

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editorial

- 1** **Terapias avanzadas**
María Jesús Lamas-Díaz, César Hernández-García

Originales

- 3** **Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España**
Elia María Fernández-Villalba, Isabel Gil-Gómez, Juan F. Peris-Martí, María García-Mina Freire, Eva Delgado-Silveira, Ana Juanes-Borrego
- 10** **Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal**
María Dolores Edo-Solsona, Isidro Vitoria-Miñana, José Luis Poveda-Andrés
- 16** **Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica**
Carla Bastida, Carlota Salazar-Santander, Dolors Soy, David Sánchez, Carmen Díez, Joan Ramón Badia

Artículos especiales

- 20** **Plataformas *online* y redes sociales para la creación de perfiles de investigación**
Clara López-Hermoso, María Victoria Gil-Navarro, Laila Abdel-Kader-Martín, Bernardo Santos-Ramos
- 26** **Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T**
María Estela Moreno-Martínez, Joan Vinent-Genestar, Carmen Muñoz-Sánchez, María Josep Carreras-Soler

Cartas al director

- 32** **La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral**
Beatriz Ramos-Martínez, José María Alonso-Herreros, Ana María Martín de Rosales-Cabrera

Otros

- 34** **Revisores de originales publicados en 2019**
- 36** **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2019**



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

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: CINHAI, Emerging Sources Citation Index, EMBASE Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICyT), Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), MEDLINE, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), Scopus.
- Colecciones de revistas: Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Cuadro estadísticas SJR

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21811&tip=sid&clean=0>

Normas de publicación de la revista: http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp



Farmacia
HOSPITALARIA

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



sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Dirección postal

Consejo editor
Revista Farmacia Hospitalaria
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
C/ Serrano n. 40 2º Dcha.
28001 Madrid (España)

Soporte editorial

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

Contacto principal

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

Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

SVP: 20-12-R-CM

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



Presidenta

Dña. Olga Delgado Sánchez

Vicepresidente

D. Jorge Nicolás Pico

Tesorero

D. José Antonio Marcos Rodríguez

Secretaria

Dña. Cecilia Martínez Fernández-Llamazares

Delegado Autonómico Andalucía

Dña. Begoña Tortajada Goitia

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

Dña. Rosa Fuster Ruiz de Apodaca

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. Belén Padrón Rodríguez

Delegado Autonómico Cantabria

D. David Gómez Gómez

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. José M. Salas Pérez



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

Fernando do Pazo Oubiña
Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca
España
fernando.dopazo@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@ismp.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/th/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

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

Resultados: Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentarán de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de p). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

Discusión: Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:

- Los hallazgos más relevantes.
- La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
- El significado y la aplicación práctica de los resultados.
- La opinión sobre el tema de los propios autores.
- Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
- Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
- Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, estas deben derivarse exclusivamente del estudio.

En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura.

Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

- Rentero L, Iniesta C, 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
- 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
 - Monografía en Internet:
Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)
 - Delgado O, Genua MI, Ibarra O, Morillo R, coordinadores. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [citado 6/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf
 - Página Web:
Autor/es. Título de la página [página Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)
Health & Human Services. NIH US National Library of Medicine [página Web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 10/10/1993 [20/10/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/>
 - Base de datos en Internet:
Institución/autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)
US National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [Base de datos en Internet]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 01/09/1999 [08/09/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>

Obligaciones del autor

Responsabilidades éticas

Todos los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas [disponible en [\[icmie.org/\]\(http://www.icmie.org/\) 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.</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 44. Número 1.
Enero-Febrero 2020

Editorial

- 1 **Terapias avanzadas**
María Jesús Lamas-Díaz, César Hernández-García

Originales

- 3 **Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España**
Elia María Fernández-Villalba, Isabel Gil-Gómez, Juan F. Peris-Martí, María García-Mina Freire, Eva Delgado-Silveira, Ana Juanes-Borrego
- 10 **Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal**
María Dolores Edo-Solsona, Isidro Vitoria-Miñana, José Luis Poveda-Andrés
- 16 **Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica**
Carla Bastida, Carlota Salazar-Santander, Dolors Soy, David Sánchez, Carmen Díez, Joan Ramón Badia

Artículos especiales

- 20 **Plataformas online y redes sociales para la creación de perfiles de investigación**
Clara López-Hermoso, María Victoria Gil-Navarro, Laila Abdel-Kader-Martín, Bernardo Santos-Ramos
- 26 **Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T**
María Estela Moreno-Martínez, Joan Vinent-Genestar, Carmen Muñoz-Sánchez, María Josep Carreras-Soler

Cartas al director

- 32 **La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral**
Beatriz Ramos-Martínez, José María Alonso-Herreros, Ana María Martín de Rosales-Cabrera

Otros

- 34 **Revisores de originales publicados en 2019**
- 36 **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2019**



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 44. Number 1.
January-February 2020

Editorial

- 1 **Advanced therapies**
María Jesús Lamas-Díaz, César Hernández-García

Originals

- 3 **Pharmaceutical services in nursing homes in Spain**
Elia María Fernández-Villalba, Isabel Gil-Gómez, Juan F. Peris-Martí, María García-Mina Freire, Eva Delgado-Silveira, Ana Juanes-Borrego
- 10 **Implementation and results of a risk-sharing scheme for enzyme replacement therapy in lysosomal storage diseases**
María Dolores Edo-Solsona, Isidro Vitoria-Miñana, José Luis Poveda-Andrés
- 16 **Sequential intrapleural administration of fibrinolytic drugs and dornase alfa for empyema management. Treatment protocol based on its physicochemical stability**
Carla Bastida, Carlota Salazar-Santander, Dolors Soy, David Sánchez, Carmen Díez, Joan Ramón Badia

Special articles

- 20 **Online platforms and social networks for the creation of research profiles**
Clara López-Hermoso, María Victoria Gil-Navarro, Laila Abdel-Kader-Martín, Bernardo Santos-Ramos
- 26 **Hospital pharmacist's roles and responsibilities with CAR-T medicines**
María Estela Moreno-Martínez, Joan Vinent-Genestar, Carmen Muñoz-Sánchez, María Josep Carreras-Soler

Letters to the editor

- 32 **The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations**
Beatriz Ramos-Martínez, José María Alonso-Herreros, Ana María Martín de Rosales-Cabrera

Others

- 34 **Peer reviewers published in 2019**
- 36 **Report on internal editorial process of the journal in 2019**



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Terapias avanzadas**Advanced therapies**María Jesús Lamas-Díaz¹, Hernández-García-García²¹Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España. ²Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España.**Autor para correspondencia**

María Jesús Lamas Díaz
Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios (AEMPS)
Calle Campezo 1, Edificio 8 E
28022 Madrid, España.

Correo electrónico:
sdaem@aemps.es

Recibido el 22 de noviembre de 2019;
aceptado el 29 de noviembre de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11373

Cómo citar este trabajo

Lamas-Díaz MJ, Hernández-García C. Terapias avanzadas. Farm Hosp. 2020;44(1):1-2.

Vivimos una época emocionante de la farmacología. En los últimos años hemos visto cómo estrategias terapéuticas nuevas en el abordaje de neoplasias o de enfermedades raras han cambiado el curso de la vida de estos enfermos. En concreto, la aparición de los medicamentos de terapias avanzadas (MTA) han supuesto, en casos como leucemias agudas refractarias o linfomas de célula grande difusa refractarios, una expectativa realista de curación. Igualmente, patologías anteriormente huérfanas y devastadoras, como la atrofia muscular espinal, disponen ahora de prometedoras terapias génicas. La investigación y desarrollo de los MTA tienen una saludable vitalidad. Algunos factores catalizadores de este movimiento surgen de un favorable y acertado marco regulatorio que ha permitido por una parte, con el Reglamento de Terapias Avanzadas, dotar a su desarrollo de un alto nivel de protección de la salud humana y, al mismo tiempo, asegurar que toda la Unión Europea (UE) se beneficiaba de un desarrollo común, armonizado y con garantías; y por otro, el programa Priority Medicines (PRIME), habilitado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha permitido un desarrollo guiado y rápido para aquellos MTA prometedores dirigidos a necesidades médicas no cubiertas.

El Reglamento (EC) n.º 1394/2007¹ somete a los MTA, por un lado, a los mismos principios que el resto de los medicamentos; a saber, autorización previa a la comercialización del medicamento, necesidad de demostrar calidad, seguridad y eficacia con un balance beneficio-riesgo positivo, y vigilancia postautorización. Por otro, para garantizar esos requerimientos y evaluación armonizados a lo largo de toda la UE, establece que estos medicamentos tienen que seguir el procedimiento de autorización centralizado que coordina la EMA y que concede, para toda la UE al mismo tiempo, la Comisión Europea. Además, este Reglamento crea el Comité de Terapias Avanzadas (CAT) con el fin de evaluar, certificar y clasificar estos MTA. Clasificar un tratamiento a base de células como un medicamento o no, se fundamenta en el grado de manipulación que sufra y de que la función que ejerce sea o no la que inicialmente tenía esta célula. El primer concepto, la manipulación sustancial, se ha ido dilucidando a luz del conocimiento científico. Sin embargo, decidir si una célula, que muchas veces es pluripotencial, ejerce o no la misma función esencial en el receptor que en el donante se vuelve en ocasiones bastante difícil. El procedimiento de certificación que aparece en la legislación es, realmente, un instrumento desarrollado como incentivo a las pequeñas y medianas empresas que están a menudo involucradas en las primeras fases de desarrollo de los MTA,

pero que carecen de los recursos para llevar a cabo ensayos clínicos. Esta certificación garantiza de alguna manera que el desarrollo preclínico y la calidad del producto están correctamente alineados con lo que se esperaría que fuera el desarrollo regulatorio de un producto. Esta medida tiene mucho sentido, porque este tipo de medicamentos inicia su desarrollo en grupos académicos o micro, pequeñas y medianas empresas con frecuencia. De hecho, el ámbito de aplicación del reglamento son los MTA preparados industrialmente o fabricados por un método que supone un proceso industrial. Sin embargo, la propia regulación excluye de este ámbito a los MTA que son preparados de forma no rutinaria de acuerdo con estándares de calidad específicos, usados dentro del mismo Estado miembro en un hospital, bajo la exclusiva responsabilidad profesional de un facultativo para hacer frente a una prescripción médica individual de un producto a medida para un paciente concreto. Esto es lo que se conoce como la cláusula de exención hospitalaria o cláusula de exclusión hospitalaria que da origen a la regulación nacional de los MTA de fabricación no industrial.

Los productos fabricados y administrados al amparo de la exención hospitalaria deben cumplir normas de calidad (la Comisión Europea publicó en 2017 las Directrices de Normas de Correcta Fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada²), serán autorizados por la autoridad competente de cada Estado miembro, en nuestro caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y los centros autorizados deben asegurar la trazabilidad nacional y los requerimientos de farmacovigilancia, así como estándares específicos de calidad, que serán equivalentes a los que se ofrecen a nivel de la UE para los MTA que siguen el procedimiento centralizado de autorización.



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 nuestro país, esto se ha regulado a través del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. El procedimiento para la solicitud de una autorización requiere la presentación de un dossier que acredite –con las especificidades propias de los MTA– los elementos preclínicos, clínicos y de calidad que permitan evaluar que el balance beneficio/riesgo es positivo. Esto supone, por tanto, que el equipo investigador dispone de datos obtenidos de ensayos clínicos que avalan un provisional balance beneficio/riesgo positivo, y que mientras se amplía el conocimiento del medicamento, se permite el acceso a pacientes que de otra manera no podrían tratarse.

La autorización, como se ha mencionado, se otorga a un hospital, en la figura de su gerente, pero el medicamento no tiene por qué ser fabricado en ese hospital, por cuanto se permite la fabricación por terceros. Ello quiere decir que el centro titular de la autorización de uso es aquel en el que se administra la terapia, pudiendo producirse la fabricación en este mismo centro o en un tercero, siempre y cuando éste haya cedido los datos de calidad del producto al hospital que presenta la solicitud de autorización. La autorización de uso tiene una validez inicial de tres años y puede ser renovada periódicamente, pero es posible incluir la condición de revisión anual. La salida natural de un MTA con autorización de uso es su autorización de comercialización por procedimiento centralizado, pues se entiende que, si puede probar con evidencia suficiente su calidad, eficacia y seguridad, debe favorecerse que todo paciente que lo necesite pueda acceder a él, sin quedar restringido al centro hospitalario de origen.

En España, la cláusula de exclusión hospitalaria es especialmente relevante, ya que existe un tejido investigador potente con una infraestructura de salas blancas adecuada gracias a la inversión y financiación pública de investigación clínica independiente con MTA que alentó a grupos de investigadores como los de la Red de Terapia Celular (TERCEL) del Instituto de Salud Carlos III. Esta infraestructura puede y debe proveer al sistema de ensayos clínicos, así como dar soporte a la producción de medicamentos de terapia avanzada con autorización de uso.

Otro factor determinante en la disponibilidad de MTA es la vía PRIME de la EMA. Este esquema voluntario se basa en una interacción mejorada y un diálogo temprano con los desarrolladores de medicamentos que pueden ofrecer una gran ventaja terapéutica sobre los tratamientos existentes, o beneficiar a los pacientes sin opciones de tratamiento. PRIME se apoya en el marco regulatorio existente y las herramientas ya disponibles, como el asesoramiento científico y la evaluación acelerada. Con el diálogo temprano con los desarrolladores de medicamentos, se pretende mejorar los diseños de ensayos clínicos y que los pacientes solo participen en ensayos diseñados para proporcionar los datos necesarios. Para ser aceptado en PRIME, un medicamento debe mostrar su potencial con base en datos clínicos tempranos. En este momento, hay 21 MTA en los 45 incluidos en PRIME, y cubren indicaciones hematológicas, tumores sólidos, hemofilia y enfermedades (ultra)raras. Sirva de ejemplo de la importancia de esta vía que en el año 2018 se autorizaron los primeros medicamentos que se habían adherido a PRIME, Yescarta® y Kimryah®, dos terapias avanzadas.

Por último, la aprobación del Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos CAR en 2018³, ha establecido un modelo organizativo y asistencial dirigido a conseguir la utilización óptima de estos medicamentos y garantizar el acceso equitativo, seguro y eficiente. Es preciso reconocer el importante papel que los especialistas en farmacia hospitalaria desempeñan en el sostenimiento de este modelo organizativo como actores protagonistas de una asistencia de calidad: formando parte de los equipos médicos, investigadores, y garantizando la selección del medicamento más adecuado, para el paciente indicado, en el momento oportuno, bajo los más altos estándares de calidad en todo su proceso⁴. En definitiva, sobre los cimientos de una regulación que da solidez y aliento al desarrollo industrial y no industrial de terapias avanzadas, con una vibrante actividad investigadora y un Plan de acceso en el Sistema Nacional de Salud, veremos medicamentos verdaderamente innovadores en el beneficio de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324 (10 de diciembre de 2007).
2. European Commission. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Bruselas: European Commission; 2017 [consultado 28/10/2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf
3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS): medicamentos CAR [consultado 28/10/2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf
4. Moreno-Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz-Sánchez C, Carreras-Soler MJ. Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CART. Farm Hosp. 2020;44(1):26-31.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Advanced therapies

Terapias avanzadas

María Jesús Lamas-Díaz¹, Hernández-García-García²¹Director of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS), Madrid. Spain. ²Head of the Department of Medicines for Human Use, Spanish Agency of Medicines and Medical Devices, Madrid. Spain.**Author of correspondence**

María Jesús Lamas Díaz
 Agencia Española de Medicamentos
 y Productos Sanitarios (AEMPS)
 Calle Campezo 1, Edificio 8 E
 28022 Madrid, Spain.

Email:
 sdaem@aemps.es

Received 22 November 2019;
 Accepted 29 November 2019.

DOI: 10.7399/fh.11373

How to cite this paper

Lamas-Díaz MJ, Hernández-García C. Advanced therapies. *Farm Hosp.* 2020;44(1):1-2.

We live in exciting times for pharmacology. In the last few years, the lives of many patients have been changed by the use of new therapeutic strategies for the management of cancer or rare diseases. Specifically, the emergence of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) has led to realistic expectations regarding the curative treatment of diseases such as acute refractory leukemia or diffuse refractory large cell lymphoma. Likewise, promising gene therapies are now available for the treatment of previously devastating orphan diseases, such as spinal muscular atrophy. Research and development on ATMPs is thriving. Some of the factors catalysing this situation have arisen from a favourable and successful regulatory framework. This framework includes the ATMP Regulation, which ensures their development while providing human health with a high level of protection. It also makes certain that the EU as a whole benefits from a common, harmonized, and safeguarded ATMP development policy. The framework also includes the Priority Medicines (PRIME) program launched by the European Medicines Agency (EMA) to enhance support for the guided rapid development of promising medicinal products, such as ATMPs, that target unmet medical needs.

On the one hand, Regulation (EC) No 1394/2007¹ subjects ATMPs to the same principles as other medicines; pre-marketing authorization, demonstrated quality, safety and efficacy with a positive risk-benefit ratio, and post-authorization pharmacovigilance. On the other hand, to guarantee these harmonized requirements and assessments throughout the EU, this regulation states that ATMPs have to undergo the centralized authorization procedure coordinated by the EMA and granted by the European Commission simultaneously for the entire EU. In addition, this regulation led to the creation of the Committee for Advanced Therapies (CAT) to assess, certify, and classify these ATMPs. Classifying a cell-based treatment as a medicinal product or otherwise is based on the degree of manipulation cells have undergone and whether or not they retain their original function. The first concept, substantial manipulation, has been elucidated in the light of scientific knowledge. However, it can be difficult to determine whether a cell, which is often pluripotent, will perform the same essential function in the recipient as in the donor. The certification procedure cited in the legislation is really an instrument developed as an incentive for small and medium enterprises that are often involved in the early stages of ATMP development, but that lack the resources to conduct clinical trials. This certification procedure is an attempt to ensure that preclinical development and product quality are correctly aligned with

what would be expected regarding the regulatory development of a product. This measure makes a lot of sense, because the development of this type of medicinal product often begins in academic groups or in micro-, small-, or medium-sized companies. In fact, the scope of the regulation includes industrially prepared ATMPs or ATMPs manufactured by a method involving an industrial process. However, the regulation itself excludes from its scope ATMPs that are prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and that are used within the same Member State in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient. This clause is what is known as the hospital exemption clause or hospital exclusion clause and is the source for the Spanish national regulation of non-routine produced ATMPs.

In 2017, the European Commission published the Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products². It states that products manufactured and administered under Hospital Exemption must meet quality standards, that they will be authorized by the competent authority of each Member State (i.e. the AEMPS in Spain), and that authorized centres must ensure national traceability and pharmacovigilance requirements as well as specific quality standards that are equivalent to those offered at the EU level for ATMPs that follow the centralized authorization procedure.

In Spain, these aspects were addressed by Royal Decree 477/2014 of June 13, which governs the authorization of ATMPs that have not been industrially manufactured. The procedure for requesting authorization requires the presentation of a dossier that documents —according to ATMP specific-



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.

ties— the pre-clinical, clinical, and quality data needed to assess the risk/benefit ratio in order to ensure that it is positive. This implies that the research team has data obtained from clinical trials that support a provisional positive risk/benefit ratio, and that while knowledge about the drug is increasing, patients who otherwise could not be treated have access to the drug.

Authorization, as mentioned, is granted to a hospital in the name of its Head executive, but the medication does not have to be manufactured in that hospital because third parties are permitted to manufacture it. Thus, the authorised centre administers the therapy and is able to manufacture it, or it can be manufactured by a third party providing it has transferred the product quality data to the hospital that has presented the authorization request. Authorization of use has an initial validity of 3 years and can be renewed periodically; however, authorisation may be subject to annual review. The natural route for an ATMP to be granted authorisation of use is via a centralized marketing procedure, since it is understood that, if there is sufficient evidence in support of its quality, efficacy and safety, any patient who needs it can access it without such access being restricted to the hospital of origin.

In Spain, the hospital exclusion clause is of special relevance because there is a powerful research network with an excellent cleanroom infrastructure thanks to the public investment and funding of independent clinical research on ATMPs that supports research groups such as those affiliated with the Cell Therapy Network (TERCEL) of the Instituto de Salud Carlos III (Carlos III Health Institute). This infrastructure can and should provide the clinical trial system, as well as support the manufacturing of ATMPs with authorization for use.

Another determining factor in the availability of ATMPs is the PRIME program introduced by the EMA. This voluntary program is based on im-

proved interaction and early dialogue with drug developers. It can offer great therapeutic advantages over existing treatments or benefit patients without treatment options. PRIME relies on the current regulatory framework and the tools already available, such as scientific advice and accelerated evaluation. The aim of early dialogue with drug developers is to improve the design of clinical trials and to ensure that patients only participate in trials designed to provide the needed information. To be accepted into PRIME, a medication must demonstrate its potential based on early clinical data. Of the 45 ATMPs currently included in PRIME, there are 21 that cover hemato-oncological indications, solid tumours, haemophilia, and rare and ultra-rare diseases. As an example of the relevance of the PRIME scheme, two ATMPs (Yescarta and Kimryah) that met the PRIME criteria were granted marketing authorisation in 2018.

Finally, 2018 saw the approval of the Plan for Advanced Therapies Management in the Spanish National Health System: CAR Medications³. This plan established an organizational and healthcare model to achieve the optimal use of these medicinal products and ensure fair, safe, and efficient access. It is important to acknowledge that Hospital Pharmacy specialists, as part of medical teams and researchers, play a key role in sustaining this organizational model and in providing quality healthcare. They ensure the timely selection of the most appropriate medicinal product for the right patient under the highest quality standards throughout the process⁴. In summary, based on a regulation that empowers and encourages the industrial and non-industrial development of ATMPs, together with vibrant research activity and a market access plan within the Spanish National Healthcare System, we will witness the arrival of truly innovative medicinal products that will benefit all our patients.

Bibliography

1. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324 (10 de diciembre de 2007).
2. European Commission. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Bruselas: European Commission; 2017 [accessed 28/10/2019]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf
3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS): medicamentos CAR [accessed 28/10/2019]. Available at: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf
4. Moreno-Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz-Sánchez C, Carreras-Soler M]. Hospital pharmacist's roles and responsibilities with CART medicines. *Farm Hosp.* 2020;44(1):26-31.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España

Pharmaceutical services in nursing homes in Spain

Elia María Fernández-Villalba¹, Isabel Gil-Gómez², Juan F. Peris-Marfí¹,
María García-Mina Freire³, Eva Delgado-Silveira⁴, Ana Juanes-Borrego⁵

¹Servicio de Farmacia, Residencia de Personas Mayores Dependientes La Cañada, Valencia. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario, Valencia. España. ³Servicio de Farmacia, Residencia La Vaguada, Pamplona. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Sant Pau, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Elia María Fernández-Villalba
Servicio de Farmacia
Residencia Para Mayores
Dependientes La Cañada.
c/561 s/n. 460182 La Cañada-Paterna
(Valencia), España.

Correo electrónico:
fernandez_eli@gva.es

Recibido el 27 de marzo de 2019;
aceptado el 18 de septiembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11248

Cómo citar este trabajo

Fernández-Villalba EM, Gil-Gómez I, Peris-Marfí JF, García-Mina Freire M, Delgado-Silveira E, Juanes-Borrego A. Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España. *Farm Hosp.* 2020;44(1):3-9.

Resumen

Objetivo: Describir la situación actual de la prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España desde una perspectiva asistencial reflejando la actividad, la atención y los servicios prestados.

Método: Estudio observacional, transversal, multicéntrico realizado entre febrero y junio de 2018 mediante encuesta dirigida a todos los servicios de farmacia hospitalaria de España. Una vez valorada la versión inicial por 12 evaluadores cuya labor asistencial estaba relacionada con centros sociosanitarios, se diseñó un formulario electrónico que constó de 10 dimensiones y 66 preguntas, y se realizó un pilotaje por seis farmacéuticos de centros sociosanitarios. Los resultados se analizaron de forma descriptiva.

Resultados: La tasa de respuesta global fue del 29,7% (113 de 380). El 46,0% ($n=52$) atendían centros sociosanitarios (9 como servicios de farmacia de centros sociosanitarios) cuyas características concretaron un perfil de servicio de farmacia de hospital, titularidad pública, consolidado en esta actividad, con gran variabilidad en número de centros y pacientes atendidos por servicio, y con dedicación parcial del farmacéutico. En el 51,3%, las comisiones de farmacia y terapéutica tenían representación de profesionales de los centros sociosanitarios, y el 38,5% de los servicios de farmacia participó en selección de productos sanitarios. El 67,4% realizó una gestión integral del tratamiento. El 34,6% disponía de prescripción electrónica asistida, el 88,5% realizó una validación farmacéutica de la prescripción previa a la dispensación que, en el 71,2% fue en dosis

Abstract

Objective: To describe the current situation regarding the specialized pharmaceutical service provision in nursing homes in Spain, from a health-care perspective reflecting activity, care and services provided.

Method: Observational, cross-sectional, multicenter study conducted between February-June 2018 through a survey aimed at all Hospital Pharmacy Units in Spain. Once the initial version was assessed by twelve evaluators whose healthcare assistance work were related to nursing homes, an electronic form was designed, consisting on 10 dimensions and 66 questions. A piloting was carried out by six nursing homes pharmacists. The results were analyzed descriptively.

Results: The overall response rate was 29.7% (113 out of 380). Out of all studied hospital pharmacy units, 46.0% ($n=52$) served nursing homes (9 as Nursing Homes Pharmacy Department) whose characteristics defined a profile of pharmacy unit at hospital, public ownership, consolidation in this activity, with great variability in the number of centers and patients to be attended by service, and with the pharmacist's partial dedication. In 51.3% of cases, nursing homes professionals were represented at pharmacy and therapeutic committees, while 38.5% were from pharmacy services who participated in the selection of medical devices. Also, 67.4% performed an integral management of the therapy. The study has also shown that 34.6% counted on assisted electronic prescription, while 88.5% performed a pharmaceutical validation of the prescription prior to dispensing, which in 71.2% of cases consisted of individualized

PALABRAS CLAVE

Centro sociosanitario; Institucionalización; Prestación farmacéutica; Atención farmacéutica; Atención centrada en el paciente; Anciano frágil; Revisión de tratamiento; Encuestas y cuestionarios.

KEYWORDS

Nursing homes; Institutionalization; Pharmaceutical services; Pharmaceutical care; Patient-centered care; Frail elderly; Drug utilization review; Surveys and questionnaires.



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.

unitaria individualizada. El 42,3% llevó a cabo una revisión integral del tratamiento de nivel 3 y el 25,0% participó en la valoración nutricional interdisciplinar. El 34,6% participó activamente en la valoración geriátrica integral o de casos clínicos en los equipos interdisciplinarios y el 46,2% disponía de programas para el uso seguro de los medicamentos.

Conclusiones: La atención farmacéutica especializada en los centros sociosanitarios es una realidad, aunque presenta diferencias importantes en aspectos esenciales para la calidad de la asistencia prestada. Es necesario profundizar en el modelo asistencial a desarrollar y en una mayor implicación de los servicios de farmacia para lograr una atención integrada y centrada en la persona.

Introducción

El perfil clínico de las personas atendidas en centros sociosanitarios (CSS) (prevalencia de fragilidad de hasta el 71,8%) hace necesaria una asistencia farmacéutica que aborde de forma integral y centrada en la persona los procesos relacionados con la utilización de medicamentos, productos sanitarios (PS) y productos dietoterápicos (PD). La cronicidad, comorbilidad o la fragilidad son condiciones que afectan de forma directa a la farmacoterapia y que deben incorporarse al modelo asistencial para hacer posible una mejora de la calidad asistencial y una mayor eficiencia en la utilización de los recursos.

La atención sanitaria en el ámbito sociosanitario se ha desarrollado de forma muy heterogénea en España debido a dos cuestiones principales: la competencia autonómica y la escasa coordinación entre las administraciones sanitaria y de servicios sociales de las que dependen, en su mayor parte, los CSS². Asimismo, el desarrollo de la prestación farmacéutica especializada (PFE) en CSS tampoco está siendo homogéneo en las comunidades autónomas (CCAA), ni desde un punto de vista cronológico ni en su grado de implantación ni en la aplicación del marco legal del Real Decreto Ley 16/2012³, que facilita establecer depósitos de medicamentos (DM) y servicios de farmacia en el CSS (SF-SS) o vincular el DM al servicio de farmacia del hospital (SF-Hosp).

En el año 2013, el Grupo CRONOS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) elaboró el documento "Prestación Farmacéutica Especializada en Centros Sociosanitarios. Análisis de situación y propuesta CRONOS-SEFH"⁴, que analizaba la situación en aquel momento y realizaba una propuesta de modelo de atención farmacéutica especializada (AFE) para los CSS. En 2015, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad realizaba un análisis de los modelos existentes en el documento "Modelos asistenciales de prestación farmacéutica en centros sociosanitarios"⁵. De ambos trabajos se extrae información desde un punto de vista organizativo, pero no de prestación de servicios.

El presente trabajo pretende mostrar la situación actual de la PFE en CSS en España desde una perspectiva asistencial que refleje la actividad, la atención y los servicios prestados.

unit doses. It was found that 42.3% performed a third-level treatment comprehensive review, and 25.0% participated in the interdisciplinary nutritional assessment. It also showed that 34.6% actively participated in either comprehensive geriatric assessment, or clinical cases in interdisciplinary teams, and 46.2% counted on programs for the safe use of medicines.

Conclusions: The specialized pharmaceutical care at nursing homes is a reality, although it presents important differences in essential aspects for the quality of the assistance provided. It is necessary to go in-depth on the care model to be developed, as well as having a greater involvement of pharmacy services to achieve a comprehensive and person-centered care.

Métodos

Estudio observacional, transversal y multicéntrico realizado entre febrero y junio de 2018 mediante una encuesta dirigida a todos los SF-Hospitalaria de España.

La encuesta se diseñó para ser autoadministrada como formulario electrónico. La primera versión, desarrollada por profesionales expertos en la atención en CSS, constó de 9 dimensiones y 52 preguntas sobre aspectos relevantes y representativos para el objetivo del estudio. Para comprobar que la interpretación de los términos y cuestiones fuese uniforme, cada ítem fue valorado en relevancia, suficiencia, claridad y coherencia⁶ por 12 evaluadores que no habían participado en el diseño, cuya labor asistencial estaba relacionada con CSS. En cada ítem, cada criterio se valoró de 1 a 4 (1: no cumple el criterio; 2: bajo; 3: moderado; 4: alto nivel) y se le asoció un campo de observaciones. Se modificaron aquellas preguntas con puntuación <3 de forma concordante (kappa >0,90), se desglosó una de las dimensiones y se adicionaron preguntas generadas atendiendo a las observaciones realizadas por los evaluadores. Finalmente, quedó estructurada en 10 dimensiones y 66 ítems (Tabla 1).

Se construyó el formulario electrónico y se obtuvo la conformidad a su funcionamiento tras el pilotaje realizado por un grupo de seis farmacéuticos de SF que atienden CSS. Los centros participantes en el diseño, validación y pilotaje de la encuesta también participaron en su cumplimentación para el estudio.

Al ser un estudio descriptivo no se necesitó determinar tamaño muestral. Los datos de contacto de los SF-Hospitalaria se obtuvieron de la base de datos de la SEFH y se actualizaron mediante consulta a miembros del Grupo CRONOS y de la SEFH de las diferentes CCAA. No se aplicaron criterios de exclusión.

En febrero de 2018, se envió a los responsables de los 380 SF-Hospitalaria identificados un correo electrónico explicativo con los objetivos del estudio, la invitación y el acceso a la encuesta. Se establecieron cuatro recordatorios por correo electrónico (entre marzo y mayo) y dos contactos telefónicos (junio), remitiendo de nuevo el cuestionario en caso necesario.

Se recogieron tasas de respuesta, características generales de los SF con CSS y de los profesionales que los atienden. No se previó ningún análisis por subgrupos ni variables de confusión.

Tabla 1. Dimensiones de la encuesta remitida a los servicios de farmacia

N.º	Dimensión
1	Sistema de gestión de la farmacoterapia y uso racional de los M, PS y PD
2	Procedimientos de prescripción, dispensación y administración de los M, PS y PD
3	Desarrollo de la atención farmacéutica
4	Programas de educación sanitaria dirigidos a la población atendida y a los profesionales sanitarios del ámbito asistencial
5	Desarrollo de programas de valoración nutricional
6	Integración en el equipo asistencial del centro
7	Integración interniveles
8	Indicadores de gestión
9	Gestión en seguridad de medicamentos
10	Investigación

M: medicamentos; PD: productos dietoterápicos; PS: productos sanitarios.

Los resultados se analizaron de forma descriptiva mediante frecuencia absoluta y relativa (variables discretas) y medidas de tendencia central y dispersión (variables continuas), utilizando el programa Excel®2007.

Resultados

De los 380 SF-Hospitalaria consultados se recibió respuesta de 113, de 15 CCAA diferentes, resultando una tasa de respuesta global del 29,7%.

De todos ellos, 52 (46,0%) SF prestaron servicios en CSS. La tasa de respuesta no fue homogénea entre CCAA. No se obtuvo respuesta en 2 CCAA. Se observó una mayor contribución de SF que atienden CSS en Castilla-León, Andalucía y Galicia (Tabla 2).

Las características de los SF que atienden CSS se muestran en la tabla 3 y los diferentes profesionales de los SF que intervienen en esta actividad se recogen en la tabla 4. Algunos SF incluyeron farmacéuticos de atención

Tabla 2. Distribución por comunidades autónomas de las respuestas recibidas

Comunidad autónoma	Tasa respuesta por CCAA (N/N _i ,%)	Tasa respuesta global (N/380)	SF que atienden CSS: contribución por CCAA N _i (N _i /52%)
Andalucía	17/49 (48,0%)	4,5%	9 (17,3%)
Comunidad de Madrid	12/47 (25,5%)	3,2%	0 (0,0%)
Castilla y León	11/17 (64,7%)	2,9%	9 (17,3%)
Cataluña	11/76 (14,5%)	2,9%	2 (3,8%)
País Vasco	10/18 (55,5%)	2,6%	1 (1,9%)
Comunidad Valenciana	10/49 (4,2%)	2,6%	4 (7,7%)
Castilla-La Mancha	7/17 (43,8%)	1,8%	5 (9,6%)
Aragón	7/20 (35,0%)	1,8%	4 (7,7%)
Galicia	6/15 (40,0%)	1,6%	6 (11,5%)
Baleares	5/6 (83,3%)	1,3%	4 (7,7%)
Murcia	5/10 (50,0%)	1,3%	4 (7,7%)
Asturias	5/11 (45,5%)	1,3%	0 (0,0%)
Navarra	4/15 (26,7%)	1,1%	2 (3,8%)
Canarias	2/13 (15,4%)	0,5%	1 (1,9%)
La Rioja	1/2 (50,0%)	0,3%	1 (1,9%)
Cantabria	0/6 (0,0%)	0,0%	0 (0,0%)
Extremadura	0/9 (0,0%)	0,0%	0 (0,0%)
TOTAL	(113/380) 29,7%		

CCAA: comunidades autónomas; CSS: centros sociosanitarios; N: número de servicios de farmacia que responden a la encuesta; N_i: número total de servicios de farmacia a los que se envía encuesta; N_j: número de servicios de farmacia que responden a la encuesta y atienden centros sociosanitarios.

