENT: otorhinolaryngology; GDTS: general and digestive tract surgery; GER: geriatrics; GYN: gynaecology; HAM: high alert medication; HAEM: haematology; LN: neperian logarithm; ICC: intermediate care cardiology; ICM: intensive care medicine; ICS: intermediate cardiac risk surgery; ICU: stroke unit; IMa, IMb: internal medicine; Med: medication; NEF: nephrology; NRL: neurology; NRS: neurosurgery; OBS: obstetrics; ONC: oncology; ORT major: orthopedic major surgery; ORT minor: orthopedic minor surgery; PCU: palliative care unit; PS: plastic surgery; PSY: psychiatry; PUL: pulmonology; RDT: radiation therapy; REH: rehabilitation; RHEUM: rheumatology; RPI: risk probability index; SSU: short stay unit; TS: thoracic surgery; URO: urology.

**Table 3.** Strategies for prevention of adverse events with high-alert medications by risk classification

	Low risk	Medium risk	High risk
Availability of an informative poster on high-alert medications in the unit	Yes	Yes	Yes
Organisation of stock in the unit so that high-alert medications can be visually identified from the rest of the medications	Yes	Yes	Yes
Alert messages in the medical prescription informing about practical issues related to high-alert medications	Yes	Yes	Yes
Training in the use of high-alert medications prior to starting work in a clinical unit for the first time	No	To be considered	Yes
Double checking prior to dispensing medication with a high severity score	No	No	Yes
Regular update training about dispensation and administration of high-alert medications	No	No	Yes

risk measures were applied to clinical units with RPI < 1, medium risk measures to units with RPI between 1-2.9 and high-risk measures to units with RPI > 2.9.

## Discussion

To the authors' knowledge, no similar study has been published to date and hence this work represents an innovative analysis model to address prevention strategies linked to high-alert medication errors in hospitals. Risk maps have exceptionally been used in the healthcare field and have always been focused on improving organisation<sup>11</sup>.

The creation of a risk map permits assessment and knowledge of the risks inherent to each clinical unit in order to develop a structured corporate safety plan for high-alert medications in hospitalised patients based on real needs. This study has provided us with an insight not only into healthcare service provision relating to high-alert medications in a large hospital but also information on which units we need to establish more prevention measures in. These measures nevertheless follow the standards laid down by international safety bodies<sup>6,7</sup>.

The criteria agreed upon to develop the map are not entirely novel. High staff turnover, temporary jobs, and the amount of high-alert medications have been recognised as key special action points for the prevention of errors<sup>1,6</sup>. Nevertheless, to ascertain the influence of event severity in terms of whether error is due to one or more high-alert medications<sup>12</sup> or due to lack of training<sup>13</sup>, has been difficult to establish, as there are no standardised classification methods in this regard. Engels *et al.* (2015) presented a study carried out in the University of Michigan Health System (based on the use of surveys to determine training level and perceptions of high-alert medications), in which they concluded that the perception of high-alert medications differed depending on professional profile, and that specific educational measures needed to be implemented in each of them<sup>13</sup>. This conclusion is also reached in the present study, and therefore improvement strategies suggest the development of a tailored and targeted training itinerary.

Highest risk units detected in the study are similar to those documented in the bibliography section.

Critical care units are the ones at highest risk due to the amount of high-alert medications they handle and also in line with the results of this study, due to high staff turnover. It is striking to note that plastic and orthopedic surgery, which initially could be considered as low-risk units, are in fact at the top of the classification. This can be justified because of the large amount of low molecular weight heparins administered and the high staff rotation levels present.

The effectiveness of strategies for the prevention of medication administration errors with high-alert medications has been the subject of scientific study for years now. Examples are the use of smart infusion pumps<sup>14</sup> or the reconciliation of medication in Emergency Departments<sup>15</sup>, and the implemen-

tation of administration protocols for high-alert medications in certain units. Additionally, Cuesta López *et al.* (2016) also analysed effectiveness in relation to vasoactive drugs in critical care units<sup>16</sup>. However, an analysis prior to overall handling of high-alert medications or the optimisation of measures to be implemented is hardly ever performed.

The main limitations of the study have been that we have not validated or calculated the sample size of the surveys on the potential severity of an error involving high-alert medications. Nevertheless, large prospective multi-centre studies in hospitals of similar characteristics could improve this aspect.

In conclusion, this study describes a method of analysis to know how high-risk medication is managed in a high level hospital. The risk map allows us to detect, from a multidisciplinary approach, which are the most critical hospitalisation units. This makes it possible to prioritise which of them need more control and training measures on High alert medications.

## Funding

No funding.

## Acknowledgements

To Pharmacy XXIV department for their effort, dedication and enthusiasm. Also to all the health professionals who actively participated in conducting the surveys in the University Hospital of Vigo.

To the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and VIFOR PHARMA for their evaluation and the prize for the present project in the 2nd Edition of the SEFH -VIFOR PHARMA.