Tabla 3. Características generales de los servicios de farmacia que atienden centros sociosanitarios

Tipo de SF-hospitalaria	N	%
• SF de CSS (SF-SS)	9*	17,3
• SF del hospital (SF-Hosp)	43	82,7
Titularidad del SF	N	%
• Privada	4	7,7
• Pública	48	92,3
CSS atendidos por SF	Mediana (RIC: C1-C3)	
N.º CSS por SF	2 (4,3: 1,00-5,3)	
N.º pacientes de CSS por SF	300 (502,5: 120,0-622,5)	
Independientemente del grado de desarrollo, la atención desde el SF al CSS es una actividad:	N	%
• En fase piloto	5	9,6
• De inicio reciente (< 1 año)	8	15,4
• Consolidada (> 1 año)	39	75,0

* Opciones de respuesta excluyentes.

* Se concentran en Comunidad Valenciana (n = 4) y Navarra (n = 2).

C1: primer cuartil; C3: tercer cuartil; CSS: centros sociosanitarios; RIC: rango intercuartílico; SF: servicio de farmacia; SF-Hosp: servicio de farmacia del hospital; SF-SS: servicio de farmacia de centro sociosanitario.

Tabla 4. Profesionales de los 52 servicios de farmacia que atienden centros sociosanitarios

Categoría profesional	Tipo SF-Hospitalaria	Tiempo dedicación	N.º SF (%)	N.º profesionales/SF Mediana (RIC: C1-C3)
Farmacéuticos	SF-Hosp	TC	16 (30,8)	1 (1: 1-2)
		TP	29 (55,8)	1 (0: 1-1)
		TC + TP ¹	2 (3,8)	
Técnicos en farmacia / Auxiliares de enfermería	SF-SS	TC	9 (17,3)	2 (1: 1-2)
		TC	14 (26,9)	2 (1,8: 1-2,8)
		TP	19 (36,5)	1 (0: 1-1)
Enfermería	SF-Hosp	TC + TP ¹	2 (3,8)	
		TC	7 (13,4)	2 (3,5: 1,5-5,0)
		TP	3 (5,8)	1(0: 1-1)
Administrativos	SF-SS	TC + TP ¹	2 (3,8)	
		TC	0	-
		TP	4 (7,7)	1 (0,3: 1- 1,3)
Celadores	SF-SS	TC	3 (5,8)	1 (0: 1-1)
		TP	1 (1,9)	1 (0: 1-1)
		TC	14 (2,7)	1 (0: 1-1)
Celadores	SF-Hosp	TC	4 (7,7)	1 (0: 1-1)
		TP	0	-
		TC	13 (25,0)	1 (0: 1-1)
Celadores	SF-SS	TP	2 (3,8)	1 (0: 1-1)
		TC	2 (3,8)	1 (0: 1-1)

C1: primer cuartil; C3: tercer cuartil; RIC: rango intercuartilico; SF: servicio de farmacia; SF-Hosp: servicio de farmacia hospitalaria; SF-SS: servicio de farmacia de centro sociosanitario; TC: tiempo completo; TP: tiempo parcial. ¹Se indica el número de SF con personal a TC y TP dentro de la misma categoría (están incluidos también en el conteo de los apartados de TC y TP).

primaria y otros profesionales como dietistas. La presencia de enfermería resultó baja (13,4%, n=7). La dedicación del farmacéutico especialista a la atención en CSS fue parcial en más del 50% de los SF.

El detalle de la encuesta en cuanto a estructura en dimensiones, preguntas y las respuestas obtenidas de los SF que atienden CSS se encuentra disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/cronos/index.php/actividad/proyectos-de-investigacion>

Discusión

El presente trabajo muestra la situación actual de la PFE en CSS en España desde una perspectiva asistencial y de servicios prestados. Es el primero que se realiza de estas características en España y no se han encontrado publicaciones internacionales similares que pudieran compararse.

La tasa de respuesta obtenida (29,7%) es similar a la observada en cuestionarios recientes a SF-Hospitalaria españoles⁷ y de otros países⁸. La distribución de la tasa de respuesta por CCAA puede estar condicionada por el nivel de desarrollo de esta actividad, por el número de SF implicados en ella y por el tipo de SF (SF-SS o SF-hosp).

Las características de los SF que atienden pacientes institucionalizados en CSS podrían resumirse en un perfil de SF de hospital, de titularidad pública, con una amplia variabilidad en el número de CSS y pacientes atendidos por SF y con una dedicación parcial del farmacéutico especialista, pues esta actividad es compartida con la propia del hospital.

Dimensión 1: Sistema de gestión de la farmacoterapia y uso racional de los medicamentos, PS y PD

Se observa disparidad de resultados según el producto farmacéutico: en el 75% de los SF encuestados los medicamentos y PD a utilizar en CSS se evalúan y seleccionan desde una Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFyT) y, en algo más de la mitad (51,3%), esta comisión cuenta con la participación de profesionales sanitarios de los CSS, aspectos importantes, pues confirman que es posible incorporar esta herramienta de trabajo, pro-

pia de la farmacia hospitalaria, en este ámbito asistencial. Por el contrario, la participación de los SF en la gestión de PS es menor (38,5%) y, sin duda, constituye una línea de trabajo a fortalecer.

La calidad de la asistencia prestada mejora cuando el SF realiza una gestión integral del tratamiento. Lo contrario implica en la dispensación a uno o más servicios farmacéuticos alternativos (oficina de farmacia u otro SF), circunstancia que contribuye a la polifarmacia⁹ y repercute en la seguridad del paciente en relación con el uso de los medicamentos¹⁰ al aumentar la complejidad de los procesos y la carga de trabajo en el CSS. En este sentido, cabe destacar que el 67% de los SF realiza una gestión integral y un 15% con excepciones, básicamente no dispensación de medicamentos no financiados (23%).

Los PS constituyen un recurso con un coste económico considerable y una repercusión relevante en la calidad de la asistencia prestada para el paciente. Aunque el SF es el responsable legal de su gestión, sólo el 38,5% participó en su selección, el 28,8% en la dispensación y el 19,2% disponía de programas para su uso racional. La falta de tradición de los SF-Hosp en este tipo de gestión explicaría esta situación, pero las características asistenciales de los CSS precisan que se cubra de una forma eficiente. Así, los programas interdisciplinares entre SF y personal de enfermería de CSS, que compartan la responsabilidad en la evaluación, selección y gestión de PS, suponen una oportunidad de mejora en la atención a los pacientes institucionalizados¹¹.

Dimensión 2: Procedimientos de prescripción, dispensación y administración de los medicamentos, PS y PD

El formato papel con transcripción informática fue el sistema de prescripción más utilizado. La prescripción electrónica asistida (PEA), identificada como práctica segura en el uso de medicamentos, tuvo un nivel de implantación (34,6%) inferior al estimado en el ámbito hospitalario (45,5%)¹². Otras, como la validación farmacéutica de la prescripción (previa a la dispensación), se efectuó en el 88,5% de SF, cerca del 100% recomendado¹³; la dispensación en dosis unitaria individualizada fue el sistema más utiliza-

do (71,2%), pero inferior al estimado en el ámbito hospitalario (83,3%)¹²; y menos del 60% especificó alguna intervención relacionada con el proceso de administración de medicamentos. Por tanto, en líneas generales, no se alcanzan los estándares hospitalarios, considerados referentes y aplicables en CSS. Esta circunstancia es lógica si consideramos que la farmacia hospitalaria está aún en proceso de incorporación a este ámbito asistencial. Así, mientras los procesos de validación farmacéutica y dispensación en dosis unitarias parecen estar consolidados, o en vías de hacerlo, sí parece necesario un mayor esfuerzo en aumentar la implicación de los SF en la administración de los medicamentos, procedimiento relacionado con mayor riesgo de problemas relacionados con la medicación¹⁰.

Dimensión 3: Desarrollo de la atención farmacéutica

La AFE requiere, para su correcto desarrollo, un acceso completo y ágil a la historia clínica y farmacoterapéutica del paciente, especialmente cuando se atienden pacientes crónicos. De hecho, la historia clínica electrónica única es uno de los grandes retos del sistema sanitario español para garantizar una correcta atención¹⁴. Cabe destacar que el acceso del SF a la historia clínica del CSS fue inferior al acceso a la historia clínica de atención primaria y hospitalaria, lo que se explica porque la mayoría de los casos eran SF-Hosp y porque la historia clínica del CSS estaba en formato papel. Esto refleja la fragmentación aún existente entre estos ámbitos, la falta de integración de la asistencia sanitaria que se presta en los CSS en la estructura sanitaria del sistema de salud, y la dependencia de administraciones no suficientemente coordinadas.

El 75% de los SF consideran que proporcionan el mismo nivel de atención farmacéutica a todos los pacientes atendidos. En los casos en los que no se alcanzó esta situación (25%), el motivo principal fue la disponibilidad limitada de tiempo, situación que, con los datos de la encuesta, se relaciona de forma más estrecha con los SF-Hosp, al tener una parte importante de sus farmacéuticos tareas asignadas no relacionadas con los CSS.

La revisión integral y periódica del tratamiento es una línea estratégica y una necesidad para optimizar la utilización de recursos sanitarios y mejorar los resultados en salud en esta población¹⁵. La mayoría de los SF realizó una revisión periódica del tratamiento, pero solo 22 SF (42,3%) tuvo en cuenta el uso de los medicamentos en el contexto clínico y personal del paciente, nivel de revisión recomendado en pacientes mayores, con multimorbilidad, polifarmacia, frágiles o institucionalizados¹⁶.

La mitad de los SF desarrollaron programas de intervención poblacional dirigidos a grupos de pacientes con características similares que pueden ser subsidiarios de una misma actuación, centrados mayoritariamente en conciliación y desprescripción. Por el contrario, la valoración nutricional y la intervención sobre medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos¹⁷ fueron abordadas por pocos SF (25,0%). La mayoría de estos programas fueron iniciativas de los SF, siendo por consenso del equipo interdisciplinar del CSS en el 53,8%. Si bien este dato puede considerarse bueno, la necesidad de llevar a cabo un abordaje integral obliga a un mayor esfuerzo para potenciar el consenso e implicación del equipo interdisciplinar para garantizar un mayor grado de éxito.

Dimensión 4: Programas de educación sanitaria dirigidos a la población atendida y a los profesionales sanitarios del ámbito asistencial

El conocimiento que el personal de los CSS tiene sobre el uso de los medicamentos contribuye a los errores de medicación (EM), siendo la administración uno de los procesos donde más errores se producen¹⁰. Prácticamente, la totalidad de los SF (94,2%) proporciona información al personal sanitario, en el 89,9% a partir de las consultas recibidas. Por el contrario, los farmacéuticos no participan de forma mayoritaria (36,5%) en programas de formación continuada. Dos posibles causas explicarían esta baja participación: el escaso número de cursos formativos en este ámbito asistencial y el hecho, ya comentado, de que la Farmacia Hospitalaria está en pleno proceso de integración. Así, a la vista de estos datos, los SF deberían promover e incrementar su participación en estos programas para mejorar el conocimiento sobre la utilización correcta y segura de los medicamentos.

Dimensión 5: Desarrollo de programas de valoración nutricional

La malnutrición es un síndrome geriátrico muy prevalente en mayores institucionalizados (1,5-66,5%), tiene una importante repercusión en su morbilidad, requiere un abordaje interdisciplinar¹⁸ y, por tanto, constituye uno de los principales aspectos que se evalúan en la valoración geriátrica integral¹⁹. Para lograr un uso racional, el SF debería participar en todo el proceso (valoración nutricional, indicación y seguimiento) como parte del equipo interdisciplinar (dietista, médico, personal de enfermería). Esto sólo se observó en el 25,0% de los SF, aunque algo más de la mitad (53,8%) participó en la toma de decisiones clínicas relacionadas con su utilización (asesoramiento sobre administración de medicamentos por sonda) y cerca del 80% disponía de una selección consensuada y los dispensaba individualmente.

Dimensión 6: Integración en el equipo asistencial del centro

La integración del farmacéutico en el equipo asistencial del CSS es una realidad para muchos SF, y se define como la reunión con el médico y/o enfermería (82,7%). Si bien es un dato que se puede considerar muy positivo, aún es baja (16,3%) la participación activa del farmacéutico en la valoración geriátrica integral. Esta línea de trabajo se constituye como principal herramienta para la valoración multidimensional, la elaboración de un plan integral de tratamiento y seguimiento del paciente crónico²⁰. Así, los mejores resultados se consiguen trabajando de forma integrada en el equipo asistencial²¹⁻²⁴. En este sentido, la participación activa en la valoración geriátrica integral podría considerarse el proceso clave sobre el que desarrollar la actividad asistencial de AFE a esta población²⁵. Las causas que pueden motivar esta baja participación podrían ser la necesidad de desplazarse a los CSS, de compatibilizar los horarios del farmacéutico con la organización del CSS, el requerir un acceso ágil y completo a la información y la posibilidad de que en algunos CSS aún no esté instaurada esta línea asistencial.

Dimensión 7: Gestión interniveles

Las transiciones asistenciales son fuente de acontecimientos adversos en estos pacientes por falta en la continuidad de cuidados y problemas de comunicación/integración entre las estructuras que lo atienden²⁶. La conciliación de la medicación al alta hospitalaria ha demostrado reducir reingresos, visitas a urgencias y rehospitalización por incidentes adversos relacionados con medicamentos (EAM)²⁷. Por tanto, debería ser una intervención prioritaria en esta población. Solamente 22 SF (46,2%) indicaron realizar conciliación. Debido a la fragmentación existente, el hecho de que el farmacéutico que atiende CSS pertenezca al SF-Hosp puede facilitar el desarrollo de esta tarea. De acuerdo con esta situación, se aprecia la iniciativa de los profesionales implicados para paliar esta falta de integración/coordinación y llegar al nivel micro con programas asistenciales con determinadas especialidades médicas o la valoración conjunta de pacientes entre niveles^{28,29}.

Dimensión 8: Indicadores de gestión

Los indicadores de prestación farmacéutica a CSS más utilizados fueron de actividad, centrados en el medicamento, probablemente por ser utilizados en el ámbito hospitalario y por su fácil obtención con los sistemas de información disponibles. Es necesario potenciar su uso, normalizarlos e incorporar nuevos indicadores relacionados con el paciente y la utilización de recursos sanitarios. Esto permitirá evaluar la efectividad y eficiencia de las intervenciones farmacéuticas, efectuar comparaciones y sintetizar la evidencia³⁰. Además, disponer de sistemas de información adecuados resulta imprescindible para registrar las intervenciones y sus resultados.

Dimensión 9: Gestión en seguridad de medicamentos

La población institucionalizada es particularmente vulnerable a los EAM debido a factores relacionados con la organización, los procesos/pro-

cedimientos y las características del entorno, de los profesionales y los pacientes. Los procesos de administración, seguimiento y documentación son críticos en la generación de EM y EAM en este ámbito, a diferencia de la prescripción y dispensación, con tasas muy inferiores¹⁰. Menos de la mitad de los SF (46,2%) disponen de un programa para minimizar los EM, lo que está en línea con otros autores¹² y parece confirmar que la cultura de seguridad en el uso de medicamentos está menos desarrollada que en el hospital. Así, se considera necesario potenciar desde los SF la seguridad en el uso de los medicamentos identificando, interviniendo y formando en los procesos y elementos que mayor repercusión tienen.

Dimensión 10: Investigación

El número de SF que desarrollan líneas de investigación en este ámbito asistencial es muy escaso, siendo el seguimiento nutricional y la desprescripción los aspectos asistenciales más estudiados. La implicación de los SF en tomar la iniciativa, desarrollar y participar en ella tiene un amplio margen de mejora.

La participación del grupo CRONOS aseguró el envío de la encuesta a todos los SF que atienden CSS, pero no hubo respuesta de Cantabria (no hay PFE desde SF), Extremadura (desarrollo limitado) y Madrid que, disponiendo de farmacéuticos especialistas que realizan actividades de AF en CSS, ésta no se realiza desde SF. Al obtener respuestas de todas las CCAA con SF que atienden CSS, entendemos que los hallazgos podrían extrapolarse al conjunto de ellos.

De forma global, los datos recogidos en el presente trabajo permiten confirmar que la PFE en CSS desde SF-Hosp es un hecho en casi toda España, aunque con un grado de implantación y desarrollo heterogéneo. Desde una perspectiva asistencial, se aprecian diferencias importantes en aspectos esenciales como el grado de integración del farmacéutico en el equipo asistencial, la coordinación con otros niveles asistenciales, el desarrollo de un sistema de guía farmacoterapéutica específica para esta población o la gestión de PS, mientras la implicación en el desarrollo de actividades formativas y de investigación aún es muy bajo. Esta situación pone de manifiesto la necesidad de profundizar más en el modelo asistencial de AFE a implantar en CSS, pero también la constatación de que es posible el desarrollo de una AFE integrada y centrada en la persona en los CSS.

Bibliografía

- Martínez-Velilla N, Aldaz Herce P, Casas Herrero A, Gutiérrez-Valencia M, López Sáez de Asteasu M, Sola Mateos A, et al. Heterogeneity of Different Tools for Detecting the Prevalence of Frailty in Nursing Homes: Feasibility and Meaning of Different Approaches. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(10):898.e1-8. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.06.016
- Nieto JJ, del Barrio J. Lo sociosanitario: de los casos reales al modelo. [Internet] Fundación Economía y Salud; 2018 [consultado 05/05/2019]. Disponible en: http://www.fundacioneconomiaysalud.org/wp-content/uploads/Lo-sociosanitario_De-los-casos-reales-al-modelo.pdf
- 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).
- 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 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [consultado 23/09/2018]. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier_CRONOS_2013.pdf
- Aliberas J, Catalán A, Pons JMV. Modelos asistenciales de prestación farmacéutica en centros sociosanitarios [Internet]. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [consultado 28/11/2018]. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2436/modelos_asistenciales_prestacion_farmacautica_sociosanitarios_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Escobar Pérez J, Cuervo Martínez A. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. *Av Medición* [Internet]. 2008 [consultado 21/11/2016];6(1):27-36. Disponible en: http://www.humanas.unal.edu.co/psicometria/files/7113/8574/5708/Articulo3_Juicio_de_expertos_27-36.pdf
- Beobide I, Fernández-Villalba EM, Delgado E, Juanes A, Negro E, de la Riva A, et al. Encuesta sobre el proceso de dispensación de medicamentos a centros residenciales y sociosanitarios. Comunicación tipo póster presentada en el 62 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Madrid: España octubre 2017.
- Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing—2016. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017;74:1336-52. DOI: 10.2146/ajhp170228
- Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Factors associated with polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatric Med.* 2012;28:199-216. DOI: 10.1016/j.cger.2012.01.004
- Al-Jumaili AA, Doucette VR. Comprehensive literature review of factors influencing medication safety in nursing homes: using a systems models. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:470-88. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.12.069
- Quintana Vargas I, Moreno Miralles A, Tomás Madrid M, Monleón Ruiz M, Montero Bau A, Peris-Martí JF. Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario. *Farm Hosp.* 2017;41:497-507. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10738
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia de seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud. Período (2015-2020) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [consultado 28/11/2018]. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020/>
- Sanjurjo M, Ribas J. 2020. Líneas estratégicas y objetivos. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2011 [consultado 28/11/2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf

Financiación

Este estudio se enmarca dentro del proyecto de investigación MAF-CAS (Prestación Farmacéutica Especializada en Centros Sociosanitarios en España. Modelo de Atención Farmacéutica Centrada en la Persona) financiado a través de las ayudas de investigación y proyectos docentes y asistenciales para grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en la convocatoria 2016-2017.

Agradecimientos

A los miembros del equipo investigador del proyecto MAF-CAS: Patricia Bravo, Idoia Beobide, Ana Bandrés, Dani Sevilla, Virginia Saavedra, M.ª Dolores Martínez, M.ª José Otero, Bernardo Santos.

A Nuria Iglesias, Jesús Martínez y Blanca de la Nogal.

Presentación en Congresos

Este trabajo se presentó en el 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria celebrado en Palma de Mallorca del 8 al 10 de noviembre de 2018.

Conflicto de intereses

El presente trabajo se enmarca dentro de un proyecto de investigación financiado con ayudas a grupos de trabajo de la SEFH. La financiación se dirige al soporte para la realización del proyecto, pero no se traduce en transferencias de valor a los investigadores, salvo la financiación de la figura de un becario que recae en Isabel Gil Gómez.

Aportación a la literatura científica

Caracterizar la prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España según aspectos determinantes para la mejora de la calidad asistencial.

Contribuir al diseño de un modelo de prestación farmacéutica especializada centrado en la persona e integrado en el ámbito asistencial.

14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2012. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012 [consultado 05/05/2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
15. Meyer-Masseti C, Meier CR, Guglielmo BJ. The scope of drug-related problems in the home care setting. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:325-34. DOI: 10.1007/s11096-017-0581-9
16. National Health System Brent. Clinical Commissioning Group. Medicines Optimisation: Clinical Medication Review – A Practice Guide [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2014 [consultado 05/05/2019]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/08/Brent-CCG-Medication-Review-Practice-Guide-2014.pdf>
17. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [consultado 08/12/2018]. Disponible en: https://www.seguridadelpaciente.es/recursos/documentos/2014/Proyecto_marc_nipo.pdf
18. Bell CL, Lee AS, Tamura BK. Malnutrition in the nursing home. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18:1723. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000130
19. Sanjoaquín Romero AC, Fernández Arín E, Mesa Lampré MP, García-Arilla Calvo E. Valoración Geriátrica Integral. En: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Tratado de Geriatria para residentes [Internet]. Madrid: Coordinación editorial por International Marketing & Communication (IM&C) S. A.; 2006 [consultado 18/12/2018]. Disponible en: <https://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html>
20. Abizanda P, Gallego J, Sánchez P, Díaz C. Instrumentos de valoración geriátrica integral en los servicios de geriatría de España: uso heterogéneo de nuestra principal herramienta de trabajo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2000;35:261-8.
21. Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging*. 2012;29:495-510. DOI: 10.2165/11631720-000000000-00000
22. Nazir A, Unroe K, Tegeler M, Khan B, Azar J, Boustani M. Systematic Review of Interdisciplinary Interventions in Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(7):471-8. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.02.005
23. Kua CH, Mak V, Lee S. Health Outcomes of Deprescribing Interventions Among Older Residents in Nursing Homes: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(3):362-72.e11. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.10.026
24. Hazen ACM, de Bont AA, Boelman L, Zwart DLM, de Gier JJ, de Wit NJ, et al. The degree of integration of non-dispensing pharmacists in primary care practice and the impact on health outcomes: A systematic review. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14:228-40. DOI: 10.1016/j.sapharm.2017.04.014
25. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. *Farm Hosp*. 2016;40:302-15. DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10430
26. World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety (WHO/HIS/SDS/2017.6) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [consultado 26/06/2017]. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>
27. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JE. Effectiveness of pharmacist led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e010003. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010003
28. Iglesias Barreira R, Albiñana Pérez MS, de la Fuente Fernández I, Taboada López RJ, López Sandomingo L, Rodríguez Legazpi I, et al. Role of teleneurology in health and social centers. *Eur J Clin Pharm*. 2014;16:346-52.
29. Fernández-Villalba E, Peris-Martí J, Mena Rodríguez F, Marraes Lozano S, Quintana M, Martínez-Antequera P. Telemonitorización de pacientes mayores dependientes en tratamiento con anticoagulantes antivitaminas-K coordinado desde un Servicio de Farmacia. Comunicación tipo póster AS-24. Libro de Resúmenes del VI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico y I Conferencia Nacional de Pacientes Activos; 27-29 de marzo de 2014; Sevilla: S&H Medical Science Service; 2014. p. 220 [consultado 18/12/2018]. Disponible en: <http://vi.congresocronicos.org/documentos/libro-comunicaciones.pdf>
30. Millar AN, Daffu-O'Reilly A, Hughes CM, Alldred DP, Barton G, Bond CM, et al. Development of a core outcome set for effectiveness trials aimed at optimising prescribing in older adults in care homes. *Trials*. 2017;18:175. DOI: 10.1186/s13063-017-1915-6



Farmacia HOSPITALARIA

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



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Pharmaceutical services in nursing homes in Spain

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España

Elia María Fernández-Villalba¹, Isabel Gil-Gómez², Juan F. Peris-Marfí¹,
María García-Mina Freire³, Eva Delgado-Silveira⁴, Ana Juanes-Borrego⁵

¹Pharmacy Service, Residencia de Personas Mayores Dependientes La Cañada, Valencia. Spain. ²Pharmacy Service, Hospital General Universitario, Valencia. Spain. ³Pharmacy Service, Residencia La Vaguada, Pamplona. Spain. ⁴Pharmacy Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Spain. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Sant Pau, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Elia María Fernández-Villalba
Servicio de Farmacia
Residencia Para Mayores
Dependientes La Cañada.
c/561 s/n. 460182 La Cañada-Paterna
(Valencia), Spain.

Email:
fernandez_eli@gva.es

Received 27 March 2019;
Accepted 18 September 2019.
DOI: 10.7399/fh.11248

How to cite this paper

Fernández-Villalba EM, Gil-Gómez I, Peris-Marfí JF, García-Mina Freire M, Delgado-Silveira E, Juanes-Borrego A. Pharmaceutical services in nursing homes in Spain. Farm Hosp. 2020;44(1):3-9.

Abstract

Objective: To describe the current situation regarding the specialized pharmaceutical service provision in nursing homes in Spain, from a healthcare perspective reflecting activity, care and services provided.

Method: Observational, cross-sectional, multicenter study conducted between February-June 2018 through a survey aimed at all Hospital Pharmacy Units in Spain. Once the initial version was assessed by twelve evaluators whose healthcare assistance work were related to nursing homes, an electronic form was designed, consisting on 10 dimensions and 66 questions. A piloting was carried out by six nursing homes pharmacists. The results were analyzed descriptively.

Results: The overall response rate was 29.7% (113 out of 380). Out of all studied hospital pharmacy units, 46.0% (n=52) served nursing homes (9 as Nursing Homes Pharmacy Department) whose characteristics defined a profile of pharmacy unit at hospital, public ownership, consolidation in this activity, with great variability in the number of centers and patients to be attended by service, and with the pharmacist's partial dedication. In 51.3% of cases, nursing homes professionals were represented at pharmacy and therapeutic committees, while 38.5% were from pharmacy services who participated in the selection of medical devices. Also, 67.4% performed an integral management of the therapy. The study has also shown that 34.6% counted on assisted electronic prescription, while 88.5% performed a pharmaceutical validation of the prescription prior to dispensing, which in 71.2% of cases consisted of individualized

Resumen

Objetivo: Describir la situación actual de la prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España desde una perspectiva asistencial reflejando la actividad, la atención y los servicios prestados.

Método: Estudio observacional, transversal, multicéntrico realizado entre febrero y junio de 2018 mediante encuesta dirigida a todos los servicios de farmacia hospitalaria de España. Una vez valorada la versión inicial por 12 evaluadores cuya labor asistencial estaba relacionada con centros sociosanitarios, se diseñó un formulario electrónico que constó de 10 dimensiones y 66 preguntas, y se realizó un pilotaje por seis farmacéuticos de centros sociosanitarios. Los resultados se analizaron de forma descriptiva.

Resultados: La tasa de respuesta global fue del 29,7% (113 de 380). El 46,0% (n=52) atendían centros sociosanitarios (9 como servicios de farmacia de centros sociosanitarios) cuyas características concretaron un perfil de servicio de farmacia de hospital, titularidad pública, consolidado en esta actividad, con gran variabilidad en número de centros y pacientes atendidos por servicio, y con dedicación parcial del farmacéutico. En el 51,3%, las comisiones de farmacia y terapéutica tenían representación de profesionales de los centros sociosanitarios, y el 38,5% de los servicios de farmacia participó en selección de productos sanitarios. El 67,4% realizó una gestión integral del tratamiento. El 34,6% disponía de prescripción electrónica asistida, el 88,5% realizó una validación farmacéutica de la prescripción previa a la dispensación que, en el 71,2% fue en dosis

KEYWORDS

Nursing homes; Institutionalization; Pharmaceutical services;
Pharmaceutical care; Patient-centered care; Frail elderly;
Drug utilization review; Surveys and questionnaires.

PALABRAS CLAVE

Centro sociosanitario; Institucionalización; Prestación farmacéutica;
Atención farmacéutica; Atención centrada en el paciente;
Anciano frágil; Revisión de tratamiento; Encuestas y cuestionarios.



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.

unit doses. It was found that 42.3% performed a third-level treatment comprehensive review, and 25.0% participated in the interdisciplinary nutritional assessment. It also showed that 34.6% actively participated in either comprehensive geriatric assessment, or clinical cases in interdisciplinary teams, and 46.2% counted on programs for the safe use of medicines.

Conclusions: The specialized pharmaceutical care at nursing homes is a reality, although it presents important differences in essential aspects for the quality of the assistance provided. It is necessary to go in-depth on the care model to be developed, as well as having a greater involvement of pharmacy services to achieve a comprehensive and person-centered care.

Introduction

The clinical profile of the persons who are treated in nursing homes (NH) (frailty prevalence of up to 71.8%) requires a pharmaceutical assistance that includes a comprehensive and person-centered care for processes related to the use of medicines, medical devices (MD) and nutritional products (NP). Chronicity, comorbidity or frailty are conditions that directly affect pharmacotherapy, and therefore should be incorporated into the healthcare model. Thus, improvement of care quality would be possible, as well as counting on a greater efficiency in the use of resources.

Health care services have developed in a very heterogeneous way in the nursing home setting in Spain. This is due to two main issues: regional competence and poor coordination between health and social services administrations, which, for the most part, the NH² depend on. Additionally, the development of specialized pharmaceutical provision (SPP) in NH is not being homogeneous either in the autonomous communities (CCAA by its Spanish acronym), neither from a chronological point of view, nor in its degree of implementation, nor in the application of Spain's Royal-Decree Law legal framework 16/2012³, which facilitates establishing drug deposits (DD) and pharmacy unit in the NH (SF-NH) or linking the DD to the hospital pharmacy unit (SF-Hosp by its Spanish acronym).

In 2013, CRONOS Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SSHP; SEFH by its Spanish acronym) prepared the document "Specialized Pharmaceutical Provision in Nursing Homes" Situation analysis and CRONOS-SEFH proposal⁴. The situation at that time was analyzed and a proposal for a specialized pharmaceutical care model (SPC) for NH was made. In 2015, the Ministry of Health, Social Services and Equality carried out an analysis of the existing models in the document "Assistance models for pharmaceutical provision in nursing homes"⁵. From both works, information is extracted from an organizational point of view, but not from the provision of services.

This paper aims to show the current situation of Spain's SPP in NH from an assistance perspective that reflects the activity, attention and services provided.

unitaria individualizada. El 42,3% llevó a cabo una revisión integral del tratamiento de nivel 3 y el 25,0% participó en la valoración nutricional interdisciplinaria. El 34,6% participó activamente en la valoración geriátrica integral o de casos clínicos en los equipos interdisciplinarios y el 46,2% disponía de programas para el uso seguro de los medicamentos.

Conclusiones: La atención farmacéutica especializada en los centros sociosanitarios es una realidad, aunque presenta diferencias importantes en aspectos esenciales para la calidad de la asistencia prestada. Es necesario profundizar en el modelo asistencial a desarrollar y en una mayor implicación de los servicios de farmacia para lograr una atención integrada y centrada en la persona.

Methods

Observational, cross-sectional and multicenter study conducted between February and June 2018 through a survey aimed at all Hospital Pharmacy Units (SF) of Spain.

The survey was designed to be self-administered through an electronic form. Its first version, developed by professional experts in NH care, consisted of 9 dimensions and 52 questions on relevant and representative aspects for the purpose of the study. To verify that the interpretation of the terms and issues was impartial, each item was assessed according to relevance, sufficiency, clarity and coherence⁶ by 12 evaluators who had not participated in the design, and whose care work was related to NH. Each item had a rated criterion from 1 to 4 (1-does not meet the criteria; 2-low; 3-moderate; 4-high level) and a field of observations was associated. Those questions with a < 3 score (kappa > 0.90) were modified accordingly, one of the dimensions was broken down and new questions were added according to the observations made by the evaluators. Finally, it was structured in 10 dimensions and 66 items (Table 1).

The electronic form was built and conformity to its operation was obtained after the piloting conducted by a group of six pharmacists serving at NH. The centers participating in the design, validation and piloting of the survey also participated in its completion for the study.

As the study was descriptive, it was not necessary to determine a sample size. The contact details of the SF were obtained from the SEFH database and updated by consulting members of the CRONOS Group and the SEFH of the different CCAA. No exclusion criteria were applied.

In February 2018, an explanatory email with the objectives of the study, the invitation and access to the survey was sent to those responsible for the identified 380 SF. Four email reminders were established (between March and May) and two telephone contacts were made (June) re-sending the questionnaire whenever it was necessary.

Response rates were collected, as well as general characteristics of the SFs with NH and the professionals who served them. No analysis by subgroups or confounding variables were anticipated.

Table 1. Survey dimensions sent to the Pharmacy Unit

No.	Dimension
1	Pharmacotherapy management system and rational use of drugs, MD and NP
2	Prescription, dispensing and administration procedures for drugs, MD and NP
3	Development of pharmaceutical care
4	Health education programs aimed at the population served and health professionals in the NH healthcare area
5	Development of nutritional assessment programs
6	Integration into the center's assistance team
7	Inter-level Integrated Care
8	Management indicators
9	Medication safety management
10	Research activity

MD: Medical Devices; NH: Nursing Home; NP: Nutritional Products.

The results were analyzed descriptively using absolute and relative frequency (discrete variables) and measures of central tendency and dispersion (continuous variables), using the Excel®2007 program.

Results

Of the 380 SF consulted, 113 responses were received, from 15 different CCAA, resulting in an overall response rate of 29.7%. Out of all of

them, 52 (46.0%) SF provided services in NH. The response rate was not homogeneous among CCAA. No response was obtained in 2 Autonomous Communities. There was a greater contribution of SF serving at NH in Castilla-León, Andalucía and Galicia (Table 2).

The characteristics of the SF serving at NH are shown in table 3 and different SF professionals involved in this activity are shown in table 4. Some SF included primary care pharmacists and other professionals, such as die-

Table 2. Distribution by autonomous community of the responses received

Autonomous Community	Rate response by autonomous community (N/N _i %)	Global response rate (N/380)	SF serving NH: contribution by autonomous communities N _i (N _i /52%)
Andalucía	17/49 (48.0%)	4.5%	9 (17.3%)
C. of Madrid	12/47 (25.5%)	3.2%	0 (0.0%)
Castilla-León	11/17 (64.7%)	2.9%	9 (17.3%)
Cataluña	11/76 (14.5%)	2.9%	2 (3.8%)
País Vasco	10/18 (55.5%)	2.6%	1 (1.9%)
C. Valenciana	10/49 (4.2%)	2.6%	4 (7.7%)
Castilla-la Mancha	7/17 (43.8%)	1.8%	5 (9.6%)
Aragon	7/20 (35.0%)	1.8%	4 (7.7%)
Galicia	6/15 (40.0%)	1.6%	6 (11.5%)
C. of Islas Baleares	5/6 (83.3%)	1.3%	4 (7.7%)
Murcia	5/10 (50.0%)	1.3%	4 (7.7%)
Asturias	5/11 (45.5%)	1.3%	0 (0.0%)
Navarra	4/15 (26.7%)	1.1%	2 (3.8%)
C. Islas Canarias	2/13 (15.4%)	0.5%	1 (1.9%)
La Rioja	1/2 (50.0%)	0.3%	1 (1.9%)
Cantabria	0/6 (0.0%)	0.0%	0 (0.0%)
Extremadura	0/9 (0.0%)	0.0%	0 (0.0%)
TOTAL	(113/380) 29.7%		

C: Community; N: number of pharmacy units that respond to the survey; N_i: total number of pharmacy units to which the survey is sent; N_i: number of pharmacy units that both respond to the survey and attend nursing homes (NH); SF: pharmacy unit.

Table 3. General characteristics of the pharmacy units serving at nursing homes

Type of hospital pharmacy unit	N	%
• At nursing home (SF-NH)	9*	17.3
• At hospital (SF-Hosp)	43	82.7
Ownership of the SF	N	%
• Private	4	7.7
• Public	48	92.3
NH seen by SFs	Median (IQR: C1-C3)	
No. of NH centers per SF	2 (4.3: 1.00-5.3)	
No. of NH patients by SF	300 (502.5: 120.0-622.5)	
Regardless of the stage of development, attention from the SF to the NH is an activity:	N	%
• In pilot phase	5	9.6
• Recent onset (< 1 year)	8	15.4
• Consolidated (> 1 year)	39	75.0

• Excluded response options.

*They are concentrated in the Comunidad Valenciana (n = 4) and Navarra (n = 2).

C1: first quartile; C3: third quartile; IQR: interquartile range; NH: nursing home; SF: pharmacy units; SF-NH: nursing home pharmacy department; SF-Hosp: hospital pharmacy department.

Table 4. Professionals of the 52 pharmacy units serving at nursing homes

Professional category	Type SF	Time spent	N.º SF (%)	No. Professionals/SF Median (IQR: C1-C3)
Pharmacists	SF-Hosp	FT	16 (30.8)	1 (1: 1-2)
		PT	29 (55.8)	1 (0: 1-1)
		FT + PT ¹	2 (3.8)	
Pharmacy Technicians / Nursing assistants	SF-NH	FT	9 (17.3)	2 (1: 1-2)
		FT	14 (26.9)	2 (1.8: 1-2.8)
		PT	19 (36.5)	1 (0: 1-1)
Pharmacy Technicians / Nursing assistants	SF-Hosp	FT + PT ¹	2 (3.8)	
		FT	7 (13.4%)	2 (3.5: 1.5-5.0)
		PT	3 (5.8)	1(0: 1-1)
Nursing	SF-NH	FT + PT ¹	2 (3.8)	
		FT	0	-
		PT	4 (7.7)	1 (0.3: 1- 1.3)
Administrative workers	SF-Hosp	FT	3 (5.8)	1 (0: 1-1)
		PT	1 (1.9)	1 (0: 1-1)
		FT	14 (2.7)	1 (0: 1-1)
Ward staff	SF-NH	FT	4 (7.7)	1 (0: 1-1)
		FT	0	-
		PT	13 (25.0)	1 (0: 1-1)
Ward staff	SF-Hosp	FT	2 (3.8)	1 (0: 1-1)
		FT	2 (3.8)	1 (0: 1-1)

¹The number of SF with FT and TP staff is indicated in the same category (they are also included in the counting of the FT and PT sections).

C1: first quartile; C3: third quartile; FT: full time; IQR: interquartile range; PT: part time; SF: pharmacy units; SF-Hosp: hospital pharmacy department; SF-NH: nursing home pharmacy department.

titions. The presence of nursing was low (13.4%, n=7). The dedication of the specialist pharmacist to NH care was partial in more than 50% out of the SF.

The detail of the survey in terms of structure in dimensions, questions and the answers obtained from the SFs serving at NH is available at: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/cronos/index.php/actividad/proyectos-de-investigacion>

Discussion

This paper shows the current situation of Spain's SPP in NH from an assistance perspective and provided services. It is the first study to be carried out with these characteristics in Spain and no similar international publications have been found that could be compared.

The response rate obtained (29.7%) is similar to that observed in recent questionnaires to Spanish SF⁷ and other countries⁸. The distribution of the response rate by Autonomous Communities may be conditioned by the level of development of this activity, by the number of SFs involved in it and by the type of SF (SF-NH or SF-Hosp).

The characteristics of the SF serving institutionalized patients in NH could be summarized in a profile of SF as hospital department, public ownership, with a wide variability in the number of NH and patients treated by SF and with a partial dedication of the specialist pharmacist, as this practice is shared with the hospital's own activity.

Dimension 1: Pharmacotherapy management system and rational use of drugs, MD and NP

Disparity of results can be noticed according to the pharmaceutical product: in 75% of the surveyed SF, the drugs and NP to be used in NH are evaluated and selected from a Pharmacy and Therapeutics Committee (P&T) and, in slightly more than half of cases (51.3%), this committee has the participation of health professionals of the NH. These facts are important aspects, as they confirm that it is possible to incorporate this inherent hospital pharmacy work tool in this specific healthcare area. On the contrary, the

participation of the SFs in the management of MD is lower (38.5%) which, without a doubt, it constitutes a line of work aimed at improving.

The quality of the provided assistance improves when the SF conducts a comprehensive treatment management. The opposite implies in the dispensation to one or more alternative pharmaceutical services (pharmacy office or other SF), which contributes to polypharmacy⁹ and has an impact on patient safety in relation to the use of medications¹⁰ by increasing the complexity of the processes and the workload in the NH. In this regard, it should be noted that 67% of SFs perform comprehensive management, and 15% with exceptions, essentially the non-dispensing of unfunded drugs (23%).

The MDs constitute a resource with considerable economic cost and have a relevant impact on the quality of care provided to the patient. Although the SF is legally responsible for its management, only 38.5% participated in its selection, 28.8% in the dispensation and 19.2% had programs for rational use. The lack of tradition of the SF-Hosp in this type of management would explain this situation, but the healthcare features of the NH need to be covered in an efficient way. Thus, the interdisciplinary programs between SF and the NH nursing staff, who share responsibility in the evaluation, selection and management of MD, represent an opportunity for improvement in the care provided to institutionalized patients¹¹.

Dimension 2: Prescription, dispensing and administration procedures for drugs, MD and NP

The most used prescription system was paper format with computer transcription. The assisted electronic prescription (AEP), identified as a safe practice in the use of drugs, had a level of implantation (34.6%) that resulted lower than that estimated in the hospital setting (45.5%)¹². Others, such as the pharmaceutical validation of the prescription (prior to dispensing), were carried out in 88.5% of SF, close to the 100% recommended¹³. The dispensing of individualized unitary dose was the most used system (71.2%), although less than estimated in the hospital setting (83.3%)¹²; and less than 60% specified any intervention related to the drug administration process. Therefore, in general terms, hospital standards are not being reached even though they are considered a benchmark and applicable in NH. This cir

cumstance is logical when taking into account that hospital pharmacy is still in the process of joining this healthcare area. Thus, while the processes of pharmaceutical validation and dispensing in unitary doses appear to be consolidated –or in the process of doing so–, a greater effort seems to be necessary in order to increase the involvement of SFs in the drug administration, a procedure related to a greater risk of drug related problems¹⁰.

Dimension 3: Development of pharmaceutical care

For its correct development, the SPC requires a complete and agile access to the patient's clinical and pharmacotherapeutic record, especially when treating chronic patients. In fact, the unique electronic medical record is one of the great challenges of the Spanish healthcare system when aiming to ensure proper care¹⁴. It should be noted that the access of the SF to the clinical history of the NH was inferior to the access to the clinical history of primary and hospital care. This fact can be explained due to the majority of the cases being SF-Hosp, as well as because the clinical history of the NH was in paper format. This reflects a fragmentation still existing between these areas, the lack of integration of health care provided in the NH within the health system's health structure, and the dependence on not sufficiently coordinated administrations.

Out of SFs, 75% consider that they provide the same level of pharmaceutical care to all treated patients. In cases where this situation was not reached (25%), the main reason was the limited availability of time, a situation that –according to the survey data– is more closely related to the SF-Hosp, as a considerable amount of pharmacists have other unrelated to NH tasks assigned.

The comprehensive and periodic treatment review is a strategic line, as well as a need to optimize the use of health resources and to improve health outcomes in this population¹⁵. The majority of SF performed a periodic review of the treatment, but only 22 SF (42.3%) took into account the use of medications regarding the patient's clinical and personal context, recommended revision level in older patients, with multimorbidity, polypharmacy, frailty or institutionalized¹⁶.

Half of the SF developed population intervention programs aimed at groups of patients with similar characteristics that may be subsidiaries of the same intervention, mainly focused on conciliation and deprescription. In contrast, nutritional assessment and intervention on high-risk medications in chronic patients¹⁷ were addressed by few SF (25.0%). The majority of these programs were initiatives suggested by the SFs, by consensus of the interdisciplinary team of the NH in 53.8% of cases. Although this data can be considered good, the need to carry out a comprehensive approach requires a greater effort to strengthen the consensus and involvement of the interdisciplinary team to ensure a greater degree of success.

Dimension 4: Health education programs aimed at the population served and health professionals in the NH healthcare area

The knowledge that NH personnel have about the use of medicines contributes to medication errors (ME), being the administration one of the processes where more errors occur¹⁰. Virtually, all of the SF (94.2%) provide information to health personnel in 89.9% of cases from the consultations received. On the contrary, pharmacists do not participate in a majority way (36.5%) in continuing education programs. Two possible causes would explain this low participation: the small number of training courses in this field of care, and the aforementioned fact that the Hospital Pharmacy is in the process of integration. Thus, against this background, SFs should promote and increase their participation in these programs to improve knowledge about the correct and safe use of medicines.

Dimension 5: Development of nutritional assessment programs

Malnutrition is a very prevalent geriatric syndrome in institutionalized elderly (1.5-66.5%). It has an important impact on morbidity and mortality, requires an interdisciplinary approach¹⁸ and, therefore, it is one of the main aspects that are valued in the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)¹⁹. To achieve rational use, the SF should participate in the entire

process (nutritional assessment, indication and monitoring) as part of the interdisciplinary team (dietitian, doctor, nursing staff). This was only observed in 25.0% of the SFs, although slightly more than half (53.8%) participated in clinical decision-making related to its use (advice on administration of medications by tube) and about 80% had a consensual selection and had them individually dispensed.

Dimension 6: Integration into the center's assistance team

The integration of the pharmacist in the NH care team is a reality for many SF, defined as the meeting with the doctor and/or nurse (82.7%). Although it is a fact that can be very positively considered, the active participation of the pharmacist in the CGA is still low (16.3%). This line of work is the main tool for multidimensional assessment, the elaboration of a comprehensive treatment and monitoring plan for the chronic patient²⁰. Thus, the best results are achieved by working in an integrated way within the healthcare team²¹⁻²⁴. Accordingly, active participation in the CGA could be considered the key process on which to develop the SPC assistance activity for this population²⁵. The possible causes that can motivate this low participation could be the need to move to the NH, to make the pharmacist's schedules compatible with the NH organization–, to require an agile and complete access to the information, and the possibility that in some NH this service is still not established.

Dimension 7: Inter-level Integrated Care

Care transitions are a source of adverse events in these patients, due to lack of continuity of care and communication/integration problems between the structures serving them²⁶. The reconciliation of medication to hospital discharge has been shown to reduce readmissions, emergency visits and rehospitalization for adverse drug-related events (ADE)²⁷. Therefore, it should be a priority intervention for this population. Only 22 SF (46.2%) indicated reconciliation. Due to the existing fragmentation, the fact that the pharmacist serving NH patients belongs to the SF-Hosp can facilitate the development of this task. In accordance with this situation, the initiative of the professionals involved to alleviate this lack of integration/coordination and reach the micro level with assistance programs with certain medical specialties or the joint assessment of patients between levels^{28,29} is appreciated.

Dimension 8: Management indicators

Activity indicators of pharmaceutical provision to NH were the most commonly used, focused on the drug. This is probably because they were used in the hospital environment, and because they were easily obtained with the available information systems. It is necessary to enhance their use, standardize them and incorporate new indicators related to the patient and the use of health resources. This will allow evaluating the effectiveness and efficiency of pharmaceutical interventions, making comparisons and synthesizing the evidence³⁰. In addition, having adequate information systems is essential to record the interventions and their results.

Dimension 9: Medication safety management

The institutionalized population in NH is particularly vulnerable to ADE due to factors related to the organization, processes/procedures, characteristics of the environment, professionals and patients. Administration, monitoring and documentation processes are critical in the generation of ME and ADE in this area, unlike prescription and dispensing, with much lower rates¹⁰. Less than half of the SF (46.2%) have a program to minimize ME, which is in line with other authors¹² and seems to confirm that the culture of safety in the use of drugs is less developed in NH than in hospitals. Thus, it is considered necessary to strengthen the safety of the use of medicines from the SF by identifying, intervening and training in the processes and elements that make the greatest impact.

Dimension 10: Research Activity

The number of SFs that develop lines of research in this healthcare area is very small, with nutritional monitoring and deprescription being the most

studied care aspects. The involvement of the SF in taking the initiative, developing and participating in it has a wide margin for improvement.

CRONOS group participation ensured that the survey was sent to all the SFs serving at NH, but there was no response from Cantabria (there is no SPP from SF), Extremadura (limited development) and Madrid, where there are specialized pharmacists who carry out PC activities in NH but not from SFs. By getting answers from all the Autonomous Communities with SF serving at NH, we understand that the findings could be extrapolated to all.

Overall, the data collected in this paper allow us to confirm that the SPP in NH from SF is a fact in almost all of Spain, although with a heterogeneous degree of implementation and development. From an assistance perspective, important differences are appreciated in essential aspects, such as the degree of integration of the pharmacist in the healthcare team, coordination with other care levels, the development of a specific drug formulary system for this population, or MD management, while the involvement in the development of training and research activities is still very low. This situation shows the need to go deeper into the SPC care model to be implemented in NH, but it also shows the finding that the development of an integrated and person-centered SPC in NH is possible.

Funding

This study is part of the MAFCAS research project (Specialized Pharmaceutical Provision in Nursing Homes in Spain. Model of Person-Centered Pharmaceutical Care) financed through research grants and teaching and assistance projects for working groups of the Spanish Society of Hospital Pharmacy in the 2016-2017 call.

Bibliography

- Martínez-Velilla N, Aldaz Herce P, Casas Herrero A, Gutiérrez-Valencia M, López Sáez de Asteasu M, Sola Mateos A, et al. Heterogeneity of Different Tools for Detecting the Prevalence of Frailty in Nursing Homes: Feasibility and Meaning of Different Approaches. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(10):898.e1-8. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.06.016
- Nieto JJ, del Barrio J (coords.). Lo sociosanitario: de los casos reales al modelo. [Internet] Fundación Economía y Salud; 2018 [accessed 05/05/2019]. Available at: http://www.fundacioneconomiaysalud.org/wp-content/uploads/Lo-sociosanitario_De-los-casos-reales-al-modelo.pdf
- 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].
- 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 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [accessed 23/09/2018]. Available at: http://www.sefh.es/sefhpdfs/dossier_CRONOS_2013.pdf
- Aliberas J, Catalán A, Pons JMW. Modelos asistenciales de prestación farmacéutica en centros sociosanitarios [Internet]. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [accessed 28/11/2018]. Available at: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2436/modelos_asistenciales_prestacion_farmaceutica_sociosanitarios_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Escobar Pérez J, Cuervo Martínez A. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. *Av Medición* [Internet]. 2008 [accessed 21/11/2016];6(1):27-36. Available at: http://www.humanas.unal.edu.co/psicometria/files/7113/8574/5708/Articulo3_Juicio_de_expertos_27-36.pdf
- Beobide I, Fernández-Villalba EM, Delgado E, Juanes A, Negro E, de la Riva A, et al. Encuesta sobre el proceso de dispensación de medicamentos a centros residenciales y sociosanitarios. Comunicación tipo póster presentada en el 62 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Madrid: Spain octubre 2017.
- Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing—2016. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017;74:1336-52. DOI: 10.2146/ajhp170228
- Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Factors associated with polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatric Med.* 2012;28:199-216. DOI: 10.1016/j.cger.2012.01.004
- AhJumaili AA, Doucette WR. Comprehensive literature review of factors influencing medication safety in nursing homes: using a systems models. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:470-88. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.12.069

Acknowledgement

To the members of the research team of the MAFCAS project: Patricia Bravo, Idoia Beobide, Ana Bandrés, Dani Sevilla, Virginia Saavedra, M^a Dolores Martínez, M^a José Otero, Bernardo Santos.

To Nuria Iglesias, Jesús Martínez and Blanca de la Nogal.

Presentation at Congresses

National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. Palma de Mallorca (Spain): November 8-10, 2018.

Conflict of interest

This work is part of a research project financed with grants to SEFH working groups. Funding is aimed at supporting the execution of the project, but does not translate into value transfers to researchers, except for the financing of a team's intern, Isabel Gil Gómez.

Contribution to scientific literature

To typify the specialized pharmaceutical service provision in nursing homes centers of Spain according to determining aspects for the improvement of care quality.

To contribute to the design of a specialized pharmaceutical person-centered care service provision model integrated into the healthcare area.

- Quintana Vargas I, Moreno Miralles A, Tomás Madrid M, Monleón Ruiz M, Montero Bau A, Peris-Martí JF. Abordaje interdisciplinar de la gestión de productos sanitarios en el ámbito sociosanitario. *Farm Hosp.* 2017;41:497-507. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10738
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia de seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud. Período (2015-2020) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [accessed 28/11/2018]. Available at: <https://www.seguridadelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020/>
- Sanjurjo M, Ribas J. 2020. Líneas estratégicas y objetivos. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2011 [accessed 28/11/2018]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2012. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012 [accessed 05/05/2019]. Available at: https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
- Meyer-Masseti C, Meier CR, Guglielmo BJ. The scope of drug-related problems in the home care setting. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:325-34. DOI: 10.1007/s11096-017-0581-9
- National Health System Brent. Clinical Commissioning Group. Medicines Optimisation: Clinical Medication Review – A Practice Guide [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2014 [accessed 05/05/2019]. Available at: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/08/Brent-CCG-Medicines-Review-Practice-Guide-2014.pdf>
- Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [accessed 08/12/2018]. Available at: https://www.seguridadelpaciente.es/recursos/documentos/2014/Proyecto_marc_nipo.pdf
- Bell CL, Lee AS, Tamura BK. Malnutrition in the nursing home. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18:17-23. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000130
- Sanjoaquin Romero AC, Fernández Arín E, Mesa Lampré MP, García-Arilla Calvo E. Valoración Geriátrica Integral. En: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Tratado de Geriatria para residentes [Internet]. Madrid: Coordinación editorial por International Marketing & Communication (IM&C) S. A.; 2006 [accessed 18/12/2018]. Available at: <https://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html>
- Abizanda P, Gallego J, Sánchez P, Díaz C. Instrumentos de valoración geriátrica integral en los servicios de geriatría de España: uso heterogéneo de nuestra principal herramienta de trabajo. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2000;35:261-8.

21. Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging*. 2012;29:495-510. DOI: 10.2165/11631720-000000000-00000
22. Nazir A, Unroe K, Tegeler M, Khan B, Azar J, Boustani M. Systematic Review of Interdisciplinary Interventions in Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(7):471-8. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.02.005
23. Kua CH, Mak V, Lee S. Health Outcomes of Deprescribing Interventions Among Older Residents in Nursing Homes: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(3):362-72.e11. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.10.026
24. Hazen ACM, de Bont AA, Boelman L, Zwart DLM, de Gier JJ, de Wit NJ, *et al*. The degree of integration of non-dispensing pharmacists in primary care practice and the impact on health outcomes: A systematic review. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14:228-40. DOI: 10.1016/j.sapharm.2017.04.014
25. Peris-Martí JF, Fernández-Villalba E, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, García-Mina Freire M. Reflexión sobre la prestación farmacéutica en centros sociosanitarios; entendiendo la realidad para cubrir las necesidades. *Farm Hosp*. 2016;40:302-15. DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10430
26. World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety (WHO/HIS/SDS/2017.6) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [accessed 26/06/2017]. Available at: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>
27. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JE. Effectiveness of pharmacist led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e010003. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010003
28. Iglesias Barreira R, Albiñana Pérez MS, de la Fuente Fernández I, Taboada López RJ, López Sandomingo L, Rodríguez Legazpi I, *et al*. Role of teleneurology in health and social centers. *Eur J Clin Pharm*. 2014;16:346-52.
29. Fernández-Villalba E, Peris-Martí J, Mena Rodríguez F, Marraes Lozano S, Quintana M, Martínez-Antequera P. Telemonitorización de pacientes mayores dependientes en tratamiento con anticoagulantes antiVitamina-K coordinado desde un Servicio de Farmacia. Comunicación tipo póster AS-24. Libro de Resúmenes del VI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico y I Conferencia Nacional de Pacientes Activos; 27-29 de marzo de 2014; Sevilla: S&H Medical Science Service; 2014. p. 220 [accessed 18/12/2018]. Available at: <http://vi.congresocronicos.org/documentos/libro-comunicaciones.pdf>
30. Millar AN, Daffu-O'Reilly A, Hughes CM, Alldred DP, Barton G, Bond CM, *et al*. Development of a core outcome set for effectiveness trials aimed at optimising prescribing in older adults in care homes. *Trials*. 2017;18:175. DOI: 10.1186/s13063-017-1915-6



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal

Implementation and results of a risk-sharing scheme for enzyme replacement therapy in lysosomal storage diseases

María Dolores Edo-Solsona¹, Isidro Vitoria-Miñana², José Luis Poveda-Andrés¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. España. ²Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. España.

Autor para correspondencia

María Dolores Edo Solsona
Avda. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España.

Correo electrónico:
edo_marsol@gva.es

Recibido el 16 de abril de 2019;
aceptado el 3 de noviembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11262

Cómo citar este trabajo

Edo-Solsona MD, Vitoria-Miñana I, Poveda-Andrés JL. Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal. *Farm Hosp.* 2020;44(1):10-5.

Resumen

Objetivo: Describir la implantación y los resultados de un programa de riesgo compartido para el tratamiento enzimático sustitutivo de enfermedades lisosomales.

Método: Se diseñó y aplicó el programa en un hospital de referencia para enfermedades congénitas del metabolismo. La consecución de los acuerdos requirió las siguientes fases: 1) Definir y consensuar las variables y criterios de respuesta al tratamiento; 2) asignar el porcentaje de descuento a cada escalón de efectividad; 3) elaborar y firmar el acuerdo por todas las partes; 4) implantar el acuerdo; 5) individualizar la gestión de compras; 6) evaluar los resultados clínicos, y 7) emitir un informe anual.

Resultados: Se incluyeron ocho pacientes en el programa (cuatro con enfermedad de Hurler, dos con enfermedad de Pompe y dos con enfermedad de Gaucher), siendo cinco de ellos mujeres y tres varones. Tras analizar las variables y criterios de respuesta definidos, todos los pacientes presentaron efectividad plena tras dos o tres años de seguimiento, excepto uno de ellos que no se pudo evaluar. Dada la efectividad alcanzada, el hospital realizó el pago íntegro de todos los tratamientos administrados.

Conclusiones: El programa de riesgo compartido implantado es la primera experiencia publicada de pago por resultados clínicos en medicamentos huérfanos en España. El impacto económico ha sido limitado y la implantación del programa no ha estado exenta de complejidad de

Abstract

Objective: To describe a risk-sharing program's implementation and results on enzyme replacement therapy for lysosomal diseases.

Method: The program was designed and implemented in a referral hospital for congenital metabolic diseases. The conclusion of agreements required the following phases: 1) To define and agree on response variables and criteria to treatment; 2) to assign discount percentage to each stage of effectiveness; 3) to prepare and sign the agreement by all parties; 4) to implement the agreement; 5) to individualize purchases management; 6) to evaluate clinical results, and 7) to issue an annual report.

Results: Eight patients were included in the program (four with Hurler's disease, two with Pompe and two with Gaucher), five of them were women and three were men. After analyzing the defined variables and response criteria, all patients presented full effectiveness after two or three years of follow-up except one of them that could not be evaluated. Given the effectiveness achieved, the hospital made full payment of all administered therapies.

Conclusions: The implanted risk-sharing program is Spain's first published event of paying for clinical results using orphan drugs. Economic impact has been limited, and program implementation has gone through a complex process of formulation and management. However, the greatest

PALABRAS CLAVE

Acuerdos de riesgo compartido; Medicamentos huérfanos; Terapias de sustitución enzimática; Resultados en salud; Efectividad; Acceso.

KEYWORDS

Risk-sharing agreements; Orphan drugs; Enzyme replacement therapies; Health outcomes; Effectiveness; Access.



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.

formulación y de gestión. Sin embargo, el mayor logro ha sido reducir la brecha de conocimiento entre eficacia y efectividad, constatando que las terapias administradas han mostrado los beneficios óptimos por los que está dispuesto a pagar el financiador.

Introducción

De acuerdo con el informe "Health at a Glance: Europe 2016"¹, el envejecimiento de la población y la mayor esperanza de vida han aumentado la carga de los sistemas sanitarios. Este coste creciente de la asistencia sanitaria es un problema importante para la mayoría de los países de la Unión Europea, que mantienen una cobertura sanitaria casi universal^{1,2}. En este sentido, la incorporación de innovaciones terapéuticas, cada vez más caras, a las prestaciones garantizadas por el Sistema Nacional de Salud ha de cumplir un doble objetivo: la garantía de acceso de los pacientes a los medicamentos innovadores sin menoscabar la sostenibilidad económica del sistema. La consecución del equilibrio necesario entre este doble objetivo y las incertidumbres generadas en la incorporación de algunos medicamentos han llevado al desarrollo de experiencias novedosas para el pago de la innovación que suponen nuevos escenarios de relación entre responsables de la compra y proveedores del medicamento. Este tipo de acuerdos se denominan acuerdos de riesgo compartido (ARC) y de forma amplia se aplican a todos los esquemas de relación y contratación que vinculan el precio de una innovación terapéutica con una serie de variables asociadas a objetivos y resultados.

Estos esquemas de financiación no son nuevos en el ámbito de los medicamentos, disponiendo de múltiples ejemplos en los últimos 25 años, tal y como muestra la revisión de Carlson *et al.*, en la que se identificaron 437 ARC a nivel mundial³. El ritmo de adopción de estos acuerdos ha ido variando según los países, siendo los más activos Australia, Italia, Suecia, Estados Unidos y Reino Unido, en los que se ha renovado una tendencia al alza después de una pausa en 2012-2013. La tipología de ARC observada recorre un amplio gradiente que va desde las formas más simples de acuerdos precio-volumen hasta las formas más elaboradas de contratos sobre la efectividad con garantía de resultados. Estos últimos son los que despiertan mayor interés en la actualidad, dado que la inversión de recursos está justificada cuando se traduce en un beneficio real en condiciones de práctica clínica.

En España, las experiencias de ARC son escasas y se dispone de poca información al respecto. El primer ARC basado en resultados clínicos tuvo lugar en febrero de 2011 a nivel hospitalario (Hospital Virgen de las Nieves, Granada) para la adquisición de ambrisentan en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Ese mismo año se firmó el primer ARC entre una Administración Pública y una compañía farmacéutica, concretamente entre el Institut Català d'Oncologia, el Servei Català de Salut (CatSalut) y el laboratorio farmacéutico que comercializaba gefitinib para cáncer de pulmón no microcítico. Este acuerdo piloto, cuyos resultados se han publicado recientemente⁴, ha permitido la implantación de otros esquemas de pago por resultados en el CatSalut⁵ siguiendo una guía metodológica con criterios de aplicación de ARC en el ámbito farmacoterápico⁶.

Los medicamentos huérfanos (MMHH) son candidatos idóneos para formar parte de un programa de pago por resultados clínicos. Se trata, según la legislación europea vigente, de medicamentos indicados para tratar enfermedades raras, que no afectan a más de cinco personas por cada 10.000 y que carecen de tratamiento alternativo⁷. Las dos características que hacen que estos medicamentos sean óptimos para la aplicación de un esquema de pago vinculado a resultados son: 1) El alto impacto económico que suponen, y 2) la elevada incertidumbre que existe en referencia a la eficacia y seguridad, consiguiendo algunos de ellos la autorización de comercialización de forma condicional o bajo circunstancias excepcionales⁸.

Por todo ello, nos planteamos la implantación de un programa ARC en la adquisición de las terapias enzimáticas sustitutivas (TES). Están indicadas para un grupo de errores congénitos del metabolismo causados por el déficit de alguna de las funciones lisosomales. Hay descritas más de 50 entidades clínicas diferentes, siendo la prevalencia de 1/7.700 recién nacidos⁹. La TES consigue enlentecer la progresión de la enfermedad y

achievement has been to reduce the knowledge gap between efficacy and effectiveness, stating that the therapies administered have shown the optimal benefits for which the funder is willing to pay.

mejora muchos de los síntomas clínicos; sin embargo, debido a su elevado tamaño no difunde libremente a través de las membranas ni alcanza concentraciones terapéuticas en algunos tejidos diana¹⁰.

El objetivo del presente trabajo es detallar el diseño y la consecución de un programa de riesgo compartido implementado para la adquisición de TES, así como mostrar los resultados clínicos y económicos derivados del programa en un hospital de referencia para enfermedades congénitas del metabolismo.

Métodos

Se diseñó y aplicó un programa de riesgo compartido para la adquisición de las TES en un hospital designado como Centro, Servicio y Unidad de Referencia (CSUR) para enfermedades metabólicas congénitas tanto infantiles como del adulto. El programa se inició en enero de 2012 y se incluyeron todos los pacientes con lisosomopatías de nuevo diagnóstico con prescripción de TES. La secuencia de trabajo que se llevó a cabo en el diseño del programa y la consecución de los acuerdos tuvo las siguientes fases:

1. Definir las variables y criterios de respuesta al tratamiento y establecer una gradación de efectividad del tratamiento con el médico prescriptor y el departamento médico del laboratorio. En primer lugar se revisaron, para cada fármaco, las variables clínicas de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos y las guías clínicas. Se informó al médico de la incorporación del paciente al programa y se intentó ensamblar la bibliografía disponible en cuanto a variables de respuesta a la realidad clínica de cada paciente. Para facilitar la consecución de la parte económica del acuerdo, se establecieron diferentes escalones de efectividad del tratamiento en función del número de variables clínicas que cumplía el paciente (efectividad plena, moderada, leve, sin respuesta). Finalmente, la propuesta elaborada en común entre el médico y el farmacéutico se presentó al departamento médico del laboratorio y se hicieron las modificaciones pertinentes hasta el acuerdo de las tres partes.
2. En nuestro hospital, el esquema de riesgo compartido elegido fue el que vinculó un porcentaje de reembolso por parte del laboratorio, previamente pactado entre las partes, a la efectividad del fármaco en la práctica real. De este modo, el servicio de farmacia y el departamento económico del laboratorio se reunieron para asignar dicho porcentaje de descuento a cada escalón de efectividad, siendo el pago íntegro por parte del hospital cuando la efectividad alcanzada fuera del 100%.
3. Elaboración y firma del acuerdo por todas las partes. Cada acuerdo constó de una parte común constituida por las cláusulas que los gabinetes jurídicos consideraron oportunas: objetivo del contrato, descripción y características, condiciones de realización, participantes, condiciones económicas, obligaciones del centro, consentimiento informado, farmacovigilancia, duración, resolución del acuerdo, acuerdo de confidencialidad, protección de datos y jurisdicción. La parte específica para cada paciente se denominó Anexo I y en ella se describieron la enfermedad, las variables de respuesta y el escalado de efectividad. Cada documento se firmó por el gerente del hospital y la compañía farmacéutica. Además, el Anexo I requirió la firma del médico responsable y del jefe de servicio de farmacia.
4. Tras la firma del contrato, se informó al paciente de su inclusión en el programa y éste firmó el consentimiento informado e inició el tratamiento en hospital de día. La implantación del acuerdo no modificó la práctica clínica en cuanto a la posología prescrita.
5. Con el fin de conocer el número de viales exactos que cada uno de los pacientes consumía, se llevó a cabo un control estricto de las dosis y los viales empleados para cada paciente, sin modificar la dinámica de trabajo habitual en la que se comparten viales para los pacientes citados el mismo día.