## Conflict of interests

Second prize 2016 SEFH -VIFOR PHARMA on the quality of Pharmacy Services and Safety in the use of medications.

## Contribution to scientific literature

This work presents the first mapping of the medication of high risk. This map is performed in a High level Hospital taking into account the rotation of personnel, the use of high-risk drugs and severity of them perceived by professionals. This has helped establish a stratification by risk in different hospital units in order to prioritise and implement actions of prevention and training, aimed at the needs of medical practice. On the other hand, the methodology used can serve as reference for any hospital in any health system.

## Appendix 1

Coordinating Group on Safety in High-Alert-Medication in Xerencia de Xestión Integrada de Vigo, Vigo, Spain.

Noemí Martínez-López-de-Castro, Pharmacy Department, University Hospital of Vigo, Servizo Galego de Saude, Vigo, Spain.

Adolfo Paradelo-Carreiro, Pharmacy Department, University Hospital of Vigo. Servizo Galego de Saude, Vigo, Spain.

David Rodríguez-Lorenzo, Innovation and Quality Department. University Hospital of Vigo. Servizo Galego de Saude, Vigo, Spain.

Inmaculada Pardo-Lemos, Innovation and Quality Department. University Hospital of Vigo. Servizo Galego de Saude, Vigo, Spain.

## Bibliography

1. Comité Institucional de la Estrategia de Seguridad del Paciente. Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2015-2020 [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2016 [accessed 17/4/2019]. Available at: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%20Paciente%202015-2020.pdf>
2. European Commission. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Union 9.6.2009 (2009/C 151/01); 2011 [accessed 17/4/2019]. Available at: [http://ec.europa.eu/health/patient\\_safety/docs/council\\_2009\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_en.pdf)
3. Dirección General de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005 [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006 [accessed 17/4/2019]. Available at: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>
4. Instituto de Información Sanitaria. Barómetro Sanitario 2010 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010 [accessed 17/4/2019]. Available at: [https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BS\\_2010\\_Informe\\_Resultados.pdf](https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BS_2010_Informe_Resultados.pdf)
5. Antoñanzas F. Aproximación a los costes de la no seguridad en el sistema nacional de salud. Rev Esp Salud Pública. 2013;87:3-8. DOI: 10.4321/S1135-57272013000300008
6. ISMP's List of High-Alert Medications in Acute Care Settings. Institute For Safe Practices Medicine [web database]. Horsham, U.S.: Institute for Safe Medication Practices; 1994 [accessed 17/4/2019]. Available at: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>
7. Tomás S, Chánovas M, Roqueta F, Toranzo T. La seguridad del paciente en urgencias y emergencias: balance de cuatro años del Programa SEMES-Seguridad Paciente. Emergencias. 2012;24(3):225-33.
8. Santoyo J, Mata MP. Mapa de Riesgo de la Unidad de Cirugía y Trasplante del Hospital Regional Universitario de Málaga [internet]. Málaga: Hospital Regional Universitario de Málaga; 2013 [accessed 5/5/2016]. Available at: <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=03NCXCych-o%3D&tabid=594>
9. Pignard J, Cosserrat S, Traore O, Souweine B, Sautou V. Security of hospital infusion practices: From an a priori risk analysis to an improvement action plan. Ann Pharm Fr. 2016;74(2):154-64. DOI: 10.1016/j.pharma.2015.07.003
10. Otero MJ. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo [internet]. Madrid: ISMP España; 2007 [accessed 17/4/2019]. Available at: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20para%20mejorar%20la%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20riesgo.pdf>
11. Mojica E, Izarzugaza E, González M, Astobiza E, Benito J, Mintegi S. Elaboration of a risk map in a paediatric Emergency Department of a teaching hospital. Emerg Med J. 2016;33(10):684-9. DOI: 10.1136/emermed-2015-205336
12. Rashidee A, Hart J, Chen J. Data Trends: High-Alert Medications: Error Prevalence and Severity. Patient Safety and Quality Healthcare. 2009;26:35-41.
13. Engels M, Ciarkowski SL. Nursing, pharmacy and prescriber knowledge and perceptions of high alert medications in a large academic medical hospital. Hosp Pharm. 2015;50(4):287-95. DOI: 10.1310/hpj5004-287
14. Goulding C, Bedard M. Safety implications of the dose change alert function in smart infusion pumps on the administration of high-alert medications. Can J Crit Care Nurs. 2015;26(4):23-7.
15. Pérez-Moreno MA, Rodríguez-Camacho JM, Calderón-Hernanz B, Comas-Díaz B, Tarradas-Torras J. Clinical relevance of pharmacist intervention in an emergency department. Emerg Med J. 2017;34(8):495-501. DOI: 10.1136/emermed-2015-204726
16. Cuesta López I, Sánchez Cuervo M, Candela Toha Á, Benedí González J, Bermejo Vicedo T. Impact of the implementation of vasoactive drug protocols on safety and efficacy in the treatment of critically ill patients. J Clin Pharm Ther. 2016;41(6):703-10. DOI: 10.1111/jcpt.12459