6. Al año del inicio del tratamiento, el farmacéutico se reunió con el médico responsable del paciente, se evaluaron las variables de respuesta y se determinó si la efectividad del tratamiento fue plena, moderada o leve. Todo ello se reflejó en un informe que se remitió al laboratorio con el fin de aplicar los descuentos acordados en el caso de que la efectividad alcanzada no hubiera sido plena. La evaluación de la efectividad del tratamiento (dentro del programa de riesgo compartido) se llevó a cabo durante dos años en todos los pacientes excepto en dos pacientes con enfermedad de Hurler, que se evaluaron durante tres años.

Resultados

Se incluyeron ocho pacientes en el programa (cuatro con enfermedad de Hurler, dos con enfermedad de Pompe y dos con enfermedad de Gaucher), siendo cinco de ellos mujeres y tres varones.

Los criterios de efectividad y los tipos de respuesta se definieron para cada TES en función de si se trataba del primer año de tratamiento o posteriores y la edad de cada uno de los pacientes. Los cuatro pacientes con enfermedad de Hurler eran niños con edades entre uno y tres años. En la tabla 1 se muestran las variables clínicas definidas para los mismos.

En estos pacientes fue necesario definir criterios de efectividad y tipos de respuesta diferentes al año y a los dos años de tratamiento debido al importante aclaramiento de los depósitos de glucosaminoglicanos (GAG) que se produce durante los primeros meses de tratamiento y a la estabilización de niveles de los mismos que se observa en el segundo año, de acuerdo con la experiencia de nuestros médicos de la unidad de metabolopatías y la evidencia disponible^{11,12}. Los dos pacientes con enfermedad de Pompe eran adultos (46 y 40 años), por lo que la definición de los criterios de respuesta se fundamentó en las variables clínicas definidas en ensayos pivotaes, que a su vez eran las mismas que evaluaban los médicos de nuestro hospital en su práctica clínica¹³ (Tabla 2). Finalmente, en cuanto a los dos pacientes con enfermedad de Gaucher, uno era adulto (42 años) y el otro pediátrico (dos años). En esta enfermedad la bibliografía es más abundante y las propias guías clínicas definen los criterios de efectividad al tratamiento y los tipos de respuesta tanto en niños como en adultos^{4,15}. Así, en el paciente adulto, en el que los síntomas predominantes de la enfermedad eran óseos, tres de los seis criterios definidos estaban relacionados con la patología ósea. Sin embargo, en la niña afectada se valoraron otros criterios primarios y secundarios más ajustados a la edad de la paciente y que se muestran en la tabla 3.

Tabla 1. Criterios de efectividad y respuesta a laronidasa en pacientes con enfermedad de Hurler pediátricos

Criterios 1.º año de tratamiento	
Criterio principal: Disminución excreción urinaria de GAG	
Criterios secundarios:	
<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría en las pruebas respiratorias (polisomnografía y FCV) • Aumento del volumen hepático y esplénico acorde con la edad • Detención de la evolución natural de la enfermedad en informes y valoración conjunta de los diferentes especialistas que tratan al paciente 	
Criterios 2.º año de tratamiento y posteriores	
<ul style="list-style-type: none"> • Estabilización o aumento <5% de los GAG urinarios • Mejoría o no progresión en las pruebas respiratorias (polisomnografía y FCV) • Aumento del volumen hepático y esplénico acorde con la edad • Detención de la evolución natural de la enfermedad en informes y valoración conjunta de los diferentes especialistas que tratan al paciente (neuropediatras, otorrinolaringólogos, oftalmólogos, cardiólogos, reumatólogos) 	
Tipos de respuesta/efectividad 1.º año de tratamiento	
Efectividad plena	Disminución de GAG >40%
Efectividad moderada	Disminución de GAG entre el 25 y 40%
Efectividad leve	Disminución de GAG <25%
Tipos de respuesta/efectividad 2.º año y posteriores de tratamiento	
Efectividad plena	Cumple los cuatro criterios
Efectividad moderada	No cumple alguno de ellos

FCV: Capacidad vital forzada; GAG: glucosaminoglicanos.

Tabla 2. Criterios de efectividad y respuesta a alglucosidasa alfa en paciente con enfermedad de Pompe adulto

Criterios de respuesta 1.º y 2.º año de tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> • Medición de la fuerza muscular • Test de la marcha de seis minutos • Capacidad vital forzada en sedestación y decúbito 	
Tipos de respuesta/efectividad 1.º y 2.º año de tratamiento	
Efectividad plena	Deterioro anual < 10% en los tres criterios
Efectividad moderada	Deterioro anual entre el 10-20% en algún criterio
Efectividad leve	Deterioro anual entre el 10-20% en dos o más criterios
Sin respuesta	Deterioro anual >20% en algún criterio

En cada paciente se midieron las variables clínicas que formaban parte de los criterios de respuesta antes de iniciar el tratamiento y anualmente tras la administración de la TES. Los cuatro pacientes con enfermedad de Hurler (ARC1, ARC4, ARC6 y ARC9) mostraron una disminución de GAG en orina superior al 40% durante el primer año de tratamiento respecto a los niveles basales. Esta disminución continuó en los cuatro pacientes al segundo año de tratamiento. El seguimiento de los pacientes ARC1 y ARC4 se mantuvo durante un periodo total de tres años (Figura 1). Ambos pacientes presentaron una estabilización o incluso un pequeño aumento de GAG, tal y como estaba contemplado en los criterios de efectividad elaborados. En cuanto al resto de variables, no se les practicaron las pruebas respiratorias por la imposibilidad de colaborar dada su corta edad, los tamaños de hígado y bazo se normalizaron y los médicos de diferentes especialidades constataron la no progresión de la enfermedad.

De los dos pacientes con enfermedad de Pompe que se incluyeron en el programa, el paciente ARC3 inició tratamiento en julio de 2012 y tuvo que suspenderlo por patología oncológica concomitante. Aunque dicho paciente reanudó el tratamiento meses más tarde, se extrajo del programa, dado que se consideró que los efectos secundarios de la quimioterapia podían enmascarar la efectividad de la TES. Por otra parte, al paciente ARC10 se le practicaron las tres pruebas definidas en el acuerdo. La exploración clínica con evaluación de fuerza muscular al año era superponible a la realizada antes del tratamiento, y a los dos años incluso mejoró en algunos grupos musculares. En el test de la marcha de seis minutos, el paciente

caminó 318 metros (pretratamiento), 306 metros (al año) y 341 metros (a los dos años). Las pruebas de función respiratoria mostraron mejoría al año y a los dos años en algunos parámetros, concretamente en la presión inspiratoria máxima (PIM) y en la presión espiratoria máxima (PEM). Concretamente,

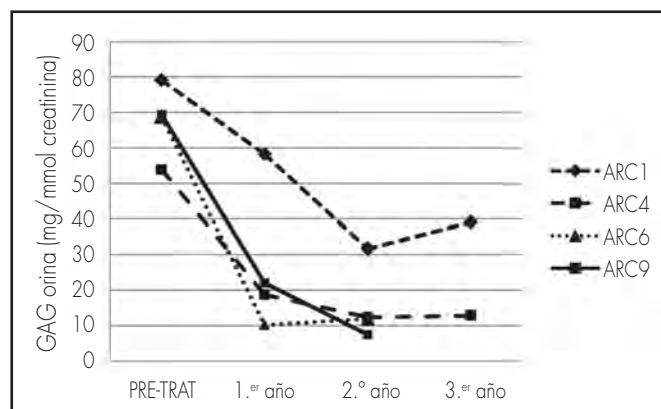


Figura 1. Evolución de glucosaminoglicanos (GAG) en pacientes con enfermedad de Hurler tratados con laronidasa.

Tabla 3. Criterios de efectividad y respuesta a imiglicerasa en pacientes con enfermedad de Gaucher

PACIENTE ADULTO	
Criterios de respuesta 2.º año de tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> • Normalización de hemoglobina • Normalización de plaquetas • Normalización del volumen de hígado y bazo • Reducir o eliminar el dolor óseo y evitar la aparición de crisis óseas • Mantenimiento de una densidad mineral ósea normal • No progresión de la lesión ósea presente 	
Tipos de respuesta/efectividad 2.º año de tratamiento	
Respuesta plena	Alcanzar ≥ 4 criterios
Respuesta moderada	Alcanzar 3 criterios
Sin respuesta	Alcanzar ≤ 2 criterios
PACIENTE PEDIÁTRICO	
Criterios primarios 1.º y 2.º año de tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la hemoglobina hasta valores normales para la edad • Aumento de plaquetas hasta cifras normales • Evitar esplenectomía • Reducción de la hepatoesplenomegalia para no producir síntomas 	
Criterios secundarios 1.º y 2.º año de tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento adecuado siguiendo su curva de crecimiento • No dolores ni infartos óseos • Reducción de quitotriosidasa y/o de CCL18/PARC en un 10% • Reducción del volumen de hígado y de bazo en un 20% 	
Tipos de respuesta/efectividad	
Efectividad plena	Alcanzar tres de los cuatro criterios primarios
Efectividad moderada	Alcanzar dos de los cuatro primarios y dos de los cuatro secundarios
Efectividad leve	Alcanzar uno de los cuatro primarios y tres o menos de los secundarios

la PIM evolucionó desde 54% pretratamiento a 70% al año y 58% a los dos años, y la PEM de 47% pretratamiento a 63% al año y 53% a los dos años. Por lo tanto, en el ARC10 se alcanzó efectividad plena al no obtener deterioro en ninguno de los tres parámetros evaluados.

Al paciente con enfermedad de Gaucher adulto se le realizó la valoración de la efectividad del tratamiento a los dos años de iniciar el mismo, tal y como recomienda la bibliografía¹⁵. Las infusiones consiguieron normalizar los niveles de hemoglobina (12,2 g/dl), el recuento plaquetario (179 mil./mm³) y los volúmenes de hígado y bazo. En cuanto a los parámetros óseos, durante el tratamiento el paciente no presentó dolores óseos y la densidad mineral ósea fue normal, tanto en la columna vertebral lumbar como en la cabeza femoral. No se pudieron valorar las lesiones óseas, dado que el paciente se realizó la resonancia magnética varios meses después de la valoración bienal. En cualquier caso, el paciente presentó respuesta óptima, dado que se alcanzaron cinco criterios de los seis establecidos. En cuanto al paciente con enfermedad de Gaucher pediátrico, se cumplieron los cuatro criterios primarios, tanto al año como a los dos años de inicio del tratamiento, y de los cuatro secundarios se cumplieron todos excepto el descenso de quitotriosidasa en el segundo año, que aumentó de 2.065 a 2.528 nmol/ml/h. No obstante, la efectividad fue plena al alcanzarse los cuatro criterios primarios.

En febrero de 2016 finalizaron los ocho ACR, presentando todos efectividad plena tras dos o tres años de seguimiento, excepto el ACR3, que no se pudo evaluar. Dada la efectividad alcanzada, el hospital realizó el pago íntegro de todos los tratamientos administrados.

Discusión

El programa de riesgo compartido que hemos implantado es la primera experiencia publicada de pago por resultados clínicos en MMHH en España. A nivel europeo, Morel *et al.* revisaron acuerdos de riesgo compartido aplicados a MMHH implementados por las autoridades sanitarias en siete países europeos. Italia fue el país con mayor número de esquemas y los antineoplásicos fueron los MMHH más prevalentes en los acuerdos, siendo la mitad acuerdos financieros, y evaluando el resto resultados clínicos¹⁶. Desde Italia, varias publicaciones listan los fármacos vinculados a ARC basados en resultados clínicos, y entre ellos se encuentran algunos MMHH indicados en enfermedades raras oncológicas^{17,18} o fibrosis pulmonar idiopática¹⁹. Sin embargo, la información que detallan es muy limitada, indicando únicamente el tipo de esquema aplicado a cada fármaco, sin profundizar en sus características y descripción.

La implantación de los primeros ARC se llevó a cabo en el ámbito hospitalario donde surgieron los procesos de negociación, primero con acuerdos tipo precio-volumen y posteriormente con evaluación de resultados. La opacidad de estas decisiones, común en Europa, nos ha privado de conocer con detalle tales experiencias. En los últimos años, varios países europeos (Reino Unido, Italia, Francia, Alemania y recientemente Europa del este) han estado impulsando políticas nacionales de riesgo compartido para la adquisición de medicamentos, lo que ha permitido una mayor transparencia de éstos²⁰. Sin embargo, para poder aplicar estas políticas a nivel nacional es necesario, tal y como comentan Gonçalves *et al.*, la creación y actualización de registros informatizados en red donde figuren los datos necesarios para la implementación de acuerdos en función de los resultados clínicos²¹. Este requisito, junto con la complejidad de formulación y la elevada necesidad de gestión que requieren estos acuerdos, son los motivos por los que las autoridades sanitarias españolas descartan su uso a nivel nacional, posicionándolos a nivel autonómico u hospitalario.

Concretamente, en el curso de la implantación de nuestros acuerdos nos surgieron inconvenientes debidos a la limitada experiencia que existía al respecto. 1) Aparecieron reticencias por parte de la industria, que debía asumir el riesgo de que el medicamento no tuviese la efectividad real esperada, y por tanto, el descuento aplicable fuera superior al previsto para mantener la sostenibilidad del medicamento en el mercado. 2) Nos resultó especialmente complicado definir y consensuar con los clínicos y los departamentos médicos de los laboratorios las variables clínicas y los

tiempos de medida de dichas variables. 3) La organización y seguimiento de los ARC resultaron al principio complejos y necesitaron recursos para su implantación y evaluación periódica. En este sentido, intentamos simplificar el proceso y crear un modelo estándar de acuerdo que sin duda redujo la carga administrativa. No obstante, la potenciación de estructuras y sistemas de información en la administración sanitaria que facilitasen el análisis y monitorización de estos acuerdos mejoraría enormemente el seguimiento desde el punto de vista operativo²².

El impacto económico de la implantación del programa de riesgo compartido en nuestros pacientes fue muy limitado, dado que la efectividad alcanzada fue plena en todos ellos. Sin embargo, la decisión de utilizar esquemas de pago por resultados no estuvo fundamentada solo en cuestiones económicas, sino en disipar las incertidumbres de la efectividad de los tratamientos. En este mismo sentido, Clopés *et al.* describieron un impacto económico discreto, consiguiendo ahorrar un 4,5% del coste total de gefitinib⁴. Los autores remarcaron que el impacto potencial de los acuerdos de pago por resultados limitando las condiciones de uso de la terapia, fue mucho más relevante económicamente que el ahorro en sí. Así, el mayor logro alcanzado en la implantación de nuestro programa consideramos que ha sido reducir la brecha de conocimiento entre eficacia y efectividad. Además, los contratos establecidos se han caracterizado por permitir un amplio margen a los elementos de confianza mutua, en los que la relación entre comprador y proveedor fue fluida, y la elaboración de los acuerdos se realizó sin excesivos problemas, contribuyendo su clara vocación de aprendizaje.

En definitiva, los ARC son instrumentos que, debidamente diseñados, adaptados a la realidad local y evaluados, bajo el consenso sincero por ambas partes, pueden contribuir a alinear los intereses de financiadores y de la industria farmacéutica. El resultado perseguido es doble. Por un lado, contribuir a reforzar la farmacovigilancia, mejorando así el conocimiento de la efectividad y el control de la seguridad clínica de los MMHH, y por otro, favorecer el acceso de estos fármacos sin atentar contra la sostenibilidad del sistema. No obstante, los ARC no son un sustituto de los acuerdos tradicionales, ya que pueden no ser apropiados para todos los medicamentos ni para todas las instituciones sanitarias debido a las barreras previamente comentadas, como la infraestructura de datos insuficientes y las cargas administrativas o de iniciación²³.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A Jaime Dalmau Serra, de la Unidad de Nutrición y Metabolopatías del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, por su colaboración en el inicio del programa.

Conflicto de intereses

María Dolores Edo Solsona declara haber recibido honorarios como ponente por parte de Sanofi Genzyme.

Aportación a la literatura científica

La escasez de publicaciones donde se detallan las características y los resultados de los acuerdos de riesgo compartido basados en resultados clínicos dificulta conocer la viabilidad acerca de la implantación de este tipo de acuerdos. Además, en el entorno de una cobertura sanitaria casi universal, vincular el precio de los medicamentos huérfanos, de incertidumbre y coste elevados, con una serie de variables vinculadas a objetivos y resultados, parece una opción más que interesante. Opción que seguramente ganará más adeptos cuando la informatización en red de los registros de datos y la estandarización de los procedimientos sean una realidad.

Bibliografía

1. OECD/EU. Health at a Glance: Europe 2016. State of Health in the EU Cycle [monografía en internet]. París: OECD Publishing; 2016 [consultado 20/12/2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/9789264265592-en>
2. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019;20(2):273-86. DOI: 10.1093/biostatistics/kxx069
3. Carlson JJ, Chen S, Garrison LP. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(10):1063-72. DOI: 10.1007/s40273-017-0535-z
4. Clapes A, Gasol M, Cajal R, Segú L, Crespo R, Mora R, *et al*. Financial consequences of a payment-by-results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. *J Med Econ*. 2017;20(1):1-7. DOI: 10.1080/13696998.2016.1215991
5. Gasol-Boncompte M, Mora-Ripoll R, Gilabert-Perramon A. Experiencias en acuerdos de riesgo compartido y esquemas de pago basados en resultados (EPR) en el ámbito farmacoterapéutico (acuerdos de riesgo compartido) [monografía en internet]. Barcelona: Servei Català de Salut; 2014 [consultado 20/12/2018]. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/acords_risc_compartit/AES-2015_poster_68_ARC_def_09_06_2015.pdf
6. Segu Tolsa JL, Puig Junoy J, Espinosa Tomé C, coordinadores. Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados (EPR) en el ámbito farmacoterapéutico (acuerdos de riesgo compartido) [monografía en internet]. Barcelona: Servei Català de Salut; 2014 [consultado 20/12/2018]. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/acords_risc_compartit/guia_epr_castellano_1.0.pdf
7. Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, n.º 18 (22 de enero de 2000) [consultado 20/12/2018]. Disponible en: <http://boe.es/doue/2000/018/l00001-00005.pdf>
8. Campillo-Artero C, del Llano J, Poveda JL. Risk sharing agreements: with orphan drugs? *Farm Hosp*. 2012;36(6):455-63. DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.115
9. Gutiérrez-Solana LG. Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia. *Rev Neurol*. 2006;43(Supl 1):S137-44. DOI: 10.33588/rn.43S01.2006385
10. Li M. Enzyme Replacement Therapy: A Review and Its Role in Treating lysosomal Storage Diseases. *Pediatr Ann*. 2018;47(5):e191-7. DOI: 10.3928/19382359-20180424-01
11. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19-29. DOI: 10.1542/peds.2008-0416
12. Clarke LA. Iaronidase for the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011;6(6):755-68. DOI: 10.1586/eeem.11.72
13. Barba-Romero MA. Guía Clínica de la Enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol*. 2012;54(8):497-507. DOI: 10.33588/rn.5408.2012088
14. Pastores GM, Giraldo P, Cherin P, Mehta A. Goal-oriented therapy with miglustat in Gaucher disease. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(1):23-37. DOI: 10.1185/03007990802576518
15. Giraldo P, Grupo de Trabajo de las Guías de Actuación. Guidelines for type 1 Gaucher's disease. *Med Clin (Barc)*. 2011;137 Suppl 1:55-60. DOI: 10.1016/S0025-7753(11)70019-7
16. Morel T, Arickx F, Befrits G, Siviero P, van der Meijden C, Xaxi E, *et al*. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:198. DOI: 10.1186/1750-1172-8-198
17. Navarra A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, *et al*. Do the current performance-based schemes in Italy really work? "Success fee": a novel measure for cost-containment of drug expenditure. *Value Health*. 2015;18(1):131-6. DOI: 10.1016/j.jval.2014.09.007
18. Van de Vooren K, Curto A, Freemantle N, Garattini L. Market-access agreements for anti-cancer drugs. *J R Soc Med*. 2015;108(5):166-70. DOI: 10.1177/0141076814559626
19. Fasci A, Ferrario M, Ravasio R, Ena R, Angelini S, Giuliani G. Conditional agreements for innovative therapies in Italy: the case of pirfenidone. *Value Health*. 2015;18(7):A505. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1440
20. Piatkiewicz TJ, Traulsen JM, Holm-Larsen T. Risk-Sharing Agreements in the EU: A Systematic Review of Major Trends. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(2):109-23. DOI: 10.1007/s41669-017-0044-1
21. Gonçalves FR, Santos S, Silva C, Sousa G. Risk-sharing agreements, present and future. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:823. DOI: 10.3332/ecancer.2018.823
22. Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM. Innovative patient access schemes for the adoption of new technology: risk-sharing agreements. *Gac Sanit*. 2010;24(6):491-7. DOI: 10.1016/j.gaceta.2010.07.011
23. Nazareth T, Ko JJ, Sasane R, Frois C, Carpenter S, Demean S, *et al*. Outcomes-Based Contracting Experience: Research Findings from U.S. and European Stakeholders. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(10):1018-26. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.10.1018



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Implementation and results of a risk-sharing scheme for enzyme replacement therapy in lysosomal storage diseases

Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal

María Dolores Edo-Solsona¹, Isidro Vitoria-Miñana², José Luis Poveda-Andrés¹

¹Pharmacy Service, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain. ²Nutrition and Metabolopathies Unit, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain.

Author of correspondence

María Dolores Edo Solsona
Avda. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, Spain.

Email:
edo_marsol@gva.es

Received 16 April 2019;
Accepted 3 November 2019.
DOI: 10.7399/fh.11262

How to cite this paper

Edo-Solsona MD, Vitoria-Miñana I, Poveda-Andrés JL. Implementation and results of a risk-sharing scheme for enzyme replacement therapy in lysosomal storage diseases. *Farm Hosp.* 2020;44(1):10-5.

Abstract

Objective: To describe a risk-sharing program's implementation and results on enzyme replacement therapy for lysosomal diseases.

Method: The program was designed and implemented in a referral hospital for congenital metabolic diseases. The conclusion of agreements required the following phases: 1) To define and agree on response variables and criteria to treatment; 2) to assign discount percentage to each stage of effectiveness; 3) to prepare and sign the agreement by all parties; 4) to implement the agreement; 5) to individualize purchases management; 6) to evaluate clinical results, and 7) to issue an annual report.

Results: Eight patients were included in the program (four with Hurler's disease, two with Pompe and two with Gaucher), five of them were women and three were men. After analyzing the defined variables and response criteria, all patients presented full effectiveness after two or three years of follow-up except one of them that could not be evaluated. Given the effectiveness achieved, the hospital made full payment of all administered therapies.

Conclusions: The implanted risk-sharing program is Spain's first published event of paying for clinical results using orphan drugs. Economic impact has been limited, and program implementation has gone through a complex process of formulation and management. However, the greatest

Resumen

Objetivo: Describir la implantación y los resultados de un programa de riesgo compartido para el tratamiento enzimático sustitutivo de enfermedades lisosomales.

Método: Se diseñó y aplicó el programa en un hospital de referencia para enfermedades congénitas del metabolismo. La consecución de los acuerdos requirió las siguientes fases: 1) Definir y consensuar las variables y criterios de respuesta al tratamiento; 2) asignar el porcentaje de descuento a cada escalón de efectividad; 3) elaborar y firmar el acuerdo por todas las partes; 4) implantar el acuerdo; 5) individualizar la gestión de compras; 6) evaluar los resultados clínicos, y 7) emitir un informe anual.

Resultados: Se incluyeron ocho pacientes en el programa (cuatro con enfermedad de Hurler, dos con enfermedad de Pompe y dos con enfermedad de Gaucher), siendo cinco de ellos mujeres y tres varones. Tras analizar las variables y criterios de respuesta definidos, todos los pacientes presentaron efectividad plena tras dos o tres años de seguimiento, excepto uno de ellos que no se pudo evaluar. Dada la efectividad alcanzada, el hospital realizó el pago íntegro de todos los tratamientos administrados.

Conclusiones: El programa de riesgo compartido implantado es la primera experiencia publicada de pago por resultados clínicos en medicamentos huérfanos en España. El impacto económico ha sido limitado y la implantación del programa no ha estado exenta de complejidad de

KEYWORDS

Risk-sharing agreements; Orphan drugs; Enzyme replacement therapies; Health outcomes; Effectiveness; Access.

PALABRAS CLAVE

Acuerdos de riesgo compartido; Medicamentos huérfanos; Terapias de sustitución enzimática; Resultados en salud; Efectividad; Acceso.



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.

achievement has been to reduce the knowledge gap between efficacy and effectiveness, stating that the therapies administered have shown the optimal benefits for which the funder is willing to pay.

Introduction

According to the report "Health at a Glance: Europe 2016"¹, population aging and longer life expectancy have increased the burden of healthcare systems. This healthcare rising cost is a serious issue for most EU countries, which maintain an almost universal health coverage^{1,2}. Accordingly, the incorporation of therapeutic innovations—which are increasingly expensive—to the benefits guaranteed by the National Health System must fulfill a double objective: guaranteeing patients' access to innovative medicines, without undermining the system's economic sustainability. Reaching a necessary balance between this double objective and the uncertainties generated by the incorporation of some medicines have led to the development of innovative experiences for its payment that result in new relationship scenarios between those responsible for the purchase and medicine suppliers. These type of agreements are known as risk-sharing agreements (RSA) and broadly apply to all relationship and contracting schemes that link the price of a therapeutic innovation with a series of variables related to objectives and results.

These financing schemes are not new in the field of medicines. Over the past 25 years, there have been multiple examples, as shown Carlson *et al.* review, in which 437 RSAs were identified worldwide³. The pace of adoption of these agreements has varied by country, the most active being Australia, Italy, Sweden, the United States and the United Kingdom, in which an upward trend has been renewed after a break in 2012-2013. The RSA typology observed covers a wide gradient that goes from the simplest forms of price-volume agreements to the most elaborate forms of contracts on effectiveness with guaranteed results. The latter are the ones that draws the most interest today because the resources investment is justified when translated into a real benefit in clinical practice conditions.

In Spain, RSA experiences are scarce and little information is available. The first RSA based on clinical results took place in February 2011 at hospital level (Virgen de las Nieves Hospital, Granada) for ambrisentan acquisition for treating pulmonary hypertension. That same year, the first RSA was signed between a Public Administration and a pharmaceutical company, specifically between Institut Català d'Oncologia, Servei Català de Salut (CatSalut) and the pharmaceutical laboratory that sold gefitinib for non-small cell lung cancer. This pilot agreement, whose results have been published recently⁴, has allowed the implementation of other payment schemes for results in CatSalut⁵ following a methodological guide with application criteria of RSA in the pharmacotherapy field⁶.

Orphan drugs (OD) are suitable candidates to be part of a payment program by clinical results. According to current European legislation, these are drugs indicated to treat rare diseases, which do not affect more than five people per 10,000 and lack alternative treatment⁷. The two characteristics that make these medications optimal for the application of a payment scheme linked to results are: 1) Its high economic impact, and 2) high uncertainty regarding efficacy and safety, as some are obtained through conditionally marketing authorization, and some under exceptional circumstances⁸.

Therefore, we consider the implementation of an RSA program in the acquisition of enzyme replacement therapies (ERT). They are indicated for a group of congenital metabolism errors caused by some of the lysosomal functions' deficit. There are more than 50 different clinical entities described, with the prevalence of 1/7,700 newborns⁹. ERT slows the progression of the disease and improves many of the clinical symptoms. However, due to its large size, it does not diffuse freely through the membranes nor reach therapeutic concentrations in some target tissues¹⁰.

The aim of this paper is to detail an implemented risk-sharing program's design and achievement for the ERT acquisition, as well as to show clinical and economic results derived from a referral hospital's program for congenital metabolic diseases.

Methods

A risk-sharing program was designed and implemented for the ERT acquisition in a hospital designated as a Reference Center, Service and

formulación y de gestión. Sin embargo, el mayor logro ha sido reducir la brecha de conocimiento entre eficacia y efectividad, constatando que las terapias administradas han mostrado los beneficios óptimos por los que está dispuesto a pagar el financiador.

Unit (RCSU) for congenital metabolic diseases, both for children and adults. The program began in January 2012 and all newly diagnosed patients with lysosomopathies and ERT prescribed were included. The work sequence that was carried out in the design of the program and the conclusion of agreements had the following phases:

1. Defining the response to treatment variables and criteria and establishing a treatment effectiveness gradation with the prescribing physician and the laboratory's medical department. Firstly, the efficacy and safety clinical variables of clinical trials and clinical guidelines were reviewed for each drug. The doctor was informed of the patient's incorporation into the program. An attempt was made to assemble the available bibliography in terms of response variables to the clinical reality of each patient. To facilitate the conclusion of the agreement's economic section, different steps of treatment effectiveness were established based on the number of clinical variables that the patient met (full, moderate, mild effectiveness, no response). Finally, the proposal prepared jointly between the doctor and the pharmacist was presented to the laboratory's medical department, and pertinent modifications were made until the three parties agreed.
2. In our hospital, the chosen risk-sharing scheme was the one that linked a percentage of reimbursement by the laboratory, previously agreed between the parties, to the effectiveness of the drug in actual practice. Thus, the Pharmacy Service and the laboratory's economic department met to assign said discount percentage to each level of effectiveness, where the hospital may proceed to a full payment whenever the effectiveness achieved was of 100%.
3. Preparation and signing of the agreement by all parties. Each agreement consisted of a common part constituted by the clauses that the legal cabinets considered appropriate: objective of the contract, description and characteristics, conditions of performance, participants, economic conditions, the center's obligations, informed consent, pharmacovigilance, duration, agreement resolution, confidentiality agreement, data protection and jurisdiction. The specific part for each patient was entitled Annex I, where the disease, the response variables and the effectiveness scale are described. Each document was signed by the hospital manager and the pharmaceutical company. In addition, Annex I required the signature of the responsible physician and the head of the Pharmacy Service.
4. Following the signing of the contract, the patient was informed of their inclusion in the program and therefore signed the informed consent and started the therapy at the day hospital. Implementing the agreement did not change the clinical practice regarding the prescribed dosage.
5. In order to know the exact number of vials that each of the patients consumed, a strict doses and vials control used for each patient was carried out, without modifying the usual work dynamics in which vials are shared for the patients with an appointment during the same day.
6. One year after the onset of the treatment, the pharmacist met with the doctor responsible for the patient and response variables were evaluated. It was determined whether the effectiveness of the treatment was full, moderate or mild. All this process was reflected in a report sent to the laboratory in order to apply the agreed discounts whenever effectiveness had not been fully achieved. The therapy's effectiveness evaluation—within the risk-sharing program—was carried out for two years in all patients except for two Hurler's disease patients who were evaluated for three years.

Results

Eight patients were included in the program (four with Hurler's disease, two with Pompe and two with Gaucher), five of them were women and three were men.

The effectiveness criteria and response types were defined for each ERT, depending on whether it was the first year of treatment or later and each

patient's age. The four patients with Hurler's disease were children between one and three years old. Table 1 shows their defined clinical variables. For these patients, it was necessary to define effectiveness criteria and different response types after one and two years of treatment due to both the important clearance of glycosaminoglycan deposits (GAGs) that occurs during the first months of treatment, and the thereof levels stabilization that is observed in the second year, according to the experience of our doctors of the metabolic unit and the available evidence^{11,12}. The two Pompe disease patients were adults (46 and 40 years old), so the definition of the response criteria was based on the clinical variables defined in the pivotal trials, which in turn were the same as evaluated by the doctors of our hospital in their clinical practice¹³ (Table 2). Finally, regarding the two Gaucher's disease patients, one was an adult (42 years old) and the other was pediatric (two years old). For this disease, the literature is more abundant and the clinical guidelines themselves define the treatment effectiveness criteria and types of response in both children and adults^{14,15}. Thus, the adult patient, whose predominant symptoms were bone related, three of the six defined criteria were related to bone pathology. However, in the case of the affected infant, other primary and secondary criteria were more adjusted to the age of the patient, shown in table 3.

Each patient was measured for clinical variables that were part of the response criteria before starting treatment and annually after ERT administration. The four Hurler patients (RSA1, RSA4, RSA6 and RSA9) showed a decrease of GAGs in urine for more than 40% during the first year of therapy with respect to baseline levels. This decrease continued for the four patients at the second year of treatment. The follow-up of RSA1 and RSA4 patients was maintained for a total period of three years (Figure 1). Both patients presented a stabilization –or even a small increase– in GAGs as was contemplated in the elaborated effectiveness criteria. As for the rest of the variables, respiratory tests were not performed by cause of impossibility of collaborating due to their young age. Liver and spleen sizes were normalized and doctors of different specialties confirmed the non-progression of the disease.

Of the two Pompe patients that were included in the program, patient RSA3 started treatment in July 2012 and had to be suspended due to concomitant oncological pathology. Although this patient resumed treatment months later, she was removed from the program since it was considered that the side effects of chemotherapy could dilute the effectiveness of ERT. On the other hand, patient RSA10 underwent the three tests defined in the agreement. The clinical examination with muscular strength evaluation after

Table 1. Efficacy criteria and response to laronidase in pediatric Hurler's disease patients

1st year of treatment criteria	
Main Criteria: Decreased urinary excretion of GAGs	
Secondary criteria:	
<ul style="list-style-type: none"> • Improvement in respiratory tests (polysomnography and FCV) • Increase in liver and splenic volume according to age • Interruption of the natural progression of the disease in reports and joint assessment of the different specialists who treat the patient 	
2nd year of treatment and after criteria	
<ul style="list-style-type: none"> • Stabilization or increase <5% of urinary GAGs • Improvement or not progression in respiratory tests (polysomnography and FCV) • Increase in liver and splenic volume according to age • Interruption of the natural evolution of the disease in reports and joint assessment of the different specialists who treat the patient (neurosurgeons, otolaryngologists, ophthalmologists, cardiologists, rheumatologists) 	
1st year of treatment: types of response/effectiveness	
Full effectiveness	GAGs decrease >40%
Moderate effectiveness	GAGs decrease between 25 and 40%
Mild effectiveness	GAGs decrease <25%
2nd year and after of treatment: types of response/effectiveness	
Full effectiveness	Meets all four criteria
Moderate effectiveness	Does not meet any of them

FCV: forced vital capacity; GAG: glycosaminoglycan.

Table 2. Efficacy criteria and response to alglucosidase alfa in adult Pompe patient

1st and 2nd year of treatment criteria of response	
<ul style="list-style-type: none"> • Muscle strength measurement • Six-minute walk test • Forced vital capacity in sitting and recumbency 	
1st and 2nd year of treatment: types of response/effectiveness	
Full effectiveness	Annual deterioration < 10% in the three criteria
Moderate effectiveness	Annual deterioration between 10-20% in some criteria
Mild effectiveness	Annual deterioration between 10-20% in two or more criteria
Unanswered	Annual deterioration > 20% in some criteria

one year was comparable to that performed before treatment. After two years, some muscle groups were even improved in strength. In the six-minute walk test, the patient walked 318 meters (pre-treatment), 306 meters (at first year) and 341 meters (at two years). Respiratory function tests showed improvement after one and two years in some parameters, specifically regarding maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP). Specifically, MIP evolved from 54% pre-treatment, to 70% at first year and 58% at two years. As of MEP, from 47% pre-treatment to 63% at first year and 53% at two years. Therefore, RSA10 full effectiveness was achieved by not obtaining deterioration in any of the three evaluated parameters.

The effectiveness of adult patient Gaucher treatment was evaluated two years after the onset, as recommended by literature¹⁵. Infusions were able to normalize hemoglobin levels (12.2 g/dL), platelet count (179 thousand/mm³) and liver and spleen volumes. Regarding bone parameters, during therapy, the patient did not present bone pain, and the bone mineral density was normal –both in the lumbar spine and in the femoral head–. Bone lesions could not be assessed since the patient underwent MRI several months after the biennial evaluation. Anyway, the patient presented an optimal response, as five criteria of the established six were reached. As for the pediatric Gaucher's disease patient, the four primary criteria were met both after one and two years of the onset of therapy, and the four secondary criteria were all met except the decrease in chitotriosidase in the second year, which increased from 2,065 to 2,528 nmol/mL/h. However, the effectiveness was full when the four primary criteria were met.

In February 2016, the eight RSAs were completed. All were fully effective after two or three years of follow-up, except for the RSA3, which could not be evaluated. Given the effectiveness achieved, the hospital made full payment of all administered therapies.

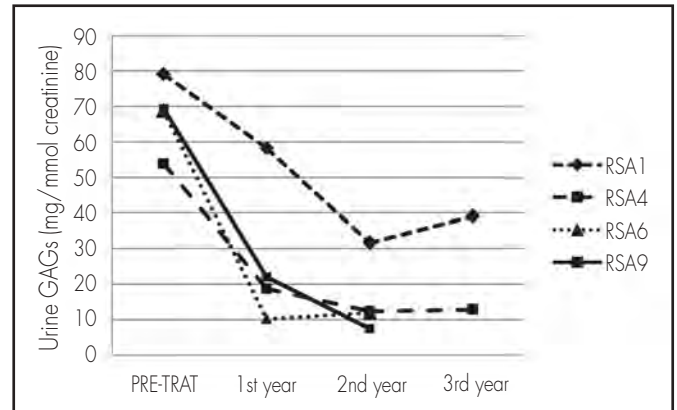


Figure 1. Evolution of glycosaminoglycans (GAGs) in Hurler's disease patients treated with laronidasa.

Table 3. Effectiveness criteria and response to imiglucerase in Gaucher's disease patients

ADULT PATIENT	
2nd year of treatment: response criteria	
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin normalization • Platelet normalization • Normalization of liver and spleen volume • Reducing or eliminating bone pain and avoiding occurrence of bone crises • Maintenance of a normal mineral bone density • No progression of present bone lesion 	
2nd year of treatment: types of response/effectiveness	
Full response	Reaching ≥ 4 criteria
Moderate response	Reaching 3 criteria
Unanswered	Reaching ≤ 2 criteria
PEDIATRIC PATIENT	
1st and 2nd year of treatment primary criteria	
<ul style="list-style-type: none"> • Increased hemoglobin to normal values for age • Platelet increase to normal figures • Avoid splenectomy • Reduction of hepatosplenomegaly so as not to produce symptoms 	
1st and 2nd year of treatment: secondary criteria	
<ul style="list-style-type: none"> • Adequate growth following its growth curve • No pain or bone infarction • Reduction of chitotriosidase and/or CCL18/PARC by 10% • Reduction of liver and spleen volume by 20% 	
Types of response/effectiveness	
Full effectiveness	Reaching three of the four primary criteria
Moderate effectiveness	Reaching two of the four primary and two of the four secondary
Mild effectiveness	Reaching one of the four primary and three or less of the secondary

Discussion

The implanted risk-sharing program is Spain's first published event of payment for clinical results using orphan drugs. Morel *et al.* reviewed risk-sharing agreements applied to ODs implemented by health authorities in seven European countries. Italy was the country with the highest number of schemes, and antineoplastic drugs were the most prevalent ODs in the agreements (50% financial agreements and 50% RSA based on clinical results)¹⁶. Several Italian publications list RSA-linked drugs based on clinical results. Among them are some ODs, which are either indicated in rare oncological diseases^{17,18} or idiopathic pulmonary fibrosis¹⁹. However, the information detailed is very limited. These publications only indicate the type of scheme applied to each drug without delving into their characteristics and description.

The implementation of the first RSAs was carried out in the hospitals. Negotiation processes first developed with price-volume agreements and later with evaluation of results agreements. The opacity of these decisions, which are common in Europe, has deprived us of learning in detail such events. In recent years, several European countries (United Kingdom, Italy, France, Germany and recently Eastern Europe) have been promoting national risk-sharing policies for the purchase of medicines, which has allowed a greater transparency²⁰. However, in order to apply these policies at a national level, it is necessary, according to Gonçalves *et al.* to create and update computerized network records where the necessary data for the implementation of agreements based on clinical results are included²¹. This requirement, along with the complexity of the formulation and the high need for management required by these agreements, are the reasons why Spanish health authorities have ediscarded their use at a national level, positioning them at a regional or hospital level.

Specifically, in the course of the implementation of our agreements, we encountered inconveniences due to the limited experience that existed in this regard. 1) The industry was reluctant to assume the risk that the drug did not have the expected real effectiveness. Therefore, the applicable discount was higher than expected to maintain the medicine's sustainability in the market. 2) We found it especially difficult to define and agree with the clinicians and the laboratories' medical departments on the clinical variables and their measurement times. 3) The organization and monitoring of the RSAs were initially complex and required resources for their implementation and periodic evaluation. Accordingly, we intended to simplify the process and create a standard model of agreement that undoubtedly reduced the administrative burden. However, the strengthening of structures and information systems in the healthcare administration would facilitate the analysis and monitoring of these agreements, and would greatly improve monitoring from an operational point of view²².

The economic impact of the risk-sharing program implementation for our patients was very limited since the effectiveness of every case was fully achieved. However, the decision to use payment schemes by results was not based only on economic issues, but on dispelling the uncertainties of the

effectiveness of the treatments. Following this decision, Clopés *et al.* described a discrete economic impact, saving 4.5% of the total cost of gefitinib⁴. Authors noted that the potential impact of payment agreements by results limiting the conditions of use of the therapy was much more economically relevant than the savings themselves. Thus, we believe that the greatest achievement reached in the implementation of our program was reducing the knowledge gap between efficacy and effectiveness. In addition, the established contracts have been characterized for allowing ample margin to the elements of mutual trust, in which the relationship between buyer and supplier was fluid, and the elaboration of the agreements was carried out without excessive problems, contributing to their clear aim to learn.

In short, RSAs are instruments that –duly designed, adapted to local reality and evaluated, under the sincere consensus of both parties– can contribute to aligning the interests of funders and the pharmaceutical industry. The result sought is double. On the one hand, contributing to strengthen pharmacovigilance, thus improving the knowledge of the effectiveness and control of the clinical safety of OD. On the other, favoring the access of these drugs without compromising the sustainability of the system. However, RSAs are not a substitute for traditional agreements, as they may not be appropriate for all medicines nor for all health institutions, due to the previously mentioned limitations –such as insufficient data infrastructure and administrative or initiation burdens²³.

Funding

No funding.

Conflict of interest

María Dolores Edo Solsona declares to have received honoraria as a speaker from Sanofi Genzyme.

Acknowledgement

To Jaime Dalmau Serra, of the Nutrition and Metabolopathies Unit of Hospital Universitari i Politècnic La Fe, for his collaboration on the onset of the program.

Contribution to scientific literature

Scarcity of publications detailing characteristics and results of risk-sharing agreements based on clinical results makes it difficult to know the feasibility of implementing such agreements. In addition, in the context of an almost universal healthcare coverage, linking orphan drugs prices –which usually are of high uncertainty and cost– with a series of variables linked to objectives and results, seems to be an interesting option. This option will surely gain more adherents once data records are computerized via network and procedures are standardized.

Bibliography

1. OECD/EU. Health at a Glance: Europe 2016 State of Health in the EU Cycle. [monograph on internet]. Paris: OECD Publishing; 2016 [accessed 12/20/2018]. Available at: <https://doi.org/10.1787/9789264265592-en>
2. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019;20(2):273-86. DOI: 10.1093/biostatistics/kxx069
3. Carlson JJ, Chen S, Garrison LP. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(10):1063-72. DOI: 10.1007/s40273-017-0535-z
4. Clopes A, Gasol M, Cajal R, Segú L, Crespo R, Mora R, *et al.* Financial consequences of a payment-by-results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. *J Med Econ*. 2017;20(1):1-7 DOI: 10.1080/13696998.2016.1215991
5. Gasol-Boncompte M, Mora-Ripoll R, Gilabert-Perramon A. Experiencias en acuerdos de riesgo compartido y esquemas de pago basados en resultados en Cataluña. In XXXV Conference on Health Economics [internet]. Andalusian School of Public Health of Granada. June 17-19, 2015 [accessed 12/20/2018]. Available at: http://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/acords_risc_compartit/AES2015_poster_68_ARC_def_09_06_2015.pdf
6. Segú Tolsa JL, Puig Junoy J, Espinosa Tomé C, coordinators. Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados (EPR) en el ámbito farmacoterapéutico (acuerdos de riesgo compartido) [monograph on internet]. Barcelona: Servei Català de Salut; 2014 [accessed 12/20/2018]. Available at: http://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/acords_risc_compartit/guia_epr_castellano_1.0.pdf
7. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Union No. 18 (January 22, 2000) [accessed 12/20/2018]. Available at: <http://boe.es/doue/2000/018/L00001-00005.pdf>
8. Campillo-Artero C, del Llano J, Poveda JL. Risk sharing agreements: with orphan drugs? *Farm Hosp*. 2012;36(6):455-63. DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.115
9. Gutiérrez-Solana LG. Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia. *Rev Neurol*. 2006;43(Supl 1):S137-44. DOI: 10.33588/rn.43S01.2006385

10. Li M. Enzyme Replacement Therapy: A Review and Its Role in Treating Lysosomal Storage Diseases. *Pediatr Ann.* 2018;47(5):e191-7. DOI: 10.3928/19382359-20180424-01
11. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009;123(1):19-29. DOI: 10.1542/peds.2008-0416
12. Clarke LA. Laronidase for the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011;6(6):755-68. DOI: 10.1586/eem.11.72
13. Barba-Romero MA. Guía Clínica de la Enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol.* 2012;54(8):497-507. DOI: 10.33588/rn.5408.2012088
14. Pastores GM, Giraldo P, Cherin P, Mehta A. Goal-oriented therapy with miglustat in Gaucher's disease. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(1):23-37. DOI: 10.1185/03007990802576518
15. Giraldo P, Grupo de Trabajo de las Guías de Actuación. Guidelines for type 1 Gaucher's disease. *Med Clin (Barc).* 2011;137 Suppl 1:55-60. DOI: 10.1016/S0025-7753(11)70019-7
16. Morel T, Arickx F, Befrits G, Siviero P, van der Meijden C, Xoxi E, *et al.* Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:198. DOI: 10.1186/1750-1172-8-198
17. Navarra A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, *et al.* Do the current performance-based schemes in Italy really work? "Success fee": a novel measure for cost-containment of drug expenditure. *Value Health.* 2015;18(1):131-6. DOI: 10.1016/j.jval.2014.09.007
18. Van de Vooren K, Curto A, Freemantle N, Garattini L. Market-access agreements for anti-cancer drugs. *J R Soc Med.* 2015;108(5):166-70. DOI: 10.1177/0141076814559626
19. Fasci A, Ferrario M, Ravasio R, Ena R, Angelini S, Giuliani G. Conditional agreements for innovative therapies in Italy: the case of pirfenidone. *Value Health.* 2015;18(7):A505. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1440
20. Piatkiewicz TJ, Traulsen JM, Holm-Larsen T. Risk-Sharing Agreements in the EU: A Systematic Review of Major Trends. *Pharmacoecon Open.* 2018;2(2):109-23. DOI: 10.1007/s41669-017-0044-1
21. Gonçalves FR, Santos S, Silva C, Sousa G. Risk-sharing agreements, present and future. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:823. DOI: 10.3332/ecancer.2018.823
22. Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM. Innovative patient access schemes for the adoption of new technology: risk-sharing agreements. *Gac Sanit.* 2010;24(6):491-7. DOI: 10.1016/j.gaceta.2010.07.011
23. Nazareth T, Ko JJ, Sasane R, Frois C, Carpenter S, Demean S, *et al.* Outcomes-Based Contracting Experience: Research Findings from U.S. and European Stakeholders. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(10):1018-26. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.10.1018



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica

Sequential intrapleural administration of fibrinolytic drugs and dornase alfa for empyema management. Treatment protocol based on its physicochemical stability

Carla Bastida*¹, Carlota Salazar-Santander*¹, Dolors Soy¹, David Sánchez², Carmen Díez³, Joan Ramón Badia³

¹Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Clínic, Barcelona. España. ²Servicio de Cirugía Torácica, Instituto Clínico Respiratorio, Hospital Clínic, Barcelona. España. ³Servicio de Neumología, Instituto Clínico Respiratorio, Hospital Clínic, Barcelona. España.

*Estos autores contribuyeron por igual en el estudio.

Autor para correspondencia

Dolors Soy
Servicio de Farmacia
Hospital Clínic de Barcelona
Calle Villarroel 170.
08036 Barcelona, España.

Correo electrónico:
dsoy@clinic.cat

Recibido el 27 de mayo de 2019;
aceptado el 18 de septiembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11276

Cómo citar este trabajo

Bastida C, Salazar-Santander C, Soy D, Sánchez D, Díez C, Badia JR. Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica. Farm Hosp. 2020;44(1):16-9.

Resumen

Objetivo: La administración intrapleural de fibrinolíticos y dornasa alfa ha demostrado en estudios aleatorizados ser capaz de disminuir la necesidad de desbridamiento quirúrgico del empiema y los días de estancia media hospitalaria. Sin embargo, su aplicación en práctica clínica es limitada, probablemente debido a la falta de protocolos que simplifiquen su administración. El presente estudio tiene como objetivo analizar la estabilidad fisicoquímica de la administración simultánea de uroquinasa y dornasa alfa para el posterior desarrollo de un protocolo de uso en práctica clínica.

Método: Ensayo de estabilidad *in vitro* de uroquinasa, dornasa alfa y la mezcla de ambos. Se evaluó su estabilidad como (i) ausencia de partículas, (ii) variación de color y (iii) cambios de pH a tiempos 0, 30 minutos, 1, 2 y 4 horas a 37°C. Cada muestra se preparó y analizó por triplicado.

Resultados: Las soluciones individuales de uroquinasa y dornasa alfa mostraron cambios ligeros del pH, sin cambios en su color ni presencia de partículas en suspensión. La mezcla de uroquinasa y dornasa alfa no fue estable transcurridas 2 horas, mostrando turbidez por la floculación y sepa-

Abstract

Objective: Intrapleural administration of fibrinolytics and dornase alfa has been shown in randomized studies to be able to reduce both the need for surgical debridement of empyema and the average hospital stay. However, its application in clinical practice is limited, probably due to the lack of protocols that simplify its administration. The present study aims to analyze the physicochemical stability of the simultaneous urokinase and dornase alfa administration for the subsequent development of a clinical practice use protocol.

Method: *In vitro* stability test of urokinase, dornase alfa and a combination of both. Its stability was evaluated as (i) absence of particles, (ii) color variation and (iii) pH changes at times 0, 30 minutes, 1, 2 and 4 hours at 37 °C. Each sample was prepared and analyzed in triplicate.

Results: Individual solutions of urokinase and dornase alfa showed slight changes in pH, finding no changes in either color or presence of suspended particles. The urokinase and dornase alfa combination was not stable after 2 hours, when turbidity emerged due to flocculation and phase separation. After 4 hours, precipitate formation was found. A pro-

PALABRAS CLAVE

Dornasa; DNasa; Empiema; Protocolo; Tratamiento intrapleural; Uroquinasa.

KEYWORDS

Dornase; DNase; Empyema; Protocol; Intrapleural therapy; Urokinase.



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.

ración de fases con formación de precipitado a las 4 horas. Se desarrolló un protocolo de uso clínico basado en la administración secuencial de uroquinasa y dornasa alfa, ya que no fue posible garantizar la estabilidad fisicoquímica de la administración simultánea de ambos fármacos.

Conclusiones: Los datos de estabilidad fisicoquímica no permiten asegurar la administración simultánea de ambos fármacos de manera segura y eficaz, por lo que se propone un protocolo de administración secuencial.

Introducción

El empiema es un derrame pleural (DP) parapneumónico complicado definido por la presencia de pus en la pleura y/o microorganismos. Se caracteriza por una mayor concentración de proteínas que el plasma (cociente proteínas DP/proteínas plasma $>0,5$ g/l), lactato deshidrogenasa elevada (>1.000 UI/l) y un pH ácido ($<7,2$) como consecuencia de la presencia de pus en la pleura^{1,3}. La base de su tratamiento consiste en la colocación de un drenaje pleural para la evacuación del pus junto con un tratamiento antibiótico sistémico^{3,4}. Sin embargo, la falta de resolución del empiema con el tratamiento estándar se relaciona con la presencia de altas cantidades de fibrina en el espacio pleural infectado y de espacios tabicados de alta densidad que impiden el correcto drenaje del material purulento y la acción eficaz de la antibioterapia sistémica (se muestra un ejemplo en la figura 1). De ahí surgió el interés en la terapia fibrinolítica intrapleural.

En los últimos 15 años, varios estudios han evaluado la eficacia y seguridad de la terapia fibrinolítica, aunque los resultados no son del todo concluyentes. Un primer estudio, el estudio MIST1⁵, mostró que la administración intrapleural de estreptoquinasa no mejoró la mortalidad, la necesidad de cirugía ni la duración de la estancia hospitalaria. Posteriormente, basándose en la experiencia de uso de desoxirribonucleasa (DNasa) para reducir la viscosidad de las secreciones en pacientes con fibrosis quística, se postuló que el ácido desoxirribonucleico (ADN) era el principal causante del aumento de la viscosidad en el espacio pleural, lo que generó la hipótesis de que la administración intrapleural de la enzima DNasa mejora la eficacia del drenaje pleural. Fue en 2011 cuando Rahman *et al.*⁶ demostraron, en un estudio aleatorizado controlado amplio, una mejora en la respuesta al tratamiento del derrame pleural parapneumónico (DPPN) tipo empiema mediante la combinación de alteplasa y dornasa alfa, consiguiendo una reducción marcada y significativa de los días de estancia media hospitalaria, así como de la necesidad de desbridamiento quirúrgico del empiema comparado con placebo, y también respecto a dornasa alfa o alteplasa en monoterapia. Las dosis empleadas fueron escogidas empíricamente, basándose en estudios observacionales y series de casos previos⁶. Los fármacos fibrinolíticos usados difieren entre estudios, utilizando

tol for clinical use was developed based on urokinase and dornase alfa sequential administration, since it was not possible to guarantee the physicochemical stability of the simultaneous administration of both drugs.

Conclusions: The physicochemical stability data obtained does not allow to ensure a simultaneous administration of both drugs in a safe and effective way, thus a sequential administration protocol is proposed.

tanto fibrinolíticos no específicos como estreptoquinasa y uroquinasa, como fibrinolíticos específicos como alteplasa. Sin embargo, no existen estudios comparativos entre ellos.

Es necesario destacar que, hasta la fecha, las pautas de tratamiento fibrinolítico más comunes en nuestro entorno no han incorporado esta estrategia combinada. Es posible que ello se deba a la falta de protocolos de uso aplicables en la práctica clínica que corroboren la viabilidad de la administración de un tratamiento combinado intrapleural y reduzcan su complejidad. Estudios recientes⁷ han tratado de simplificar el tratamiento con la administración intrapleural concurrente de ambos fármacos, es decir, sin dejar un tiempo de actuación entre fármacos como anteriormente se realizó⁶. Aunque los autores concluyen que el régimen es relativamente seguro y efectivo, la estabilidad de la administración conjunta de ambos fármacos no ha sido nunca estudiada.

Por ese motivo, el objetivo de este estudio es analizar la estabilidad fisicoquímica de la administración conjunta de un agente fibrinolítico y dornasa alfa para el posterior desarrollo de un protocolo de uso en práctica clínica para pacientes con DPPN que requieran tratamiento intrapleural.

Métodos

Preparación de las muestras

Se preparó una solución madre de 500.000 UI de uroquinasa disuelta en 10 ml de suero fisiológico (SF) y una solución madre de 10 mg de dornasa alfa 2,5 mg/2,5 ml en 60 ml de agua para inyectables (API). Dado que en el tratamiento del empiema estos fármacos se emplean en una relación 1:6 (250.000 UI de uroquinasa en 5 ml de SF frente a 5 mg de dornasa alfa en 30 ml de API)⁶, utilizamos 1 ml de la disolución madre de uroquinasa y 6 ml de la disolución madre de dornasa alfa para formar tres alícuotas de la mezcla de los dos fármacos (7 ml) para llevar a cabo el estudio de estabilidad por triplicado.

Análisis de estabilidad *in vitro*

Se definió estabilidad como la ausencia de partículas, variación de color o cambios en el pH de la mezcla. Las muestras fueron sometidas a: (i) un examen visual para detectar precipitación, (ii) un proceso de centrifugación para la detección de precipitados no observados a simple vista, y (iii) una medición del pH (relacionado con la temperatura y la desnaturalización proteica).

En el examen visual intervinieron dos observadores diferentes para la evaluación del color, limpidez, así como la formación de burbujas y/o precipitado. La medición del pH fue realizada con un medidor PH BASIC 20 (CRISON, Barcelona) y la centrifugación se efectuó en una centrífuga digital Centromix II-BL (JPSELECTA, Barcelona). Los tubos de ensayo conteniendo la mezcla se mantuvieron a temperatura fisiológica (37°C) en un baño termostático (LACOR, Bergara). Todos estos instrumentos fueron calibrados según el procedimiento normalizado de trabajo correspondiente del laboratorio de Farmacotecnia del Servicio de Farmacia, de forma previa a las mediciones.

Las observaciones se llevaron a cabo a tiempo 0 (basal), 30 minutos, 1, 2 y 4 horas desde el proceso de mezcla.

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva expresándolos como promedio y desviación estándar (DE). Se utilizó SPSS Statistics® versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) para el análisis estadístico.



Figura 1. Imagen ecográfica correspondiente a empiema. D: diafragma; H: hígado; P: parénquima pulmonar. Las flechas indican los múltiples tabiques de fibrina en el seno del derrame pleural.

Resultados

Los resultados del análisis fisicoquímico, expuestos en la tabla 1, mostraron que la disolución madre de uroquinasa es ligeramente ácida ($\text{pH}=6,95\pm 0,04$), mientras que la de dornasa alfa es neutra ($\text{pH}=7,32\pm 0,01$). Sin embargo, la mezcla de ambos fármacos presentó un pH de $5,63\pm 0,02$.

En cuanto al tiempo de actuación conjunta de las enzimas estudiadas, se observó claramente un cambio en la estabilidad de las muestras. A tiempos 0, 30 minutos y 1 hora, las muestras no mostraron turbidez y su centrifugación no originó *pellet* (porciones de material sedimentado), mientras que a las 2 y 4 horas de contacto de ambas enzimas sí se observó la formación de flóculos (Figura 2). Transcurridas 4 horas en reposo, se produjo separación de la mezcla en dos fases, con la consiguiente formación de precipitado.

A partir de los resultados obtenidos se elaboró un protocolo de actuación basado en una administración secuencial de los fármacos como se detalla en la tabla 2. Éste consistiría primero en la administración de 100.000-250.000 UI de uroquinasa manteniendo un tiempo de pinzado de 2 horas. Tras este tiempo, se retiraría la uroquinasa y se administrarían 5 mg de dornasa alfa con un tiempo de pinzado de 2 horas más. La administración del tratamiento farmacológico intrapleural se mantendría durante 3 días con la administración de uroquinasa en una frecuencia de cada 8 horas y de dornasa alfa cada 12 horas.

Discusión

Los resultados de la evaluación *in vitro* indicaron que no es posible garantizar la estabilidad, y por tanto asegurar la actividad farmacológica, de uroquinasa y dornasa alfa transcurridas 2 horas desde la mezcla de ambos fármacos. Por ello, se descartó la posibilidad de la administración simultánea

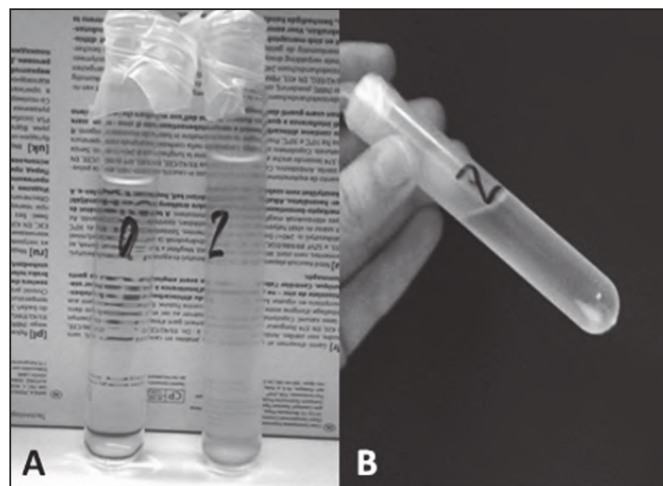


Figura 2. A) Se muestra la mezcla de dornasa alfa y uroquinasa a tiempo 0 (nítida) y a las 2 horas (turbia). B) Se muestra la formación de *pellet* (flecha) que se produce tras la centrifugación de los tubos de ensayo sometidos a 2 y 4 horas de contacto entre los fármacos estudiados.

o concurrente de ambos fármacos en práctica clínica y se decidió elaborar un protocolo de actuación basado en la administración secuencial de uroquinasa y dornasa alfa.

Tabla 1. Resultados obtenidos en el análisis *in vitro* de uroquinasa, dornasa alfa y la combinación de ambos fármacos

Variable medida u observada	0 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h
Uroquinasa					
pH (\pm DE)	6,95 \pm 0,04	6,30 \pm 0,03	6,40 \pm 0,05	6,04 \pm 0,03	6,16 \pm 0,04
Presencia de partículas (inspección visual)	No	No	No	No	No
Presencia de <i>pellet</i> después de centrifugado	No	No	No	No	No
Dornasa alfa					
pH (\pm DE)	7,32 \pm 0,01	6,80 \pm 0,02	6,75 \pm 0,01	7,02 \pm 0,03	6,86 \pm 0,02
Presencia de partículas	No	No	No	No	No
Presencia de <i>pellet</i> después de centrifugado	No	No	No	No	No
Uroquinasa + dornasa alfa					
pH (\pm DE)	5,63 \pm 0,02	5,90 \pm 0,03	5,87 \pm 0,03	6,93 \pm 0,04	6,10 \pm 0,05
Presencia de partículas	No	No	No	Sí	Sí
Presencia de <i>pellet</i> después de centrifugado	No	No	No	No	Sí
Temperatura ($^{\circ}$ C)	37	37	37	37	37

DE: desviación estándar; *pellet*: cada una de las porciones de material sedimentado.

Tabla 2. Propuesta de tratamiento secuencial con uroquinasa y dornasa alfa para el tratamiento intrapleural del empiema

Tiempo (h)	Días 1-3 del tratamiento
Inicio	Administrar uroquinasa* y mantener pinzado el tubo de drenaje 2 horas
+ 2	Despinzar el tubo de drenaje y dejarlo en aspiración continua a -20 cm H_2O durante 15 min
+ 2,15	Administrar dornasa alfa# 5 mg y dejarla actuar 2 horas manteniendo pinzado el tubo de drenaje este tiempo
+ 4,15	Despinzar el tubo de drenaje y dejarlo en aspiración continua a -20 cm H_2O durante 15 min
+ 8	Administrar uroquinasa* y mantener el tubo de drenaje pinzado entre 2 horas
+ 10	Despinzar el tubo de drenaje y dejarlo en aspiración continua a -20 cm H_2O durante 15 min
+ 16	Repetir el ciclo nuevamente desde "Inicio"

*Uroquinasa 250.000 UI/8 h día 1 y uroquinasa 100.000 UI/8 h días 2 y 3. Disolver en 30 ml de suero fisiológico.

Dornasa alfa 5 mg/12 h. Disolver en 30 ml de suero fisiológico.

Los datos referentes a la posibilidad del uso conjunto de uroquinasa y dornasa alfa resultan contradictorios, ya que en la ficha técnica de dornasa alfa se especifica que puede ser administrada con seguridad y eficacia junto con otros fármacos⁸. Sin embargo, para uroquinasa se desaconseja su uso conjunto con otros fármacos⁹. Además, estudios previos, a pesar de demostrar una eficacia *in vivo* comparable entre la administración de ambos fármacos de forma secuencial y simultánea⁷, no evalúan la estabilidad de la mezcla^{6,7}, no permitiendo esclarecer dicha duda. Según nos consta, nuestro estudio es el primero en demostrar la inestabilidad fisicoquímica de la mezcla de los dos principios activos, clarificando las dudas existentes hasta el momento.

La determinación de pH inicial de la mezcla resultante de las dos enzimas fue inferior a lo esperado ($5,63 \pm 0,02$), teniendo en cuenta que el valor mínimo de pH de los componentes individuales fue de $6,95 \pm 0,04$. Una posible explicación podría ser que se produjera una lisis de dornasa alfa por parte de la uroquinasa. Otra hipótesis planteada fue que la disminución del pH fuera debida a que la dornasa alfa sea menos estable en SF, medio en el que se diluyó la uroquinasa. Para comprobar dicha hipótesis, se midió el pH de la solución dornasa alfa en SF, siendo de $5,8 \pm 0,04$. De estos resultados concluimos que dornasa alfa parece perder estabilidad en SF, por lo que habría que vehiculizar la uroquinasa en API para analizar la estabilidad de la mezcla en un medio más favorable para la actividad de la dornasa alfa.

En nuestro ámbito, los protocolos de administración intrapleural de fibrinolíticos usados hasta la fecha incluían la administración de uroquinasa cada 8 horas, procediendo al cierre del drenaje durante un periodo de 4 horas para permitir la actuación del fármaco. Considerando que el tiempo de estabilidad de la uroquinasa tampoco garantiza una mayor eficacia en periodos más sostenidos de aplicación y que 2 horas de exposición son suficientes para conseguir el efecto fibrinolítico buscado⁹, se decidió reducir el tiempo de pinzado a 2 horas. Es de destacar que tiempos de pinzado inferiores hasta de solo 1 hora han demostrado la misma eficacia⁶. Por ello, nuestra propuesta debe ser considerada incluso conservadora. De forma práctica se añadiría la dornasa alfa 5 mg a este tratamiento, de tal forma que se administraría 2 horas después de la administración de la uroquinasa y una vez retirada ésta, en un intervalo de 12 horas.

No existe un nivel de evidencia que justifique el uso intrapleural de agentes fibrinolíticos como tratamiento local único del empiema. Este hecho no deja de ser sorprendente si consideramos el empleo tradicional y regular de estos agentes y su elevado coste. En cambio, sí se dispone de evidencia científica de primer nivel a favor de incluir dornasa alfa en el tratamiento a pesar de no ser ésta la indicación aprobada en ficha técnica¹⁰. Parece muy adecuado incluir este segundo fármaco, pensando en el empleo de dos tratamientos enzimáticos con dianas distintas, en los protocolos de tratamiento intrapleural si tenemos en cuenta que el incremento de coste económico es mínimo. A título orientativo, y teniendo en cuenta el coste estimado promedio en el año en curso, la monoterapia con uroquinasa durante 3 días de tratamiento supone un coste directo (PVL) de 685 euros por

paciente tratado, mientras que el tratamiento combinado con dornasa alfa supone un coste adicional (PVL) de 247 euros. Esta diferencia de coste es compensada ampliamente por la reducción esperada de días de estancia y, especialmente, por la disminución de las indicaciones de desbridamiento quirúrgico, ya que los pacientes sin tratamiento intrapleural tienen casi seis veces más probabilidad de requerir tratamiento quirúrgico que los pacientes en tratamiento intrapleural con fibrinolíticos y dornasa alfa⁶. Creemos que también es necesario remarcar que evitar la cirugía del tórax no sólo supone un beneficio en términos de costes, sino que implica menor morbilidad general, evita el dolor postoperatorio y otros aspectos poco valorados como el estrés asociado al paso por el quirófano. Por tanto, el beneficio potencial de la doble terapia enzimática es también significativo desde el punto de vista de la experiencia del paciente.

Por otra parte, este análisis presenta limitaciones que deben tenerse en cuenta. Una primera limitación surge de las condiciones en las que se ha llevado a cabo el análisis *in vitro*, que difieren de las del medio en que actuarán estos fármacos. La viscosidad aumenta la estabilidad al dificultar el movimiento de las partículas y, por tanto, su agregación. Así pues, cabe la posibilidad de que la mezcla sea marginalmente más estable en el lugar de acción que es rico en pus. Por último, este estudio se llevó a cabo con uroquinasa al ser éste el fibrinolítico de uso más común en esta indicación utilizado en nuestro centro, por lo que no será posible extrapolar los resultados obtenidos al resto de fibrinolíticos.

Son necesarios más estudios para esclarecer estos interrogantes. Aún con todo, este análisis supone una aproximación práctica al tratamiento intrapleural secuencial del empiema con ambos fármacos, apostando por garantizar la estabilidad fisicoquímica de los fármacos como paso necesario para tener los mejores resultados posibles en la práctica clínica.

En conclusión, creemos que hay evidencia muy sólida en la literatura para recurrir a la biterapia con fibrinolíticos y DNasa en el empiema. Los datos obtenidos en el estudio de estabilidad no permiten asegurar la administración simultánea de ambos fármacos de manera segura y eficaz, por lo que proponemos su administración de forma secuencial.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Es el primer estudio que evalúa la estabilidad fisicoquímica de la administración conjunta de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa para el tratamiento del empiema.

El protocolo que se propone permitirá agilizar el manejo de estos pacientes, evitando en muchos casos el desbridamiento quirúrgico.

Bibliografía

1. Bedawi EO, Hassan M, Rahman NM. Recent developments in the management of pleural infection: A comprehensive review. *Clin Respir J*. 2018;12:2309-20. DOI: 10.1111/crj.12941
2. Aboudara M, Maldonado F. Update in the Management of Pleural Effusions. *Med Clin North Am*. 2019;103:475-85. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.007
3. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:235-49. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.01.016
4. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii41-53. DOI: 10.1136/thx.2010.137000
5. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson F V, Miller R, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005;352:865-74. DOI: 10.1056/NEJMoa042473
6. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365:518-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1012740
7. Kheir F, Cheng G, Rivera E, Folch A, Folch E, Fernandez-Bussy S, et al. Concurrent Versus Sequential Intrapleural Instillation of Tissue Plasminogen Activator and Deoxyribonuclease for Pleural Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018;25:125-31. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000461
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Pulmozyme 2.500 U/2,5 ml solución para inhalación por nebulizador [internet] Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [consultado 15/01/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60326/FT_60326.html
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Urokinase Vedim 250.000 UI polvo y disolvente para solución para perfusión [internet] Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [consultado 15/01/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/52638/FT_52638.html
10. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Scally C, Fawzi A, Hill AT. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:592-7. DOI: 10.1136/thx.2008.105080



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Sequential intrapleural administration of fibrinolytic drugs and dornase alfa for empyema management. Treatment protocol based on its physicochemical stability

Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica

Carla Bastida*¹, Carlota Salazar-Santander*¹, Dolors Soy¹, David Sánchez², Carmen Díez³, Joan Ramón Badia³

¹Pharmacy Service, Hospital Clínic, Barcelona. Spain. ²Thoracic Surgery Service, Clinic Respiratory Institute, Hospital Clínic, Barcelona. Spain. ³Pneumology Service, Clinic Respiratory Institute, Hospital Clínic, Barcelona. Spain.

*These authors contributed equally to the study.

Author of correspondence

Dolors Soy
Pharmacy Service
Hospital Clínic de Barcelona
Calle Villarroel 170.
08036 Barcelona, Spain.

Email:
dsoy@clinic.cat

Received 27 May 2019;
Accepted 18 September 2019.
DOI: 10.7399/fh.11276

How to cite this paper

Bastida C, Salazar-Santander C, Soy D, Sánchez D, Díez C, Badia JR. Sequential intrapleural administration of fibrinolytic drugs and dornase alfa for empyema management. Treatment protocol based on its physicochemical stability. Farm Hosp. 2020;44(1):16-9.

Abstract

Objective: Intrapleural administration of fibrinolytics and dornase alfa has been shown in randomized studies to be able to reduce both the need for surgical debridement of empyema and the average hospital stay. However, its application in clinical practice is limited, probably due to the lack of protocols that simplify its administration. The present study aims to analyze the physicochemical stability of the simultaneous urokinase and dornase alfa administration for the subsequent development of a clinical practice use protocol.

Method: *In vitro* stability test of urokinase, dornase alfa and a combination of both. Its stability was evaluated as (i) absence of particles, (ii) color variation and (iii) pH changes at times 0, 30 minutes, 1, 2 and 4 hours at 37 °C. Each sample was prepared and analyzed in triplicate.

Results: Individual solutions of urokinase and dornase alfa showed slight changes in pH, finding no changes in either color or presence of suspended particles. The urokinase and dornase alfa combination was not stable after 2 hours, when turbidity emerged due to flocculation and phase separation. After 4 hours, precipitate formation was found. A pro-

Resumen

Objetivo: La administración intrapleural de fibrinolíticos y dornasa alfa ha demostrado en estudios aleatorizados ser capaz de disminuir la necesidad de desbridamiento quirúrgico del empiema y los días de estancia media hospitalaria. Sin embargo, su aplicación en práctica clínica es limitada, probablemente debido a la falta de protocolos que simplifiquen su administración. El presente estudio tiene como objetivo analizar la estabilidad fisicoquímica de la administración simultánea de uroquinasa y dornasa alfa para el posterior desarrollo de un protocolo de uso en práctica clínica.

Método: Ensayo de estabilidad *in vitro* de uroquinasa, dornasa alfa y la mezcla de ambos. Se evaluó su estabilidad como (i) ausencia de partículas, (ii) variación de color y (iii) cambios de pH a tiempos 0, 30 minutos, 1, 2 y 4 horas a 37°C. Cada muestra se preparó y analizó por triplicado.

Resultados: Las soluciones individuales de uroquinasa y dornasa alfa mostraron cambios ligeros del pH, sin cambios en su color ni presencia de partículas en suspensión. La mezcla de uroquinasa y dornasa alfa no fue estable transcurridas 2 horas, mostrando turbidez por la floculación y sepa-

KEYWORDS

Dornase; DNase; Empyema; Protocol; Intrapleural therapy; Urokinase.

PALABRAS CLAVE

Dornasa; DNasa; Empiema; Protocolo; Tratamiento intrapleural; Uroquinasa.



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.

tol for clinical use was developed based on urokinase and dornase alfa sequential administration, since it was not possible to guarantee the physicochemical stability of the simultaneous administration of both drugs.

Conclusions: The physicochemical stability data obtained does not allow to ensure a simultaneous administration of both drugs in a safe and effective way, thus a sequential administration protocol is proposed.

Introduction

Empyema is a complicated parapneumonic pleural effusion (PE) defined by the presence of pus and/or microorganisms in the pleura. It is characterized by a higher concentration of proteins than plasma (DE proteins/plasma proteins ratio >0.5 g/L), high lactate dehydrogenase ($>1,000$ U/L) and an acidic pH (<7.2) as a result of the presence of pus in the pleura¹⁻³. The basis of its treatment consists in the placement of a pleural drainage for the evacuation of pus along with a systemic antibiotic treatment^{1,3,4}. However, the lack of empyema resolution with the standard therapy is related to the presence of high amounts of fibrin in the infected pleural space, and high-density partitioned spaces that prevent the correct purulent material drainage, which also blocks the effectiveness of systemic antibiotic therapy (example shown in figure 1). Hence the interest in intrapleural fibrinolytic therapy.

Over the past 15 years, several studies have evaluated the efficacy and safety of fibrinolytic therapy, although results are not entirely conclusive. A first study –the MIST1 study–⁵, showed that intrapleural administration of streptokinase did not improve either mortality, the need for surgery, or the length of hospital stay. Subsequently, based on the experience of using deoxyribonuclease (DNase) to reduce the viscosity of secretions in patients with cystic fibrosis, it was postulated that deoxyribonucleic acid (DNA) was the main cause of the viscosity increase in the pleural space. This fact generated the hypothesis that intrapleural administration of the DNase enzyme improves the efficacy of pleural drainage. It was in 2011 when Rahman *et al.*⁶ proved, in a large randomized controlled study, an improvement in the response to parapneumonic pleural effusion therapy (PPE) empyema type by combining alteplase and dornase alfa, achieving a marked and significant reduction in the days of mean hospital stay, as well as of the need for surgical debridement of empyema compared with placebo, and also with respect to dornase alfa or alteplase in monotherapy. The doses used were empirically chosen, based on observational studies and previous case series⁶. The fibrinolytic drugs used differ between studies, using both non-specific fibrinolytic drugs –such as streptokinase and urokinase– as specific fibrinolytics –such as alteplase–. However, there are no comparative studies between them.



Figure 1. Ultrasound image corresponding to empyema. D: diaphragm; H: liver ("hígado" in Spanish); P: pulmonary parenchyma. Arrows indicate the multiple fibrin partitions within the pleural effusion.

ración de fases con formación de precipitado a las 4 horas. Se desarrolló un protocolo de uso clínico basado en la administración secuencial de uroquinasa y dornasa alfa, ya que no fue posible garantizar la estabilidad fisicoquímica de la administración simultánea de ambos fármacos.

Conclusiones: Los datos de estabilidad fisicoquímica no permiten asegurar la administración simultánea de ambos fármacos de manera segura y eficaz, por lo que se propone un protocolo de administración secuencial.

It is necessary to highlight that, to date, the most common fibrinolytic therapy guidelines in this field have not incorporated this combined strategy. This may be due to the lack of applicable protocols for use in clinical practice that support both the feasibility of administering a combined intrapleural treatment, and the reduction of its complexity. Recent studies⁷ have tried to simplify the treatment with the concurrent intrapleural administration of both drugs. That is, without leaving a time of action between drugs as previously performed⁶. Although the authors conclude that the regimen is relatively safe and effective, the stability of the co-administration of both drugs has never been studied.

For this reason, the objective of this study is to analyze the physicochemical stability of the fibrinolytic agent and dornase alfa joint administration for the subsequent development of a clinical practice use protocol for PPE patients that require intrapleural treatment.

Methods

Dose preparation

A stock solution of 500,000 IU of urokinase dissolved in 10 mL of normal saline (0.9% sodium chloride, NS) and a stock solution of 10 mg of dornase alfa 2.5 mg/2.5 mL in 60 mL of water for injection (WFI) was prepared. Since these drugs, when used for empyema therapy, are employed in a 1:6 ratio (250,000 IU of urokinase in 5 mL of NS versus 5 mg of dornase alfa in 30 mL of WFI)⁶, we used 1 mL of the urokinase solution stock and 6 mL dornase alfa stock solution to form three aliquots of the combination of the two drugs (7 mL) to carry out the stability study in triplicate.

In vitro stability analysis

Stability was defined as the absence of particles, color variation or changes in the pH mixture. Samples were subjected to: (i) a visual examination to detect precipitation, (ii) a centrifugation process for the detection of precipitates not observed by sight (iii) and a pH measurement (related to temperature and protein denaturation).

Regarding the visual examination, two different observers intervened to evaluate color, cleanliness, bubble formation and/or precipitate. PH measurement was performed with a PH BASIC 20 Meter (CRISON, Barcelona) and centrifugation was performed in a Centromix II-BL digital Centrifuge (JPSELECTA, Barcelona). The test tubes containing the mixture were maintained at physiological temperature (37 °C) in a thermostatic bath (LACOR, Bergara). All these instruments were calibrated according to the corresponding standardized work procedure by the Pharmacy Service Laboratory, prior to the measurements.

Observations were carried out at time 0 (baseline), 30 minutes, 1, 2 and 4 hours from the mixing process.

Statistical analysis

Results were analyzed using descriptive statistics, expressing them as average and standard deviation (SD). SPSS Statistics® version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) was used for statistical analysis.

Results

The results of the physicochemical analysis, shown in table 1, showed that the stock solution of urokinase is slightly acidic ($\text{pH}=6.95\pm0.04$), while that of dornase alfa is neutral ($\text{pH}=7.32\pm0.01$). However, the mixture of both drugs had a pH of 5.63 ± 0.02 .

Regarding the time of joint action of the studied enzymes, a change in the stability of the samples was clearly observed. At 30 minutes and

1 hour times, the samples did not show turbidity, and their centrifugation did not cause *pellets* (portions of sediment material), while at 2 and 4 hours of contact of both enzymes, a formation of flocs was observed (Figure 2). After 4 hours at rest, separation of the combination into two phases occurred, with the consequent formation of precipitate.

From the results obtained, an action protocol was developed based on a sequential administration of the drugs, as detailed in table 2. This would firstly consist in the administration of 100,000-250,000 IU of urokinase, while maintaining a 2 hour clamping time. After this period of time, urokinase would be removed and 5 mg of dornase alfa would be administered with a clamping time of 2 more hours. The administration of intrapleural drug treatment would be maintained for 3 days with the administration of urokinase at a frequency of every 8 hours and of dornase alfa every 12 hours.

Discussion

Results of the *in vitro* evaluation indicated that it is not possible to guarantee stability, and therefore ensure the pharmacological activity of urokinase and dornase alfa after 2 hours of mixing both drugs. Hence, the possibility of simultaneous or concurrent administration of both drugs in clinical practice was ruled out. It was then decided to develop an action protocol based on the sequential urokinase and dornase alfa administration.

Data regarding the possibility of the joint use of urokinase and dornase alfa are contradictory, since in the dornase alfa summary of product characteristics it is specified that it can be administered safely and effectively together with other drugs⁸. However, joint use of urokinase with other drugs is discouraged⁹. In addition, previous studies, despite demonstrating compar-

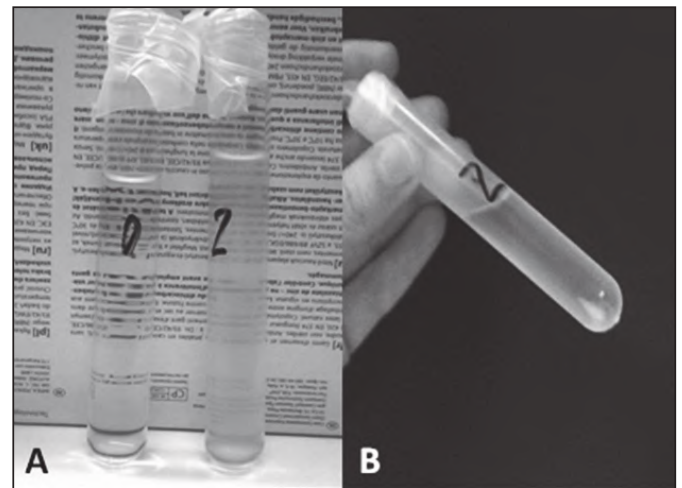


Figure 2. A) Mixture of dornase alfa and urokinase at time 0 (clear) and at 2 hours (turbid). B) The pellet formation (arrow) that occurs after centrifugation of the test tubes subjected to 2 and 4 hours of contact between the drugs studied.

able *in vivo* efficacy between the administration of both drugs sequentially and simultaneously⁷, do not evaluate the stability of the mixture^{6,7}, which does not allow clarification of this matter. To our knowledge, our study is the

Table 1. Results obtained in the *in vitro* analysis of urokinase, dornase alfa and the combination of both drugs

Measured or observed variable	0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h
Urokinase					
pH (± SD)	6.95 ± 0.04	6.30 ± 0.03	6.40 ± 0.05	6.04 ± 0.03	6.16 ± 0.04
Presence of particles (visual inspection)	No	No	No	No	No
Presence of <i>pellet</i> after centrifugation	No	No	No	No	No
Dornase alfa					
pH (± SD)	7.32 ± 0.01	6.80 ± 0.02	6.75 ± 0.01	7.02 ± 0.03	6.86 ± 0.02
Presence of particles	No	No	No	No	No
Presence of <i>pellet</i> after centrifugation	No	No	No	No	No
Urokinase + dornase alfa					
pH (± SD)	5.63 ± 0.02	5.90 ± 0.03	5.87 ± 0.03	6.93 ± 0.04	6.10 ± 0.05
Presence of particles	No	No	No	Yes	Yes
Presence of <i>pellet</i> after centrifugation	No	No	No	No	Yes
Temperature (°C)	37	37	37	37	37

Pellet: each portion of sedimented material; SD: standard deviation.

Table 2. Proposed sequential treatment with urokinase and dornase alfa for empyema intrapleural therapy

Time (h)	Days 1 - 3 of therapy
Start	Administer urokinase* and keep drain tube clamped for 2 hours
+ 2	Open drain tube and leave it in continuous aspiration at -20 cm H ₂ O for 15 min
+ 2.15	Administer 5 mg dornase alfa# and leave it on for 2 hours, keeping drain tube clamped during this period of time
+ 4.15	Open drain tube and leave it in continuous aspiration at -20 cm H ₂ O for 15 min
+ 8	Administer urokinase* and keep drain tube clamped for 2 hours
+ 10	Open drain tube and leave it in continuous aspiration at -20 cm H ₂ O for 15 min
+ 16	Repeat cycle from "Start"

*Urokinase 250,000 IU/8 h day 1 and urokinase 100,000 IU/8 h days 2 and 3. Dissolve in 30 mL of normal saline.

Dornase alfa 5 mg/12 h. Dissolve in 30 mL of normal saline.

first to prove the physicochemical instability of the mixture of the two active ingredients, clarifying the doubts existing so far.

The initial pH determination of the resulting mixture of the two enzymes was lower than expected (5.63 ± 0.02), taking into account that the minimum pH value of the individual components was 6.95 ± 0.04 . One possible explanation could be that urokinase may have caused a dornase alfa lysis. Another hypothesis was that the decrease in pH was due to the fact that dornase alfa is less stable in NS, where the urokinase was diluted. To test this hypothesis, the pH of the dornase alfa solution in NS was measured, being 5.8 ± 0.04 . From these results, we conclude that dornase alfa seems to lose stability in NS. Therefore, urokinase should be WFI diluted in order to analyze the stability of the mixture in a more favorable environment for the dornase alfa activity.

In our area, protocols for intrapleural administration of fibrinolytics used to date included the administration of urokinase every 8 hours, proceeding to close the drainage for a period of 4 hours, enabling the drug to act. Considering that the urokinase stability time also does not guarantee greater efficiency in more sustained periods of application, and that 2 hours of exposure are sufficient to achieve the desired fibrinolytic effect⁹, it was decided to reduce the clamping time to 2 hours. It is noteworthy that lower clamping times up to only 1 hour have demonstrated the same effectiveness⁶. Therefore, our proposal should be considered even as conservative. Dornase alfa 5 mg would be added to this therapy in such a way that it would be administered 2 hours after administration of urokinase, and once it was removed, in a 12-hour interval.

There is no level of evidence that justifies the intrapleural use of fibrinolytic agents as the unique local treatment of empyema. This fact is still surprising, considering the traditional and regular use of these agents and their high cost. On the other hand, there is first-level scientific evidence in favor of including dornase alfa in the therapy, despite it not being the indication approved in the summary of product characteristics¹⁰. It seems very appropriate to include this second drug, considering the use of two enzymatic therapies with different targets, in intrapleural treatment protocols when considering that the increase in economic cost is minimal. As a guideline, and taking into account the average estimated cost in the current year, monotherapy with urokinase during 3 days of treatment involves a direct cost (manufacturer price) of 685 euros per treated patient, while combined treatment with dornase alfa assumes an additional cost (manufactured price) of 247 euros. This cost difference is largely offset by the expected reduction in days of stay and, especially, by the decrease in indications for surgical debridement, since patients without intrapleural therapy are almost six times more likely to require surgical treatment than

patients undergoing intrapleural therapy with fibrinolytics and dornase alfa⁶. It is also necessary to emphasize that avoiding chest surgery not only implies a cost benefit, but also implies less general morbidity, avoids postoperative pain and other aspects that are not highly valued, such as the stress associated with passing through the operating room. Therefore, the potential benefit of double enzyme therapy is also significant from the patient's point of view.

Moreover, this study has some limitations that should be taken into account. A first limitation arises from the conditions in which the *in vitro* analysis has been carried out, which differs from those of the medium in which these drugs will act. The viscosity increases the stability by hindering the movement of the particles and, therefore, their aggregation as well. Thus, it is possible that the mixture is marginally more stable in the place of action that is rich in pus. Finally, this study was carried out with urokinase, as it is the most common used fibrinolytic in our center for this indication. Therefore, extrapolation of the results obtained to the rest of fibrinolytics will not be possible.

More studies are needed to clarify these questions. Even so, this analysis is a practical approach to the sequential intrapleural empyema therapy with both drugs, focussing on guaranteeing their physicochemical stability as a necessary step to obtain the best possible results in clinical practice.

In conclusion, we believe that there is very strong evidence in the literature to resort to double therapy with fibrinolytics and DNase to treat empyema. The data obtained in this stability study do not allow ensuring the simultaneous administration of both drugs in a safe and effective way, so we propose a sequential administration.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

This is the first study that evaluates physicochemical stability of fibrinolytic agents and dornase alfa as a joint administration to empyema treatment.

The proposed protocol will speed up the management of these patients, avoiding surgical debridement in many cases.

Bibliography

1. Bedawi EO, Hassan M, Rahman NM. Recent developments in the management of pleural infection: A comprehensive review. *Clin Respir J*. 2018;12:2309-20. DOI: 10.1111/crj.12941
2. Aboudara M, Maldonado F. Update in the Management of Pleural Effusions. *Med Clin North Am*. 2019;103:475-85. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.007
3. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, *et al*. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:235-49. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.01.016
4. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii41-53. DOI: 10.1136/thx.2010.137000
5. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson F V, Miller R, *et al*. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005;352:865-74. DOI: 10.1056/NEJMoa042473
6. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, *et al*. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365:518-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1012740
7. Kheir F, Cheng G, Rivera E, Folch A, Folch E, Fernandez-Bussy S, *et al*. Concurrent Versus Sequential Intrapleural Instillation of Tissue Plasminogen Activator and Deoxyribonuclease for Pleural Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018;25:125-31. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000461
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Pulmozyme 2.500 U/2,5 ml solución para inhalación por nebulizador [internet] Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [accessed 15/01/2019]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60326/FT_60326.html
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Urokinase Vedim 250.000 UI polvo y disolvente para solución para perfusión [internet] Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [accessed 15/01/2019]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/52638/FT_52638.html
10. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Scally C, Fawzi A, Hill AT. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:592-7. DOI: 10.1136/thx.2008.105080



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Plataformas *online* y redes sociales para la creación de perfiles de investigación

Online platforms and social networks for the creation of research profiles

Clara López-Hermoso, María Victoria Gil-Navarro, Laila Abdel-Kader-Martín, Bernardo Santos-Ramos

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Clara López Hermoso
Unidad de Gestión Clínica de Farmacia,
Hospital Universitario
Virgen del Rocío, Sevilla,
Av. Manuel Siurot, s/n, 41013 Sevilla,
España.

Correo electrónico:
claralh_88@hotmail.com

Recibido el 25 de julio de 2019;
aceptado el 17 de noviembre de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11304

Cómo citar este trabajo

López-Hermoso C, Gil-Navarro MV, Abdel-Kader-Martín L, Santos-Ramos B. Plataformas *online* y redes sociales para la creación de perfiles de investigación. Farm Hosp. 2020;44(1):20-5.

Resumen

Hoy en día, la comunicación científica se está viendo enriquecida debido a la utilización de nuevos modos de almacenamiento, publicación y difusión de los resultados. Entre ellos se encuentran las denominadas plataformas de perfiles académicos, dentro de las cuales se encuadrarían Scopus author ID, ORCID, Publons y Kudos y, por otro lado, las redes sociales de investigación, entre las que se incluirían ResearchGate, Academia.edu y Google Scholar citations. Estas herramientas tienen como principal objetivo aumentar la visibilidad e impacto de los contenidos y publicaciones. Son páginas web multidisciplinares que contienen perfiles investigadores individuales con hipervínculos en red a revistas, bases de datos y otras fuentes. En algunos casos incluyen indicadores bibliométricos, que permiten medir el impacto causado por un trabajo a partir de la literatura. En este artículo se comparan las principales plataformas *online*, así como algunas de las redes sociales de investigación que existen hoy día para la creación de perfiles de investigación.

Abstract

Nowadays, scientific communication is enriched by the use of new ways of storing, publishing and disseminating research findings. Said new ways of scientific communication are known as the so-called academic profile platforms, which include Scopus author ID, ORCID, Publons and Kudos and –on the other hand– social research networks, including ResearchGate, Academia.edu and Google Scholar citations. These tools have a main objective: enhancing both visibility and impact of contents and publications. They are multidisciplinary web pages that contain individual research profiles with network hyperlinks to magazines, databases and other sources. In some cases, bibliometric indicators are included, which allow measuring the impact caused by studies based on literature. This study compares the main online platforms, as well as some of the social research networks that currently exist for the creation of research profiles.

PALABRAS CLAVE

Plataformas *online*; Redes sociales de investigación; Perfil de investigador; Visibilidad; Difusión.

KEYWORDS

Online platforms; Social research networks; Researcher profile; Visibility; Diffusion.



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 difusión de resultados de investigación ya no está restringida a la comunidad académica tradicional. Cada vez son más los investigadores que muestran sus publicaciones en redes sociales como Twitter o Facebook en un intento de ganar más lectores, citas e impacto social¹.

Junto a estas redes sociales más generalistas, han aparecido las llamadas redes sociales de investigación, entre las que cabe destacar ResearchGate, Academia.edu o Google Scholar citations. Su objetivo principal es facilitar la conexión entre científicos para compartir información actualizada, intercambiar opiniones y acceder a recursos de interés de manera instantánea y sencilla^{2,4}. Un estudio mostró que los investigadores usan también estas redes sociales de investigación para compartir sus perfiles académicos⁵, aunque para este fin son más adecuadas las plataformas *online* específicamente diseñadas para ello.

Estas plataformas de perfiles académicos son herramientas *online* que permiten identificar inequívocamente a un investigador y unirlo con su producción científica, mejorando la visibilidad de sus resultados de investigación. En otras palabras, permiten conocer el historial científico de un investigador de una manera agrupada, sistemática y actualizada. Básicamente, consisten en una web con acceso directo en internet diferente para cada investigador, donde se consignan sus principales datos de filiación actual, su trayectoria profesional y sus méritos académicos, destacando habitualmente los artículos de revistas científicas, que pueden ser ordenados por fechas, temáticas u otros criterios. Algunas de estas plataformas permiten obtener indicadores bibliométricos del autor.

Se cree que tener un perfil en estas plataformas potencia la puesta en valor de la producción científica de los investigadores y produce un aumento de citas⁶. Adicionalmente, estas plataformas se usan tanto para la evaluación y acreditación de profesores e investigadores en su entorno laboral, como para la identificación y evaluación de autores, revisores y editores de revistas científicas⁷.

Algunas de estas plataformas de perfiles académicos surgen de las grandes bases de datos de artículos científicos, que han ajustado sus herramientas *online* para ofrecer información actualizada periódicamente sobre investigadores y autores y enlazar estos perfiles a la propia información que contienen. Por ejemplo, Publons es una herramienta asociada a Web of Science (WoS), mientras que Scopus author ID está asociada a Scopus.

La precisión, transparencia e integridad de la información en tales plataformas son las características que se deben buscar al elegir una de ellas, así como el prestigio científico de sus fundadores y moderadores⁸. Esto es así porque estas herramientas tienen un gran potencial en términos de visibilidad, pero también pueden ser un problema si sirven para la difusión de méritos conseguidos de manera más o menos fraudulenta. Otro problema potencial deriva del hecho de que algunas de estas plataformas puedan estar vulnerando derechos de autor de las revistas, dando lugar a conflictos entre el autor, el comité editorial, la editorial y la plataforma *online* si se diseminan a través de ellas artículos que no fueron publicados bajo formatos *open access*.

El objetivo de este trabajo es analizar y comparar los principales sistemas para la creación de perfiles de investigación, bien sean plataformas *online* o redes sociales de investigación.

Características generales de las plataformas online y de las redes sociales para la creación de perfiles de investigación

Las características más relevantes de las plataformas *online* y de las redes sociales se muestran en las tablas 1 y 2, respectivamente, mientras que sus principales indicadores bibliométricos se ofrecen en la tabla 3.

Plataformas online de perfiles de investigación

Scopus author ID se presenta como la plataforma *online* más antigua, ORCID es la más implantada en el mundo académico y Publons la de mayor dinamismo y crecimiento actual, aunque todas presentan un crecimiento continuo del número de usuarios, ya que los investigadores están cada vez más concienciados de que han de hacer más visible su producción científica. Todas pertenecen a empresas comerciales, a excepción de ORCID, que se autodefine como una "organización sin fines de lucro".

Las cuatro plataformas *online* disponen de una web inequívoca por investigador y un número de identificación (excepto Kudos). También todas (excepto Kudos) ofrecen la posibilidad de que el investigador tenga un listado de variantes de nombres; esta opción es una ventaja en países como España, por ejemplo, donde son comunes los nombres compuestos y se utilizan los dos apellidos. Todas ofrecen la posibilidad de asociar el perfil investigador con los diferentes coautores de los trabajos publicados.

Respecto al tipo de méritos que se pueden consignar, todas ellas están centradas en los artículos de revistas, que, a fin de cuentas, es el principal resultado que se pretende diseminar en un perfil investigador. ORCID incluye la tesis doctoral y Scopus author ID, Publons y ORCID proporcionan la opción de un listado de palabras clave, que es un punto a tener en cuenta, ya que estas palabras pueden vincularse a líneas de investigación del propio autor. La novedad de Publons es la posibilidad de aportar como mérito curricular el trabajo de revisión por pares de un investigador verificado en conexión con las revistas científicas. La selección de los méritos incluidos y la mayor capacidad para verificar su autenticidad y calidad es la principal diferencia entre las plataformas *online* de perfil investigador y las redes sociales de investigación.

Todas las plataformas *online* poseen diferentes indicadores bibliométricos, a excepción de ORCID (Tabla 3). Estos indicadores son herramientas cuantitativas y cualitativas que permiten, en teoría, conocer la importancia de la producción científica escrita de un autor, de un grupo o de una institución^{20,21}.

Como se puede observar en la tabla 1, todas las herramientas presentan compatibilidad con al menos otra plataforma *online* diferente e incluso con alguna red social de investigación. Esto podría resolver el problema detectado en un estudio respecto a las inconsistencias detectadas en la información disponible en las distintas plataformas para un mismo investigador, por ejemplo un número distinto de citas²².

Scopus author ID

Esta plataforma *online* la fundó Elsevier en el año 2004. Permite clasificar a los autores en determinados campos de investigación y evalúa su impacto a lo largo del tiempo²³. Genera perfiles de investigador que son compatibles con otras herramientas como ORCID. Además, proporciona diferentes opciones de búsqueda tanto de autor como de publicaciones y ofrece el cálculo de citas.

La reciente integración de PlumX Metrics a Scopus ha añadido un nuevo valor, agregando una importante información bibliométrica, como por ejemplo el uso (descargas, vistas HTML), las capturas (marcadores), las menciones (publicaciones de blogs, comentarios, referencias de Wikipedia), la atención en redes sociales y las citas más allá de Scopus (<https://blog.scopus.com/topics/plumx-metrics>).

Presenta la limitación de que los perfiles de Scopus pueden contener errores técnicos debido al procesamiento automático de datos y generación de más de un identificador del mismo autor, problema que se puede solventar monitorizando regularmente las actualizaciones o bien fusionando dos o más perfiles a solicitud de los usuarios.

ORCID

Esta plataforma, muy usada en las universidades españolas y, en general, en el mundo académico, se ha convertido en un estándar global, es decir, en un tipo de "curriculum vitae digital". Entre sus ventajas, ORCID posee un identificador digital único, ofrece una exhaustiva cobertura de todos los tipos de contribuciones académicas, un uso gratuito, una integración de servicios de generación de identidades (ID) con otras plataformas como Scopus author ID y Publons y un carácter no comercial^{24,26}.

ORCID también resuelve el problema de la transcripción variable y el orden de los nombres complejos, la omisión de los nombres medios e iniciales, los cambios de nombres de mujeres casadas y divorciadas y la existencia de nombres comunes en la mayoría de los países²⁷. Además, es compatible con múltiples idiomas, lo que se traduce en un aumento de la visibilidad internacional de los investigadores y autores.

Asimismo, es concordante con repositorios abiertos de bibliotecas digitales y plataformas clásicas como PubMed Central o CrossRef y otras menos típicas como ScienceCentral y KoreaMed Synapse²⁸.

ORCID cuenta con una larga lista de partidarios, entre los que se encuentran universidades líderes, la British Library, grandes editoriales como

Elsevier, Springer, Nature Publishing Group y Dove Press, y financiadores como Wellcome Trust y National Institutes of Health. Más de 100 editores y más de 1.000 revistas ya la han integrado en sus sitios web y sistemas de gestión editorial²⁹.

Como limitación, ORCID no cuenta con indicadores bibliométricos de autor.

Publons

Publons fue fundada en 2012 por Andrew Preston y Daniel Johnston, y en 2017 fue adquirida por Clarivate Analytics, uno de los líderes mundiales en información. Esta plataforma *online* presentaba inicialmente un enfoque más especializado para evaluar actividades académicas⁹. En la actualidad, con la incorporación en 2019 de los perfiles del antiguo ResearcherID, se ha convertido en una plataforma mucho más integral. ResearcherID fue una plataforma *online* creada en 2008 por Thomson Reuters y se integró con la plataforma WoS³⁰.

Como se ha comentado anteriormente, una de sus características principales (en las que fue pionera) es que Publons se asocia con editores para proporcionar soluciones al proceso de revisión por pares agregando mayor transparencia, eficiencia, calidad y, posteriormente, permitiendo a los investigadores acreditar el trabajo de revisión como un mérito curricular³¹⁻³³. Permite a los investigadores mostrar el año en que se realizó la revisión, la revista para la que se llevó a cabo, el título del artículo y el texto completo de la revisión. Aunque estas dos últimas opciones solo están disponibles

previa autorización del editor y una vez que el manuscrito ha sido publicado³⁴. En 2016, el número de revistas que colaboraban con esta plataforma ya había superado las 10.000³⁵. Entre éstas se encuentra *Farmacia Hospitalaria*, que con la reciente firma del convenio ha dado un importante paso para ponerse en la vanguardia editorial.

Kudos

Kudos es un servicio web que anima a que el usuario genere enlaces a sus publicaciones y los comparta a través de las redes sociales generalistas (Facebook, LinkedIn, Twitter, etc.), combinando datos de redes sociales de investigación y métricos.

Además, permite que el usuario pueda cargar enlaces adicionales como diapositivas para complementar su publicación. Un estudio ha demostrado que explicar y compartir a través de esta plataforma ocupa un promedio de 10 minutos y lleva a un aumento del 23% en las descargas de texto completo³⁶. Otro estudio postula que Kudos es menos conocido por la comunidad científica³⁷.

Al igual que Publons, Kudos emplea como alternativa métrica la herramienta Altmetrics (<https://www.altmetric.com/>), que se considera el más novedoso sistema de medir los diferentes impactos en la investigación, más allá de las métricas tradicionales de la producción científica, incluyendo la influencia del trabajo científico dentro de los nuevos contextos digitales, sociales y de información.

Tabla 1. Principales plataformas *online* para la creación de perfiles de investigación

	Scopus author ID	ORCID	Publons	Kudos
Localización	https://www.scopus.com	https://orcid.org	https://publons.com	https://www.growkudos.com
Creación	2004	2009	2012	2013
Fundador	Elsevier	¿?	Andrew Preston, Daniel Johnston (De Clarivate desde 2017)	Melinda Kenneway, Charlie Rapple, David Sommer
Usuarios	16 millones ⁹	Más de 6 millones ¹⁰	1.800.000 ¹¹	Más de 250.000 ¹²
Filiación^a	Sí	Sí	Sí	Sí
Variantes en el nombre^b	Sí	Sí	Sí	No
Palabras clave	Sí	Sí	No	No
N.º de identificación	Sí	Sí	Sí (tiene el de ResearcherID)	No
Fotografía^c	No	No	Sí	Sí
Idiomas^d	Inglés, chino, japonés, ruso	12 idiomas	Inglés	Inglés
Indicadores bibliométricos	Sí	No	Sí	Sí
Nivel de confidencialidad^e	No	Sí	Sí	Sí
Política de transparencia	No	Sí	No	No
Coautores^f	Sí	Sí	Sí	Sí
Compatibilidad^g	ORCID	Publons Scopus author ID	ORCID	ORCID ResearchGate Academia.edu
Artículos en revistas^h	Sí	Sí	Sí	Sí
Tesisⁱ	No	Sí	No	No
Otros	Alertas Acceso remoto	Código QR (quick response)	Premios	

^a La plataforma es capaz de asociar al autor con su filiación institucional o profesional.

^b La plataforma agrupa en el mismo perfil distintas maneras de nombrar al autor.

^c Posibilidad de mostrar una imagen del autor.

^d Idiomas en los cuales se presenta la plataforma.

^e Posibilidad de hacer el perfil público, privado o visible para ciertas personas.

^f Oportunidad de asociar el perfil con el/los coautor/es del/los trabajos científicos que han publicado conjuntamente.

^g Compaginación con otra herramienta *online* para poder trasladar toda la información de una a otra plataforma.

^h Oportunidad de incluir los trabajos científicos publicados en revistas científicas.

ⁱ Posibilidad de mostrar las tesis doctorales.

Tabla 2. Redes sociales de investigación

	ResearchGate	Academia.edu	Google Scholar citations
Localización	https://www.researchgate.net/	https://www.academia.edu/	https://scholar.google.com/citations
Creación	2008	2008	2012
Fundador	Ijad Madisch, Sören Hofmayer y Horst Fickenscher	Richard Price y Brent Hoberma	Google
Usuarios	Más de 15 millones ¹³	Más de 78 millones ¹⁴	389 millones ¹⁵
Filiación^a	Sí	Sí	Sí
Variantes en el nombre^b	No	Sí	No
Palabras clave	Sí	Sí	Sí
N.º de identificación	No	No	No
Fotografía^c	Sí	Sí	Sí
Idiomas^d	Inglés	Inglés	Casi todos los idiomas del mundo
Indicadores bibliométricos	Sí	No	Sí
Nivel de confidencialidad^e	No	No	Sí
Política de transparencia	Sí	No	No
Coautores^f	Sí	No	Sí
Compatibilidad^g	No	ORCID, Google Scholar citations	Academia.edu
Artículos en revistas^h	Sí	Sí	Sí
Tesisⁱ	No	No	Sí
Descarga de trabajos en pdf	Sí	Sí	No
Otros	Añadir disciplinas, habilidades. Alertas, chat Pósteres, presentaciones, conferencias, proyectos	Curriculum vitae	Ficha de cada artículo Actas de congresos Capítulos de libros

^a La plataforma es capaz de asociar al autor con su filiación institucional o profesional.

^b La plataforma agrupa en el mismo perfil distintas maneras de nombrar al autor.

^c Posibilidad de mostrar una imagen del autor.

^d Idiomas en los cuales se presenta la plataforma.

^e Posibilidad de hacer el perfil público, privado o visible para ciertas personas.

^f Oportunidad de asociar el perfil con el/los coautor/es del/los trabajos científicos que han publicado conjuntamente.

^g Compaginación con otra herramienta *online* para poder trasladar toda la información de una a otra plataforma.

^h Oportunidad de incluir los trabajos científicos publicados en revistas científicas.

ⁱ Posibilidad de mostrar las tesis doctorales.

Tabla 3. Principales índices bibliométricos de algunas de las plataformas existentes para perfiles de investigador

	Índice h*	i10**	Citas totales	Citas/año	N.º medio citas/artículo	Herramientas de última generación
Plataforma <i>online</i>						
Scopus author ID	No	No	Sí	Sí	No	PlumX Metrics***
Kudos	No	No	Sí	No	No	Altmetrics****
Publons	Sí	No	Sí	No	Sí	Altmetrics****
Red social de investigación						
ResearchGate	No	No	Sí	No	No	No
Google Scholar citations	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

* El índice h, abreviatura del índice de Hirsch, es un punto de referencia métrica de citas utilizado para medir el impacto de las publicaciones de un autor o revista. Se define como el valor (h) si la revista o el investigador tienen publicaciones que han sido citadas al menos *n* veces, es decir, si el índice h vale *n*, entonces *n* publicaciones han sido citadas más de *n* veces¹⁶.

** El índice i10 implica el número de publicaciones con al menos 10 citas. Esta medida es muy simple y tiene como ventaja que es muy sencilla de calcular; además, las citas de Google Scholar son gratuitas y fáciles de usar. Presenta como desventaja que este índice solo se emplea en esta plataforma¹⁷.

*** PlumX Metrics es una herramienta para medir el impacto de repositorios y plataformas *online*. Ésta elabora la métrica de las diferentes versiones de un mismo artículo, por lo que sus autores pueden ver el impacto y el alcance de sus investigaciones en un solo lugar. Además, analiza el impacto y estadísticas del perfil investigador en base a cinco categorías: citas, uso, capturas, menciones y redes sociales¹⁸.

**** Las herramientas Altmetrics son marcadores altmétricos que cuantifican la atención digital que un artículo recibe en una multitud "online", es decir, la influencia a tiempo real de un artículo en redes sociales, Wikipedia, blogs, noticias y medios de comunicación es rastreada y revisada por la base de datos Altmetric. Este proceso permite medir la atención que recibe un artículo individual desde el momento en que se publica¹⁹.

Redes sociales de investigación

Con respecto a las redes sociales de investigación, se han incluido en este trabajo ResearchGate, Academia.edu y Google Scholar citations, ésta última englobada en este bloque por algunos autores^{8,38,39}.

El uso de las redes sociales ha aumentado rápidamente en los últimos años. Aunque su tasa de aceptación por parte del mundo académico ha sido más lenta que en la población general³⁶, cada vez más académicos e investigadores han comenzado a ver su utilidad y algunos prevén que eventualmente pueda influir en los procesos de promoción en las instituciones académicas⁴⁰.

Las redes sociales son percibidas como herramientas efectivas para el descubrimiento y la difusión de los resultados de la investigación⁴¹. Todas presentan similitudes, como la de compartir manuscritos, presentaciones, pósteres y otras formas de comunicación general a la ciencia³⁷.

Como características comunes a estas tres redes sociales de investigación, está el hecho de mostrar la filiación asociada a cada usuario, incorporar artículos de revistas en sus perfiles e incluir un listado de palabras clave en base a la línea de investigación. Ninguna red social de investigación asigna un identificador a cada perfil, ya que esto podría ser una limitación con respecto a las plataformas que sí lo tienen incorporado, debido a que es posible encontrar a autores con nombres y/o apellidos similares, lo que podría crear confusión en ciertas ocasiones.

Si se observa la tabla 2, estas redes sociales de investigación poseen un número mayor de usuarios con respecto a las plataformas de perfiles de investigación. Por ejemplo, en un análisis de 4.307 investigadores noruegos, los perfiles revelaron que la antigua plataforma ResearcherID era la menos popular, con solo 130 titulares de usuarios (3%) en comparación con 1.307 investigadores en ResearchGate (30%), la más popular³⁸. Otro estudio, basado en una encuesta por correo electrónico difundida por la revista *Nature*⁵, informó que ResearchGate (48%) fue la herramienta de perfiles más utilizada en comparación con ResearcherID (12%) y Academia.edu (5%).

En ResearchGate es necesaria al menos una publicación para la creación del perfil. Además, Academia.edu es la única que presenta la característica de variantes de nombre.

Google Scholar citations es la red social de investigación más cosmopolita, ya que se presenta en casi todos los idiomas. Asimismo, es la única red social de investigación que ofrece la opción de hacerla pública o privada y la única que muestra la posibilidad de incluir tesis doctorales.

En relación con las herramientas bibliométricas, las plataformas de redes sociales como Twitter, Facebook o LinkedIn permiten a los investigadores promover su trabajo, pero los resultados se miden en términos de métricas de medios sociales tales como vistas, acciones, "me gusta", etc., y no en términos de métricas de publicación como descargas, citas o índices bibliométricos.

Algunas redes como ResearchGate ofrecen la oportunidad de que los autores suban todos sus trabajos en formato pdf, independientemente de los derechos de autor que les asistan (en el caso de que el autor no haya subido un determinado artículo, se le puede solicitar mediante una petición privada). Esto ha generado diversidad de opiniones; así, algunos autores han valorado positivamente esta opción porque contribuye a la difusión más transversal de la investigación, mientras que otros, como se ha mencionado previamente, ponen la atención en el conflicto legal y moral que surge entre el autor y el editor, porque no existe un mecanismo definido para prevenir este problema y no se han establecido sanciones bien definidas en caso de violación de los derechos del editor.

ResearchGate

Esta plataforma es una de las redes sociales de investigación más grandes, que ya contaba en 2014 con más de 4,5 millones de usuarios registra-

dos⁵. A diferencia de otros perfiles o redes sociales, como Academia.edu o Google Scholar citations, se diseñó específicamente para el intercambio de datos entre investigadores, autores y editores de revistas⁴².

Un estudio reveló que ResearchGate y Google Scholar citations cubren casi los mismos artículos académicos; sin embargo, se ha demostrado que el manuscrito aceptado es bastante más visible en ResearchGate y tiene más posibilidades de ser citado⁴³. Incluso existen evidencias que sugieren que los lectores ven artículos en ResearchGate y luego tienden a citarlos en sus artículos indexados en plataformas como Scopus author ID⁴⁴.

Junto con las ventajas que presenta ResearchGate, también existen una serie de limitaciones, debido a la falta de herramientas de validación para evitar el almacenaje de artículos no revisados o elementos "depredadores"^{43,45}. Como ya se ha mencionado anteriormente, son comunes los casos de violaciones de derechos de autor debido a la falta de conocimiento de los usuarios sobre la regulación de los archivos de libre acceso⁴⁶.

También se ha expresado especial preocupación sobre los abusos de ResearchGate dirigidos a la intimidación de tipo *cyber-bullying* y a las violaciones de la privacidad⁴⁷.

Academia.edu

Esta red social de investigación contiene aproximadamente 8,5 millones de artículos⁴⁸. Aunque comparte algunas características con ResearchGate⁴⁹, se adapta más a las necesidades académicas, y dentro de ellas a las disciplinas de humanidades⁵⁰. Además, incluye una sección de empleo que anuncia las convocatorias de puestos académicos en universidades de todo el mundo (<https://blogs.iadb.org/conocimiento-abierto/es/3-plataformas-gratuitas-para-el-intercambio-academico-y-cientifico/>).

Un estudio afirma que en los últimos cinco años los artículos subidos a la herramienta Academia.edu han recibido un aumento del 69 % en citas⁴⁸.

Las limitaciones de este sitio web están relacionadas con el uso inapropiado de su dominio (edu), ya que este se registró antes de que la legislación estuviera vigente⁹. Por último, un estudio indica que esta red social de investigación puede dar mayor visibilidad a los investigadores más jóvenes y a las mujeres⁵¹.

Google Scholar citations

En 2012 se presentó una página individual de Google Scholar, a la que denominaron Google Scholar citations, como una alternativa a otras herramientas ya existentes, que proporciona de forma sencilla un seguimiento de las citas de los artículos. Los autores pueden comprobar quién está citando sus publicaciones, así como ver gráficos de evolución de las citas en el tiempo, junto a varios indicadores de citación⁵².

En un estudio realizado en 2015 sobre el crecimiento de los perfiles en esta herramienta durante un año, se observó que éstos se multiplicaron por seis, desde 27.000 perfiles en diciembre de 2011 a aproximadamente 190.000 en diciembre de 2012⁵³.

Parece ser una herramienta útil para complementar otras fuentes, pero como connotación negativa, se encuentra la falta de filtro de trabajos de poca calidad e irrelevantes, la ausencia de un tesoro para sistematizar búsquedas y la carencia de protección frente a manipulaciones y aumento de citas al cargar citas aparentemente falsas de internet⁵⁴. No hay que olvidar la alta penetración de las famosas revistas "depredadoras", que dañan la reputación y fiabilidad de esta plataforma⁵⁵.

Pese a estas limitaciones, se están realizando mejoras para introducir herramientas que puedan incrementar la fiabilidad de Google Scholar citations, entre otras la retirada de citas que han demostrado ser ficticias⁵⁶.

Bibliografía

1. Peters HP, Dunwoody S, Allgaier J, Lo YY, Brossard D. Public communication of science 2.0. *EMBO reports*. 2014;e201438979. DOI: 10.15252/embr.201438979
2. Rivas JG, Socarras MR, Blanco LT. Social media in Urology: Opportunities, applications, appropriate use and new horizons. *Cent European J Urol*. 2016;69:293-8.
3. Rivas JG, Socarras MR, Patrino G, Uvin P, Esperto F, Dinis PJ, et al. Perceived role of social media in urologic knowledge acquisition among young urologists: A European Survey. *Eur Urol Focus*. 2018;4:768-73.
4. Gómez-Rivas J, Rodríguez-Socarrás ME, Tortolero-Blanco L, García-Sanz M, Álvarez-Maestro M, Ribal MJ, et al. Influence of social networks on congresses of urological societies and associations: Results of the 81th National Congress of the Spanish Urological Association. *Actas Urol Esp*. 2017;41:181-7.
5. Van Noorden R. Online collaboration: scientists and the social network. *Nature*. 2014;512:126-9.

6. Fernández-Marcial V, González-Solar L. Promoción de la investigación e identidad digital: el caso de la Universidade da Coruña. El profesional de la información. 2015;24(5):656-64.
7. Paiva CE, Araujo RL, Paiva BS, de Pádua-Souza C, Cárcano FM, Costa MM, *et al*. What are the personal and professional characteristics that distinguish the researchers who publish in high- and low-impact journals? A multi-national web-based survey. *Ecancermedicalscience*. 2017;11:718.
8. Gasparyan AY, Nurmashv B, Yessirkepov M, Endovitskiy DA, Voronov AA, Kitas GD. Researcher and Author Profiles: Opportunities, Advantages, and Limitations. *J Korean Med Sci*. 2017;32(11):1749-56.
9. Scopus homepage [página web]. USA: Elsevier; 30/12/2016 [01/01/2019; 15/04/2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/solutions/scopus/how-scopus-works>
10. Orcid homepage [página web]. USA: Orcid Company; 17/05/2013 [07/12/2018; 16/04/2019]. Disponible en: <https://orcid.org/statistics>
11. Publons homepage [página web]. USA: Clarivate analytics company; 15/04/2012 [07/05/2019; 20/09/2019]. Disponible en: <https://publons.com>
12. Kudos homepage [página web]. Oxfordshire, United Kingdom: 09/11/2013 [30/11/2018; 16/04/2019]. Disponible en: <https://blog.growkudos.com/2018/11/30/mobeus/>
13. Researchgate homepage [página web]. Berlin, Germany: ReserchGate GMBH; 01/11/2018 [28/03/2019; 19/04/2019]. Disponible en: <https://www.researchgate.net>
14. Academia.edu homepage [página web]. USA: Academia.edu Company; 02/02/2010 [28/03/2019; 19/04/2019]. Disponible en: <https://www.academia.edu/>
15. Gusenbauer M. Google Scholar to overshadow them all? Comparing the sizes of 12 academic search engines and bibliographic databases. *Scientometrics*. 2019;118(1):177-214.
16. Yuen J, Muquit S, Whitfield PC. Correlation between cost of publication and Journal Impact. Comprehensive cross-sectional study of exclusively open-access surgical journals. *J Surg Educ*. 2019;76(1):107-19.
17. Measuring your research impact: i10-Index [página web]. New York: Cornell University Library; 15/02/2018 [11/02/2019; 18/04/2019]. Disponible en: <http://guides.library.cornell.edu/c.php?g=32272&p=203393>
18. PlumX Metrics homepage [página web]. USA: Editorial Elsevier; 07/07/2018 [10/01/2019; 16/04/2019]. Disponible en: <https://blog.scopus.com/topics/plumx-metrics>
19. Warren HR, Raison N, Dasgupta P. The Rise of Almetrics. *JAMA*. 2017;317(2):131-2.
20. Torres-Salinas D, Jiménez-Contreras E. Introducción y estudio comparativo de los nuevos indicadores de citación sobre revistas científicas en Journal Citation Reports y Scopus. El profesional de la información. 2010;19:201-17.
21. Cabezas Clavijo A, Torres-Salinas D. Políticas científicas e indicadores bibliométricos. EC3metrics Spin Off. Granada: Universidad de Granada; 2014.
22. Masic I, Begic E. Biomedical Scientific and Professional Social Networks in the Service of the Development of Modern Scientific Publishing. *Acta Inform Med*. 2016;24(6):409-12.
23. Traill CL, Januszewski AS, Larkins RG, Keech AC, Jenkins AJ. Time to research Australian female physician-researchers. *Intern Med J*. 2016;46:412-9.
24. Butler D. Scientists: your number is up. *Nature*. 2012;485:564.
25. Haak LL, Fenner M, Paglione I, Pentz E, Ratner H. ORCID: a system to uniquely identify researchers. *Learn Publ*. 2012;25:259-64.
26. Wilson B, Fenner M. Open researcher & contributor ID (ORCID): solving the name ambiguity problem. *Educause Rev*. 2012;47:1-4.
27. Marx W. Tracking historical papers and their citations. *Eur Sci Ed*. 2012;38:35-7.
28. Gasparyan AY, Akazhanov NA, Voronov AA, Kitas GD. Systematic and open identification of researchers and authors: focus on open researcher and contributor ID. *J Korean Med Sci*. 2014;29:1453-6.
29. Anstey A. How can we be certain who authors really are? Why ORCID is important to the British Journal of Dermatology. *Br J Dermatol*. 2014;171:679-80.
30. Beall J. Is it time to retire researcherID? [página web]. Seattle, Washington: Emerald City Journal; 29/12/2016 [11/12/2018; 15/04/2019]. Disponible en <http://www.emeraldcityjournal.com/2016/12/is-it-time-to-retire-researcherid/>
31. Sammour T. Publons.com: credit where credit is due. *ANZ J Surg*. 2016;86(6):512-3.
32. Schnediz D, Slaughter MS. Announcing Publons to enhance reviewer experience. *ASAO J*. 2017;63:235.
33. Culley T. Publons and ScholarOne to streamline reviewer recognition [página web]. USA: Scholarone; 21/09/2016 [15/12/2017; 10/04/2019]. Disponible en: <https://publons.com/blog/scholarone/>
34. Repiso R, Robinson-García N. Publons, aprovechando el poder de la revisión por pares. *Anuario ThinkEPI*. 2018;12:299-303.
35. Rajpert-De Meys E, Losito S, Carrell DT. Rewarding peer-review work: the Publons initiative. *Andrology*. 2016;4:985-6.
36. Al-Aufi A, Fulton C. Impact of social networking tools on scholarly communication: a cross-institutional study. *The Electronic Library*. 2015;33(2):224-41.
37. Williams AJ, Peck I, Ekins S. The new alchemy: Online networking, data sharing and research activity distribution tools for scientists [version 1; referees: 1 approved]. *F1000Research*. 2017; 6:1315.
38. Mikki S, Zyguntowska M, Gjesdal ØL, Al Ruwehy HA. Digital presence of norwegian scholars on academic network sites- where and who are they? *PLoS One*. 2015;10:e0142709.
39. Erdi M, Aung HH, Aw AS, Rappale C, Theng YL. Analysing researchers' outreach efforts and the association with publication metrics: A case study of Kudos. *PLoS One*. 2017;12:e0183217.
40. Gruzd A, Staves K, Wilk A. Tenure and promotion in the age of online social media. *Proceedings of the American Society for Information Science and Technology*. 2011;48(1):1-9.
41. Rowlands I, Nicholas D, Russell B, Canty N, Watkinson A. Social media use in the research workflow. *Learned Publishing*. 2011;24(3):183-95.
42. Citrome L. My two favourite professional social networking sites: LinkedIn and ResearchGate - how they can help you, or hurt you. *Int J Clin Pract*. 2015;69:623-4.
43. Thelwall M, Kousha K. ResearchGate versus Google Scholar: which finds more early citations? *Scientometrics*. 2017;112:1125-31.
44. Batooli Z, Ravandi SN, Bidgoli MS. Evaluation of scientific outputs of Kashan University of Medical Sciences in Scopus Citation Database based on Scopus, ResearchGate, and Mendeley Scientometric Measures. *Electron Physician*. 2016;8:2048-56.
45. Memon AR. ResearchGate is no longer reliable: leniency towards ghost journals may decrease its impact on the scientific community. *J Pak Med Assoc*. 2016;66:1643-7.
46. Jamali HR. Copyright compliance and infringement in ResearchGate fulltext journal articles. *Scientometrics*. 2017;112:241-54.
47. Madhusudhan M. Use of social networking sites by research scholars of the University of Delhi: a study. *Int Inf Libr Rev*. 2012;44:100-13.
48. Niyazov Y, Vogel C, Price R, Lund B, Judd D, Akil A, *et al*. Open access meets discoverability: citations to articles posted to Academia.edu. *PLoS One*. 2016;11:e0148257.
49. Ovadia S. ResearchGate and Academia.edu: academic social networks. *Behav Soc Sci Librar*. 2014;33:165-9.
50. Megwalu A. Academic social networking: a case study on users' information behavior. *Adv Librariansh*. 2015;39:185-214.
51. Thelwall M, Kousha K. Academia.edu: social network or academic network?. *Journal of the Association for Information Science and Technology*. 2014;65(4):721-31.
52. Davis P. Gaming Google Scholar citations, made simple and easy [página web]. The scholarly kitchen; 12/12/2012 [05/04/2019; 11/04/2019]. Disponible en: <https://scholarlykitchen.sspnet.org/2012/12/12/gaming-google-scholar-citations-made-simple-and-easy/>
53. Ortega JL. Disciplinary differences in the use of academic social networking sites. *Online Inf Rev*. 2015;39:520-36.
54. López-Cózar ED, Robinson-García N, Torres-Salinas D. The Google Scholar experiment: how to index false papers and manipulate bibliometric indicators. *J Assoc Inf Sci Technol*. 2014;65:446-54.
55. Beall J. Google Scholar is filled with junk science [página web]. Seattle, Washington: Emerald City Journal; 04/11/2014 [11/12/2018; 01/04/2019]. Disponible en: <https://www.emeraldcityjournal.com/2014/11/google-scholar-is-filled-with-junk-science/>
56. Mingers J, Meyer M. Normalizing Google Scholar data for use in research evaluation. *Scientometrics*. 2017;112:1111-21.



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Online platforms and social networks for the creation of research profiles

Plataformas *online* y redes sociales para la creación de perfiles de investigación

Clara López-Hermoso, María Victoria Gil-Navarro, Laila Abdel-Kader-Martín, Bernardo Santos-Ramos

Pharmacy Service, Virgen del Rocío University Hospital, Seville. Spain.

Author of correspondence

Clara López Hermoso
Unidad de Gestión Clínica de Farmacia,
Hospital Universitario
Virgen del Rocío, Sevilla,
Av. Manuel Siurot, s/n, 41013 Sevilla, Spain.

Email:
claralh_88@hotmail.com

Received 25 July 2019;
Accepted 17 November 2019.
DOI: 10.7399/fh.11304

How to cite this paper

López-Hermoso C, Gil-Navarro MV, Abdel-Kader-Martín L, Santos-Ramos B. Online platforms and social networks for the creation of research profiles. *Farm Hosp.* 2020;44(1):20-5.

Abstract

Nowadays, scientific communication is enriched by the use of new ways of storing, publishing and disseminating research findings. Said new ways of scientific communication are known as the so-called academic profile platforms, which include Scopus author ID, ORCID, Publons and Kudos and –on the other hand– social research networks, including ResearchGate, Academia.edu and Google Scholar citations. These tools have a main objective: enhancing both visibility and impact of contents and publications. They are multidisciplinary web pages that contain individual research profiles with network hyperlinks to magazines, databases and other sources. In some cases, bibliometric indicators are included, which allow measuring the impact caused by studies based on literature. This study compares the main online platforms, as well as some of the social research networks that currently exist for the creation of research profiles.

Resumen

Hoy en día, la comunicación científica se está viendo enriquecida debido a la utilización de nuevos modos de almacenamiento, publicación y difusión de los resultados. Entre ellos se encuentran las denominadas plataformas de perfiles académicos, dentro de las cuales se encuadrarían Scopus author ID, ORCID, Publons y Kudos y, por otro lado, las redes sociales de investigación, entre las que se incluirían ResearchGate, Academia.edu y Google Scholar citations. Estas herramientas tienen como principal objetivo aumentar la visibilidad e impacto de los contenidos y publicaciones. Son páginas web multidisciplinares que contienen perfiles investigadores individuales con hipervínculos en red a revistas, bases de datos y otras fuentes. En algunos casos incluyen indicadores bibliométricos, que permiten medir el impacto causado por un trabajo a partir de la literatura. En este artículo se comparan las principales plataformas *online*, así como algunas de las redes sociales de investigación que existen hoy día para la creación de perfiles de investigación.

KEYWORDS

Online platforms; Social research networks; Researcher profile; Visibility; Diffusion.

PALABRAS CLAVE

Plataformas *online*; Redes sociales de investigación; Perfil de investigador; Visibilidad; Difusión.



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

The diffusion of research results is no longer restricted to the traditional academic community. More and more researchers are sharing their publications on social networks such as Twitter or Facebook in an attempt to gain more readers, citations and social impact¹.

Along with these more generalist social networks, the so-called social research networks have emerged, such as ResearchGate, Academia.edu or Google Scholar citations. Their main objective is to provide connection among scientists to share updated information, exchange opinions and access resources of interest instantly and easily^{2,4}. A study showed that researchers also use these social research networks to share their academic profiles⁵, although online platforms specifically designed for this purpose are more appropriate.

These academic profile platforms are online tools that allow identifying a researcher and linking them with their scientific production, enhancing their research results' visibility. In other words, these tools make a researcher's scientific history known in a grouped, systematic and updated way. They primarily consist of a website with different direct Internet access for each researcher, where their main data of current affiliation, their professional career and their academic merits are submitted, usually highlighting articles of scientific journals, which can be sorted by dates, themes, etcetera. Some of these platforms allow obtaining bibliometric indicators from the author.

It is thought that having a profile on these platforms enhances the value of the researchers' scientific production, as well as achieves an increase in citations⁶. Additionally, these platforms are used both for the evaluation and accreditation of professors and researchers in their work environment, as well as for the identification and evaluation of authors, reviewers and editors of scientific journals⁷.

Some of these academic profiles platforms arise from the large databases of scientific articles, which have adjusted their online tools to periodically provide updated information on researchers and authors, linking these profiles to all their information. For instance, Publons is a tool associated with Web of Science (WoS), and Scopus author ID is associated with Scopus.

The content's accuracy, transparency and integrity on such platforms are the characteristics that should be sought when deciding which ones to use, as well as considering the scientific prestige of its founders and moderators⁸. These tools have great potential in terms of visibility, but they can also be problematic if they serve for the diffusion of merits achieved in a more or less fraudulent way. Another potential problem stems from the fact that some of these platforms may be infringing the journals' copyright, leading to conflicts between the author, the editorial committee, the publishing house and the online platform when articles not published under Open Access formats are disseminated.

The objective of this study is to analyze and compare the main systems for the creation of research profiles, such as online platforms or social research networks.

General characteristics of online platforms and social networks for the creation of research profiles

The most relevant characteristics are shown in tables 1 and 2, respectively, while its main bibliometric indicators are shown in table 3.

Online research profile platforms

Scopus author ID is presented as the oldest online platform, while ORCID is the most implanted in the academic world, and Publons as the one with the greatest dynamism and current growth. All platforms are experiencing a continuous growth in the number of users, as researchers are increasingly aware of making a more visible scientific production of their own. All belong to commercial companies, with the exception of ORCID that defines itself as a "non-profit organization".

All four online platforms have an unequivocal website per researcher and an identification number (except Kudos). Also all (except Kudos) offer the possibility of having a list of the researcher's variant names. This is an advantage in countries such as Spain, where compound names are common

and have two last names. All offer the possibility of associating the research profile with the different co-authors of the published works.

Regarding the type of merits that can be recorded, all platforms are focused on the journal articles, which, after all, is the main result to be disseminated in a research profile. ORCID includes doctoral thesis and Scopus author ID, Publons and ORCID provide the option of a keywords list, which is a point to bear in mind, since these words can be linked to the author's own research lines. The novelty of Publons is the possibility of providing a peer review work of a verified researcher as a curricular merit in connection with the scientific journals. The selection of included merits, as well as the greater capacity to verify their authenticity and quality is the main difference between online research profile platforms and social research networks.

All online platforms have different bibliometric indicators, with the exception of ORCID (Table 3). These indicators are quantitative and qualitative tools that allow us, in theory, to know the importance of a written scientific production, by either an author, a group or an institution^{20,21}.

As shown in table 1, all tools are compatible with at least one other different online platform, and even with some social research networks. This fact could solve the problem detected in a study regarding inconsistencies found in the available information on the different platforms for the same researcher, for instance, a different number of citations²².

Scopus author ID

This online platform was founded in 2004 by Elsevier. It allows classifying authors in certain fields of research and assesses their impact over time²³. It generates researcher profiles that are compatible with other tools, such as ORCID. It also performs different search options for both author and publications and provides the calculation of citations.

Integrating PlumX Metrics to Scopus recently has added more value by adding important bibliometric information, such as usage (downloads, HTML views), captures (bookmarks), mentions (blog posts, comments, Wikipedia references), attention in social networks, and citations beyond Scopus (<https://blog.scopus.com/topics/plumx-metrics>).

However, there are limitations, as Scopus profiles may contain technical errors due to automatic data processing and generation of more than one identifier of the same author, a problem that can be overcome by regularly monitoring updates or merging two or more profiles by request of users.

ORCID

This platform, widely used in Spanish universities and, in general, in the academic world, has become a global standard, that is, a type of "digital curriculum vitae". Among its advantages, ORCID has a unique digital identifier, a comprehensive coverage of all types of academic contributions, it is free to use, provides an integration of identity generation (ID) services with other platforms, such as Scopus author ID and Publons, and is of non-commercial nature^{24,26}.

ORCID also solves the problem of variable transcription and the order of complex names, the omission of middle and initial names, the changes of names of married and divorced women and the existence of common names in most countries²⁷. In addition, it is compatible with multiple languages, which increases international visibility for researchers and authors.

It is also consistent with open repositories of digital libraries and classic platforms –such as PubMed Central or CrossRef–, and other less typical ones –such as ScienceCentral and KoreaMed Synapse²⁸.

ORCID has a long list of supporters, such as leading universities, the British Library, large publishers –Elsevier, Springer, Nature Publishing Group and Dove Press–, and funders –Welcome Trust, National Institutes of Health–. More than 100 publishers and more than 1,000 journals have already integrated it into their websites and editorial management systems²⁹.

As a limitation, ORCID does not have author bibliometric indicators.

Publons

Publons was founded in 2012 by Andrew Preston and Daniel Johnston. In 2017 it was acquired by Clarivate Analytics, one of the world leaders in information. This online platform initially presented a more specialized

approach, aimed at evaluating academic activities⁸. Currently, having the old ResearcherID profiles incorporated in 2019, has contributed to be a much more comprehensive platform. ResearcherID was an online platform created in 2008 by Thomson Reuters and was integrated with the WoS³⁰ platform.

As previously mentioned, one of its main characteristics (which made it a pioneer) is that Publons partnered with publishers to provide solutions to the peer review process by adding greater transparency, efficiency, quality and, subsequently, allowing researchers to accredit the review work as a curricular merit³¹⁻³³. It allows researchers to display the year the review was conducted, the journal for which it was carried out, the title of the article and the full text of the review. However, these last two options are only available with the prior authorization from the editor, and once the manuscript has been published³⁴. In 2016, the number of journals collaborating with this platform had already exceeded 10,000³⁵. *Farmacia Hospitalaria* is one of the collaborating journals that –with the recent signing of the agreement– has taken an important step towards bringing itself at the forefront of publishing.

Kudos

Kudos is a web service that encourages its users to generate links to their publications and share them through general social networks (Facebook,

LinkedIn, Twitter, etc.), combining data from research social networks and metrics.

It also allows the user to upload additional links as slides to complement their publication. A study has shown that explaining and sharing through this platform takes an average of 10 minutes and leads to a 23% increase in full-text downloads³⁶. Another study postulates that Kudos is less known to the scientific community³⁷.

As is the case with Publons, Kudos uses Altmetrics tool as a metric alternative (<https://www.altmetric.com/>), which considers the latest system to measure the different impacts on research beyond the traditional metrics of scientific production, including the influence of scientific work within the new digital, social and information contexts.

Social research networks

Regarding social research networks, ResearchGate, Academia.edu and Google Scholar citations have been included in this work, the latter is added into this block by some authors^{8,38,39}.

The use of social networks has increased rapidly over the past few years. Even though its average acceptance among academics has been slower than by the general population³⁶, more and more academics and researchers have begun to see its usefulness, and even some anticipate that it may eventually influence promotion processes in academic institutions⁴⁰.

Table 1. Main online platforms for the creation of research profiles

	Scopus author ID	ORCID	Publons	Kudos
Location	https://www.scopus.com	https://orcid.org	https://publons.com	https://www.growkudos.com
Creation	2004	2009	2012	2013
Founder	Elsevier	¿?	Andrew Preston, Daniel Johnston (From Clarivate since 2017)	Melinda Kenneway, Charlie Rapple, David Sommer
Users	16 million ⁹	More than 6 million ¹⁰	1,800,000 ¹¹	More than 250,000 ¹²
Affiliation ^a	Yes	Yes	Yes	Yes
Name variants ^b	Yes	Yes	Yes	No
Keywords	Yes	Yes	No	No
ID No.	Yes	Yes	Yes (contains the Researcher's ID)	No
Photography ^c	No	No	Yes	Yes
Languages ^d	English, Chinese, Japanese, Russian	12 languages	English	English
Bibliometric indicators	Yes	No	Yes	Yes
Confidentiality Level ^e	No	Yes	Yes	Yes
Transparency Policy	No	Yes	No	No
Co-authors ^f	Yes	Yes	Yes	Yes
Compatibility ^g	ORCID	Publons Scopus author ID	ORCID	ORCID ResearchGate Academia.edu
Articles in journals ^h	Yes	Yes	Yes	Yes
Tesis ⁱ	No	Yes	No	No
Other	Alerts Remote access	QR code	Awards	

^a The platform is able to associate the author with their institutional or professional affiliation.

^b The platform groups different ways of naming the author in the same profile.

^c Possibility of displaying an image of the author.

^d Languages in which the platform is presented.

^e Possibility of making the profile public, private or visible to certain people.

^f Opportunity to associate the profile with the co-author(s) of the scientific papers they have published jointly.

^g Combination with another online tool to be able to transfer all data from one platform to another.

^h Opportunity to include scientific papers published in scientific journals.

ⁱ Possibility of showing doctoral theses.

Table 2. Social research networks

	ResearchGate	Academia.edu	Google Scholar citations
Location	https://www.researchgate.net/	https://www.academia.edu/	https://scholar.google.com/citations
Creation	2008	2008	2012
Founder	Ijad Madisch, Sören Hofmayer and Horst Fickenscher	Richard Price and Brent Hoberma	Google
Users	More than 15 million ¹³	More than 78 million ¹⁴	389 million ¹⁵
Affiliation^a	Yes	Yes	Yes
Name variants^b	No	Yes	No
Keywords	Yes	Yes	Yes
ID No.	No	No	No
Photography^c	Yes	Yes	Yes
Languages^d	English	English	Approximately all the world's languages
Bibliometric indicators	Yes	No	Yes
Confidentiality Level^e	No	No	Yes
Transparency Policy	Yes	No	No
Co-authors^f	Yes	No	Yes
Compatibility^g	No	ORCID, Google Scholar citations	Academia.edu
Articles in journals^h	Yes	Yes	Yes
Tesisⁱ	No	No	Yes
Downloading work in pdf	Yes	Yes	No
Other	Adding disciplines, skills. Alerts, chat Posters, presentations, conferences, projects	Curriculum vitae	Card of each article Congress Proceedings Chapters of books

^a The platform is able to associate the author with their institutional or professional affiliation.

^b The platform groups different ways of naming the author in the same profile.

^c Possibility of displaying an image of the author.

^d Languages in which the platform is presented.

^e Possibility of making the profile public, private or visible to certain people.

^f Opportunity to associate the profile with the co-author(s) of the scientific papers they have published jointly.

^g Combination with another online tool to be able to transfer all data from one platform to another.

^h Opportunity to include scientific papers published in scientific journals.

ⁱ Possibility of showing doctoral theses.

Table 3. Main bibliometric indexes of some of the existing platforms for researcher profiles

	Index h*	i10**	Total References	Citations/year	Average number of citations/article	Statistics tools
Online platform						
Scopus author ID	No	No	Yes	Yes	No	PlumX Metrics***
Kudos	No	No	Yes	No	No	Altmetrics****
Publons	Yes	No	Yes	No	Yes	Altmetrics****
Social Research Network						
ResearchGate	No	No	Yes	No	No	No
Google Scholar citations	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No

* Index h is short for Hirsch index, which is a metric citation benchmark used to measure the impact of an author or journal's publication. It is defined as (h) value when either the journal or the researcher have been cited at least *n* times. That is, if the index is worth *n*, then *n* publications have been cited more than *n* times¹⁶.

** Index i10 implies the number of publications with at least 10 citations. This measure is very simple and has the advantage that it is very easy to calculate, and Google Scholar citations are free and easy to use. A clear disadvantage to this approach is that this index is only used in this platform¹⁷.

*** PlumX Metrics is a tool to measure the impact of repositories and online platforms. It elaborates the metrics of the different versions of the same article, so that its authors can see the impact and scope of their research in one place. It also analyzes the impact and statistics of our research profile based on five categories: citations, use, captures, mentions and social networks¹⁸.

**** Altmetrics tools are altmetric markers that quantify the digital attention that an article receives in an "online" crowd, that is, the influence in real time of an article in social networks, Wikipedia, blogs, news and media, all tracked and reviewed by the Almetric database. This process allows measuring the attention that an individual article receives from the moment the article is published¹⁹.

Social networks are perceived as effective tools for the discovery and diffusion of research findings⁴¹. All social networks present similarities, such as sharing manuscripts, presentations, posters and other forms of general communication to science³⁷.

Displaying each user's associated affiliation, incorporating articles from journals in their profiles and including a list of keywords based on the research line are the common characteristics of these three social research networks. None of the social research networks assign an identifier to each profile. This entails a limitation regarding platforms that do have it incorporated, since authors with similar names and/or surnames can be found, resulting in causing confusion on certain occasions.

As presented in table 2, these social research networks have a greater number of users as opposed to research profile platforms. For instance, in an analysis of 4,307 Norwegian researchers, profiles revealed that the former ResearcherID platform was the least popular, with only 130 user holders (3%) compared to 1,307 researchers in ResearchGate (30%), which makes it the most popular³⁸. Another study based on an email survey disseminated by *Nature*⁵ journal reported that ResearchGate (48%) was the most used profiling tool compared to ResearcherID (12%) and Academia.edu (5%).

In ResearchGate, at least one publication is required to create a profile. In addition, Academia.edu is the only one that has the characteristic of name variants.

Google Scholar citations is the most cosmopolitan social research network, since it is presented in almost all languages. It is also the only social research network that offers the option of making it public or private, and the only one that shows the possibility of including doctoral theses.

In connection to bibliometric tools, social media platforms such as Twitter, Facebook or LinkedIn allow researchers to promote their work. However, the results are measured in terms of social media metrics –such as views, actions, likes, etc.–, and not in terms of publication metrics –such as downloads, citations or bibliometric indexes–.

Some networks, such as ResearchGate, offer the opportunity for authors to upload all their works in pdf format, regardless of the copyright they receive (in case the author has not uploaded a certain article, it can be requested through a private request). This has generated a variety of opinions. Some authors have positively valued this option because it contributes to the more transversal diffusion of research. Others, as previously mentioned, pay attention to the legal and moral conflict that arises between the author and the editor, as there is no mechanism defined to prevent this problem and there are no well-defined sanctions in case of the editor's copyright infringement.

ResearchGate

This platform is one of the largest research social networks that in 2014 already had more than 4.5 million registered users⁵. Unlike other profiles or social networks, such as Academia.edu, or Google Scholar citations, it was specifically designed for the exchange of data between researchers, authors and journal editors⁴².

Bibliography

- Peters HP, Dunwoody S, Allgaier J, Lo YY, Brossard D. Public communication of science 2.0. EMBO reports. 2014:e201438979. DOI: 10.15252/embr.201438979
- Rivas JG, Socarras MR, Blanco IT. Social media in Urology: Opportunities, applications, appropriate use and new horizons. Cent European J Urol. 2016;69:293-8.
- Rivas JG, Socarras MR, Patrino G, Uvin P, Esperto F, Dinis PJ, et al. Perceived role of social media in urologic knowledge acquisition among young urologists: A European Survey. Eur Urol Focus. 2018;4:768-73.
- Gómez-Rivas J, Rodríguez-Socarrás ME, Tortolero-Blanco L, García-Sanz M, Álvarez-Maestro M, Ribal MJ, et al. Influence of social networks on congresses of urological societies and associations: Results of the 81th National Congress of the Spanish Urological Association. Actas Urol Esp. 2017;41:181-7.
- Van Noorden R. Online collaboration: scientists and the social network. Nature. 2014;512:126-9.
- Fernández-Marcial V, González-Solar L. Promoción de la investigación e identidad digital: el caso de la Universidade da Coruña. El profesional de la información. 2015;24(5):656-64.
- Paiva CE, Araujo RL, Paiva BS, de Pádua-Souza C, Cárcano FM, Costa MM, et al. What are the personal and professional characteristics that distinguish the researchers who publish in high- and low-impact journals? A multi-national web-based survey. Ecancermedicallscience. 2017;11:718.
- Gasparyan AY, Nurmashev B, Yessirkepov M, Endovitskiy DA, Voronov AA, Kitas GD. Researcher and Author Profiles: Opportunities, Advantages, and Limitations. J Korean Med Sci. 2017;32(11):1749-56.
- Scopus homepage [webpage]. USA: Elsevier; 30/12/2016 [01/01/2019; 15/04/2019]. Available at: <https://www.elsevier.com/solutions/scopus/how-scopus-works>
- Orcid homepage [webpage]. USA: Orcid Company; 17/05/2013 [07/12/2018; 16/04/2019]. Available at: <https://orcid.org/statistics>
- Publons homepage [webpage]. USA: Clarivate analytics company; 04/05/2012 [07/05/2019; 20/09/2019]. Available at: <https://publons.com>
- Kudos homepage [webpage]. Oxfordshire, United Kingdom: 09/11/2013 [30/11/2018; 16/04/2019]. Available at: <https://blog.growkudos.com/2018/11/30/mobes/>

One study revealed that ResearchGate and Google Scholar citations cover almost the same academic articles. However, it has been shown that the accepted manuscript is much more visible in ResearchGate and has a better chance of being cited⁴³. There is even evidence to suggest that readers see articles in ResearchGate and then tend to cite them in their articles that are indexed on platforms like Scopus author ID⁴⁴.

Along with the advantages presented by ResearchGate, there are also a number of limitations, due to the lack of validation tools to prevent the storage of unchecked items or "predatory" items^{43,45}. As mentioned above, cases of copyright infringement are common, due to the lack of user knowledge about the regulation of accessible files⁴⁶.

Special concern has also been expressed about ResearchGate abuses, aimed at intimidation, such as cyber-bulling, and privacy violations⁴⁷.

Academia.edu

This social research network contains approximately 8.5 million articles⁴⁸. Although it shares some characteristics with ResearchGate⁴⁹, it is more appropriately adapted to academic needs, including humanities disciplines⁵⁰. It also includes an employment section that announces recruitments for academic positions in universities around the world (<https://blogs.iadb.org/conocimiento-abierto/es/3-plataformas-gratuitas-para-el-intercambio-academico-y-cientifico/>).

A study affirms that, over the past five years, articles uploaded to the Academia.edu tool have received a 69% increase in citations⁴⁸.

The limitations of this website are related to the inappropriate use of its domain (edu), since it was registered before the legislation became effective⁸. Finally, a study indicates that this social research network can enhance visibility to younger researchers and women⁵¹.

Google Scholar citations

In 2012, a Google Scholar individual page was presented, which received the name of Google Scholar citations, as an alternative to other existing tools, simply providing a follow-up of the articles' citations. Authors can check who is citing their publications, as well as see graphs of evolution of citations over time, along with several citation indicators⁵².

In a study conducted in 2015 on the growth of profiles in this tool for a year, it was observed that they were multiplied by six, from 27,000 profiles in December 2011 to approximately 190,000 in December 2012⁵³.

It seems to be a useful tool to complement other sources. However, there is lack of filter on low quality and irrelevant works, absence of a thesaurus to systematize searches, and lack of protection against manipulations and increased citations to upload seemingly false quotes from the Internet⁵⁴. It should not be forgotten that the high penetration of the so-called "predatory" journals damages the reputation and reliability of this platform⁵⁵.

Despite these limitations, improvements are being made to introduce tools that can increase the reliability of Google Scholar citations, including the withdrawal of citations that have proven to be fictitious⁵⁶.

13. Researchgate homepage [webpage]. Berlin, Germany: ReserchGate GMBH; 01/11/2018 [28/03/2019; 19/04/2019]. Available at: <https://www.researchgate.net>
14. Academia.edu homepage [webpage]. USA: Academia.edu Company; 02/02/2010 [28/03/2019; 19/04/2019]. Available at: <https://www.academia.edu/>
15. Gusenbauer M. Google Scholar to overshadow them all? Comparing the sizes of 12 academic search engines and bibliographic databases. *Scientometrics*. 2019;118(1):177-214.
16. Yuen J, Muquit S, Whitfield PC. Correlation between cost of publication and Journal Impact. Comprehensive cross-sectional study of exclusively open-access surgical journals. *J Surg Educ*. 2019;76(1):107-19.
17. Measuring your research impact: i10-Index [webpage]. New York: Cornell University Library; 15/02/2018 [11/02/2019; 18/04/2019]. Available at: <http://guides.library.cornell.edu/c.php?g=32272&p=203393>
18. PlumX Metrics homepage [webpage]. USA: Editorial Elsevier; 07/07/2018 [10/01/2019; 16/04/2019]. Available at: <https://blog.scopus.com/topics/plumx-metrics>
19. Warren HR, Raison N, Dasgupta P. The Rise of Altmetrics. *JAMA*. 2017;317(2):131-2.
20. Torres-Salinas D, Jiménez-Contreras E. Introducción y estudio comparativo de los nuevos indicadores de citación sobre revistas científicas en Journal Citation Reports y Scopus. *El profesional de la información*. 2010;19:201-17.
21. Cabezas Clavijo A, Torres-Salinas D. Políticas científicas e indicadores bibliométricos. *EC3metrics Spin Off*. Granada: Universidad de Granada; 2014.
22. Masic I, Begic E. Biomedical Scientific and Professional Social Networks in the Service of the Development of Modern Scientific Publishing. *Acta Inform Med*. 2016;24(6):409-12.
23. Traill CL, Januszewski AS, Larkins RG, Keech AC, Jenkins AJ. Time to research Australian female physician-researchers. *Intern Med J*. 2016;46:412-9.
24. Butler D. Scientists: your number is up. *Nature*. 2012;485:564.
25. Hoak LL, Fenner M, Paglione L, Pentz E, Ratner H. ORCID: a system to uniquely identify researchers. *Learn Publ*. 2012;25:259-64.
26. Wilson B, Fenner M. Open researcher & contributor ID (ORCID): solving the name ambiguity problem. *Educause Rev*. 2012;47:1-4.
27. Marx W. Tracking historical papers and their citations. *Eur Sci Ed*. 2012;38:35-7.
28. Gasparyan AY, Akazhanov NA, Voronov AA, Kitas GD. Systematic and open identification of researchers and authors: focus on open researcher and contributor ID. *J Korean Med Sci*. 2014;29:1453-6.
29. Anstey A. How can we be certain who authors really are? Why ORCID is important to the British Journal of Dermatology. *Br J Dermatol*. 2014;171:679-80.
30. Beall J. Is it time to retire researcherID? [webpage]. Seattle, Washington: Emerald City Journal; 29/12/2016 [11/12/2018; 15/04/2019]. Disponible en <http://www.emeraldcityjournal.com/2016/12/is-it-time-to-retire-researcherid/>
31. Sammour T. Publons.com: credit where credit is due. *ANZ J Surg*. 2016;86(6):512-3.
32. Schneditz D, Slaughter MS. Announcing Publons to enhance reviewer experience. *ASAIJ*. 2017;63:235.
33. Culley T. Publons and ScholarOne to streamline reviewer recognition [webpage]. USA: Scholarone; 21/09/2016 [15/12/2017; 10/04/2019]. Available at: <https://publons.com/blog/scholarone/>
34. Repiso R, Robinson-García N. Publons, aprovechando el poder de la revisión por pares. *Anuario ThinkEPI*. 2018;12:299-303.
35. Rajpert-De Meyts E, Losito S, Carrell DT. Rewarding peer-review work: the Publons initiative. *Andrology*. 2016;4:985-6.
36. Al-Aufi A, Fulton C. Impact of social networking tools on scholarly communication: a cross-institutional study. *The Electronic Library*. 2015;33(2):224-41.
37. Williams AJ, Peck L, Ekins S. The new alchemy: Online networking, data sharing and research activity distribution tools for scientists [version 1; referees: 1 approved]. *F1000Research*. 2017; 6:1315.
38. Mikki S, Zyguntowska M, Gjesdal ØL, Al Ruwehy HA. Digital presence of norwegian scholars on academic network sites- where and who are they? *PLoS One*. 2015;10:e0142709.
39. Erdi M, Aung HH, Aw AS, Rappelle C, Theng YL. Analysing researchers' outreach efforts and the association with publication metrics: A case study of Kudos. *PLoS One*. 2017;12:e0183217.
40. Gruzd A, Staves K, Wilk A. Tenure and promotion in the age of online social media. *Proceedings of the American Society for Information Science and Technology*. 2011;48(1):1-9.
41. Rowlands I, Nicholas D, Russell B, Canty N, Watkinson A. Social media use in the research workflow. *Learned Publishing*. 2011;24(3):183-95.
42. Citrome L. My two favourite professional social networking sites: LinkedIn and ResearchGate - how they can help you, or hurt you. *Int J Clin Pract*. 2015;69:623-4.
43. Thelwall M, Kousha K. ResearchGate versus Google Scholar: which finds more early citations? *Scientometrics*. 2017;112:1125-31.
44. Batooli Z, Ravandi SN, Bidgoli MS. Evaluation of scientific outputs of Kashan University of Medical Sciences in Scopus Citation Database based on Scopus, ResearchGate, and Mendeley Scientometric Measures. *Electron Physician*. 2016;8:2048-56.
45. Memon AR. ResearchGate is no longer reliable: leniency towards ghost journals may decrease its impact on the scientific community. *J Pak Med Assoc*. 2016;66:1643-7.
46. Jamali HR. Copyright compliance and infringement in ResearchGate fulltext journal articles. *Scientometrics*. 2017;112:241-54.
47. Madhusudhan M. Use of social networking sites by research scholars of the University of Delhi: a study. *Int Inf Libr Rev*. 2012;44:100-13.
48. Niyazov Y, Vogel C, Price R, Lund B, Judd D, Akil A, *et al*. Open access meets discoverability: citations to articles posted to Academia.edu. *PLoS One*. 2016;11:e0148257.
49. Ovidia S. ResearchGate and Academia.edu: academic social networks. *Behav Soc Sci Librar*. 2014;33:165-9.
50. Megwalu A. Academic social networking: a case study on users' information behavior. *Adv Librariansh*. 2015;39:185-214.
51. Thelwall M, Kousha K. Academia.edu: social network or academic network? *Journal of the Association for Information Science and Technology*. 2014;65(4):721-31.
52. Davis P. Gaming Google Scholar citations, made simple and easy [webpage]. *The scholarly kitchen*; 12/12/2012 [05/04/2019; 11/04/2019]. Available at: <https://scholarlykitchen.sspnet.org/2012/12/12/gaming-google-scholar-citations-made-simple-and-easy/>
53. Ortega JL. Disciplinary differences in the use of academic social networking sites. *Online Inf Rev*. 2015;39:520-36.
54. López-Cózar ED, Robinson-García N, Torres-Salinas D. The Google Scholar experiment: how to index false papers and manipulate bibliometric indicators. *J Assoc Inf Sci Technol*. 2014;65:446-54.
55. Beall J. Google Scholar is filled with junk science [webpage]. Seattle, Washington: Emerald City Journal; 04/11/2014 [11/12/2018; 01/04/2019]. Available at: <https://www.emeraldcityjournal.com/2014/11/google-scholar-is-filled-with-junk-science/>
56. Mingers J, Meyer M. Normalizing Google Scholar data for use in research evaluation. *Scientometrics*. 2017;112:1111-21.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T

Hospital pharmacist's roles and responsibilities with CAR-T medicines

María Estela Moreno-Martínez¹, Joan Vinent-Genestar²,
Carmen Muñoz-Sánchez³, María Josep Carreras-Soler⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat. España. ³Servicio de Farmacia, Institut Català d'Oncologia-Hospitalet, Hospitalet de Llobregat. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

M.º Estela Moreno Martínez
Servicio de Farmacia,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Avda. Sant Antoni M.º Claret, 167
08025 Barcelona, España.

Correo electrónico:
mmorenoma@santpau.cat

Recibido el 3 de octubre de 2019;
aceptado el 20 de noviembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11333

Cómo citar este trabajo

Moreno-Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz-Sánchez C, Carreras-Soler MJ. Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T. *Farm Hosp.* 2020;44(1):26-31.

Resumen

El desarrollo y la comercialización de medicamentos de terapia celular con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) suponen un nuevo reto para la farmacia hospitalaria en España. El objetivo de este artículo es revisar los aspectos clave de estos medicamentos y describir el papel del farmacéutico oncohematológico dentro del equipo clínico multidisciplinar en las diferentes fases del proceso transversal que implica el tratamiento con medicamentos CAR-T, desde la indicación hasta el seguimiento a corto y largo plazo de los pacientes tratados con este tipo de terapias, con una importante mención al manejo de sus principales efectos adversos. La terapia tipo CAR-T ofrece al farmacéutico hospitalario la oportunidad de trabajar en estrecha colaboración con el resto de los profesionales clínicos implicados en el proceso, permitiendo su contribución en el desarrollo de procedimientos, guías de práctica clínica de abordaje global y estableciendo puntos de partida para afrontar tratamientos futuros de complejidad similar e incluso mejorar procesos base anteriormente establecidos.

Abstract

The development and commercialization of cell therapy drugs with chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) represent a new challenge for Spain's hospital pharmacy. The aim of this article is to review the key aspects of these medicines and to describe the oncohematological pharmacist's role within the multidisciplinary clinical team. This includes the different phases in the transversal process that involves a therapy with CAR-T medicines, ranging from indication to short and long term follow-up of patients treated with this type of therapy, and emphasizing on the management of its main adverse effects. CAR-T therapy offers the hospital pharmacist the opportunity to work closely with the rest of the clinical professionals involved in the process, allowing their contribution to the development of procedures, clinical practice guidelines of global approach, and establishing starting points when facing future therapies of similar complexity –and even improving previously established basic processes–.

PALABRAS CLAVE

Receptor antigénico quimérico de células T;
Síndrome de liberación de citoquinas;
Síndrome de encefalopatía relacionada con CAR-T;
Atención farmacéutica.

KEYWORDS

T-cell chimeric antigen receptor; Cytokine release syndrome;
CAR-T-related encephalopathy syndrome; Pharmaceutical 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.

Introducción

Los progresos científicos en biotecnología celular y molecular de los últimos 15 años han llevado al desarrollo de medicamentos de terapia celular con las células T con receptor de antígeno quimérico (CART), que se han convertido en una de las principales terapias inmunocelulares contra el cáncer. La Comisión Europea ha autorizado la comercialización de los dos primeros medicamentos con células CART: tisagenlecleucel (Kymriah®), titular de la autorización Novartis Europharm Limited, y axicabtagene cicleucel (Yescarta®), titular de la autorización KitePharma EU B.V. grupo Gilead. El objetivo de este artículo es revisar los aspectos clave de estos medicamentos y describir el papel que el farmacéutico oncohematológico tiene en todo el proceso, desde la indicación hasta el seguimiento de los pacientes tratados con células CART, con una importante mención al manejo de los principales efectos adversos.

Descripción de las células CART

Las células CART consisten en linfocitos T del propio paciente (autólogos) o de donantes (allogénicos) modificados genéticamente *in vitro* para expresar un receptor de antígeno quimérico que les confiere una especificidad de antígeno para su unión y posterior destrucción de las células malignas. La modificación genética la realiza el fabricante utilizando un vector viral derivado de un retrovirus o un lentivirus que lleva un nuevo gen que codifica para el receptor del antígeno quimérico. En los últimos años se han desarrollado CART en múltiples centros académicos con constructos contra diferentes antígenos. Los dos medicamentos CART comerciales actualmente disponibles, Kymriah® y Yescarta®, son células CART de segunda generación, en las que el vector viral lleva un gen que codifica para el punto de unión del anticuerpo específico para CD19, un dominio coestimulador de linfocitos T y un dominio intracelular para iniciar la señalización de la célula T. Estos medicamentos llevan el mismo receptor, por lo que son específicos para el mismo antígeno. Estas células CART se dirigen a los tumores de células B, como la leucemia aguda linfoblástica de células B, el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma B primario mediasmático de células grandes^{1,2}. Sin embargo, muchos otros antígenos tumorales son también considerados diana de la terapia CART en numerosos ensayos clínicos en fase de desarrollo, mayoritariamente dirigidos a neoplasias hematológicas, debido a la complejidad asociada a la utilización de células CART en tumores sólidos.

Marco regulatorio de los medicamentos CART

Las células CART son medicamentos de terapia avanzada, por lo que están sujetos al Reglamento 1394/2007³, que introduce disposiciones adicionales a las establecidas en la Directiva 2001/83/CE⁴ y el Reglamento 726/2004 sobre medicamentos de uso humano⁵. Este tipo de terapia implica su utilización en el contexto hospitalario. Así, el farmacéutico de hospital, como profesional clave en la gestión eficiente de cualquier medicamento dentro de su ámbito competencial, tiene la responsabilidad de contribuir al uso racional de los medicamentos CART garantizando y asumiendo la responsabilidad técnica de su selección, adquisición, calidad, correcta conservación y custodia, gestión y cobertura de su demanda, así como de su adecuación final para su dispensación. Pero, además, la gestión de los medicamentos CART exige establecer un sistema eficaz y seguro que garantice su correcta administración, así como el seguimiento y monitorización de su eficacia y seguridad a corto y a largo plazo⁶.

La autorización de comercialización de las células CART obliga a cumplir con un plan de gestión de riesgos a nivel de farmacovigilancia, así como a registrar a todos los pacientes tratados en un registro europeo centralizado para monitorizar la seguridad y eficacia de estas terapias a largo plazo.

El Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS) publicó en noviembre de 2018 el *Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos CAR*⁷. Uno de los objetivos del Plan es organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de medicamentos CAR en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Con el fin de garantizar la experiencia y los medios necesarios para realizar adecuadamente estos tratamientos, el Plan establece unos criterios para la selección de hospitales de referencia para la utilización de los medicamentos CART en el SNS.

Funciones y responsabilidades del farmacéutico

La implantación de esta nueva modalidad terapéutica hospitalaria supone un importante reto para los servicios de farmacia y precisa formación específica en este ámbito, disponibilidad de nuevos recursos, así como gran coordinación con todos los profesionales del equipo multidisciplinar implicado en estos tratamientos, dentro del cual el farmacéutico será esencial para garantizar su optimización. En la tabla 1 se resumen las responsabilidades del farmacéutico, recogidas en el *Procedimiento de Gestión de Medicamentos CART de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* y en otros documentos elaborados por otras sociedades científicas. Algunos de estos puntos los ampliaremos a continuación^{8,11}.

Selección y adquisición

La selección de los medicamentos CART debe seguir el mismo procedimiento que otros medicamentos disponibles en el entorno hospitalario. Así, los medicamentos CART serán evaluados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFyT), garantizando su calidad, seguridad, eficacia, coste y conveniencia, y comportará la aprobación del correspondiente protocolo de uso racional, así como su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. Esta inclusión implica garantizar la disponibilidad de los medios necesarios para su recepción, almacenamiento, dispensación y administración, así como la disponibilidad de los tratamientos de soporte necesarios para el manejo de los principales efectos secundarios asociados al tratamiento durante o después de su administración. Por otro lado, teniendo en cuenta las particularidades de este tipo de terapias, será necesario disponer de procedimientos específicos para su gestión logística.

La adquisición de los medicamentos CART para uso asistencial dentro del SNS solo podrá realizarse en los hospitales seleccionados por el MSCBS a propuesta de las comunidades autónomas atendiendo a los criterios de selección establecidos por el grupo de expertos de terapia CART del Ministerio². Los laboratorios fabricantes también cualifican a cada centro para la administración de su medicamento, firmando un contrato específico entre el laboratorio fabricante y el centro hospitalario.

La solicitud de un tratamiento CART para un paciente dado implicará la evaluación individual del caso por parte del comité multidisciplinar de células CART del centro del que forma parte un farmacéutico. En el comité se revisarán los datos demográficos, clínicos y administrativos relacionados con el paciente, así como la idoneidad de la indicación solicitada, según los criterios establecidos.

Una vez realizada la evaluación de la solicitud, si ésta se considera adecuada, el farmacéutico procederá a tramitarla al correspondiente órgano de la comunidad autónoma. La solicitud consiste en un formulario estandarizado e informe clínico anonimizado del paciente. Una vez validado por la comunidad autónoma, esta solicitud de tratamiento se remitirá a la Subdirección de Calidad y Medicamentos del MSCBS para su valoración y autorización, tal y como establece el *Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el SNS: Medicamentos CAR*. El grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR valorará, de manera individualizada, si cumple los criterios de indicación, informando y asesorando sobre los medicamentos CART comercializados aptos para el paciente según el protocolo farmacoclinico de uso, así como la opción de acceso del paciente a los ensayos clínicos en marcha en el SNS, tanto académicos como industriales^{13,14}. La Subdirección de Calidad y Medicamentos del MSCBS emitirá una decisión final respecto a la solicitud, que podrá ser favorable o no. Si la decisión es favorable, el farmacéutico será el responsable de:

- Confirmar que la medicación CART esté correctamente introducida y activada en todos los sistemas informáticos del hospital.
- Realizar el pedido del medicamento CART al correspondiente laboratorio, incluyendo informe clínico anonimizado del paciente vinculado a la prescripción médica y validación farmacéutica.
- Comprobar la aceptación del pedido por parte del laboratorio, con fecha probable de fabricación.
- Formalizar la orden de compra al aceptarse las condiciones de fecha de fabricación del laboratorio.

Obtención de los linfocitos T autólogos del paciente

A diferencia de los medicamentos convencionales, el material de partida para la fabricación de los medicamentos CART deriva de un procedi-

miento de aféresis, técnica clínica mediante la cual se separan y seleccionan los componentes de la sangre necesarios para la producción de estos medicamentos, los linfocitos T⁹.

Habitualmente, los hospitales realizan las aféresis bajo una licencia de la Organización Nacional de Trasplantes, en las propias instalaciones del centro dependientes del servicio de hematología. El farmacéutico debe conocer el protocolo normalizado de trabajo (PNT) del procedimiento de aféresis e identificación del medicamento.

Recepción

El servicio de farmacia debe garantizar la correcta recepción de los medicamentos CART en un área que cumpla las condiciones específicas requeridas para estos medicamentos^{8,9}. El farmacéutico es responsable de la correcta recepción y es importante que tenga presentes los siguientes puntos:

- Las células CART criopreservadas se conservan y transportan por debajo de $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Kymriah[®]) o $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Yescarta[®]) en un contenedor criogénico en nitrógeno fase vapor.
- El almacenamiento en nitrógeno en fase de vapor comporta riesgos para la salud, por lo que se requiere formación y un procedimiento específico de manipulación segura.
- La recepción de las terapias celulares incluye:
 - Revisión y validación de los sistemas de monitorización de temperatura que acompañan a los contenedores.
 - Verificación de la integridad del medicamento, etiquetado y certificado de análisis detallado.
 - Tiempo máximo que pueden estar a temperatura ambiente para el transfer al tanque de nitrógeno líquido.
 - Procedimiento de recepción en horario fuera del habitual.

- Acuse de recibo de las células en la recepción, incluyendo la verificación de los criterios clínicos y de facturación del medicamento.
- Registro de la recepción en el sistema de gestión del medicamento del hospital.

Conservación

El servicio de farmacia debe asegurar que las células CART se conservan en condiciones adecuadas, garantizando la disponibilidad de los siguientes requerimientos^{8,9}:

- Sistema de monitorización continua de temperatura con alarma las 24 horas.
- Plan de notificación y actuación ante un desvío de la temperatura.
- Plan de contingencia en caso de cualquier anomalía en el funcionamiento del sistema de conservación.

Validación y dispensación

Acondicionamiento quimioterápico o linfodepleción

La mayoría de los medicamentos CART son administrados después de un proceso de linfodepleción, que consiste en la administración de un régimen de acondicionamiento quimioterápico los días previos a la infusión de estos medicamentos. Por ello, esta fase del proceso requiere una gran coordinación entre el equipo multidisciplinar responsable del paciente, que debe valorar si éste sigue siendo candidato a recibir el tratamiento de linfodepleción y el medicamento CART y establecer la fecha prevista de infusión del CART⁸.

Si el paciente es candidato al acondicionamiento de linfodepleción, el farmacéutico deberá validar la prescripción médica del protocolo co-

Tabla 1. Responsabilidades del farmacéutico^{8,9}

Selección y adquisición del medicamento
<ul style="list-style-type: none"> – Participar en la selección y aprobación del medicamento CART como miembro de la CFyT. – Participar en la elaboración de una guía de indicaciones y criterios de tratamiento con células CAR-T aprobada por la CFyT. – Disponer de la acreditación del centro para la administración de CAR-T por parte del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. – Disponer de la cualificación del centro por parte del laboratorio fabricante, mediante un contrato firmado por ambas partes. – Participar en la valoración de los pacientes candidatos al tratamiento mediante el comité multidisciplinar de CAR-T. – Tramitación de la solicitud al órgano de la comunidad autónoma. – Orden de compra y aceptación de la fecha probable de fabricación y entrega del laboratorio.
Obtención de los linfocitos T autólogos del paciente (banco sangre)
<ul style="list-style-type: none"> – Conocer el procedimiento establecido para la aféresis y el sistema de identificación del producto obtenido.
Recepción de las células CAR-T
<ul style="list-style-type: none"> – Garantizar la correcta recepción e integridad del medicamento.
Conservación células CAR-T
<ul style="list-style-type: none"> – Asegurar la conservación en condiciones adecuadas.
Acondicionamiento quimioterápico o linfodepleción
<ul style="list-style-type: none"> – Validar la prescripción, preparación y dispensación del protocolo de acondicionamiento, según criterios clínicos y fecha prevista de recepción e infusión de las células CAR-T. – Verificar la disponibilidad de los tratamientos de soporte según protocolo de tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas, por ejemplo tocilizumab.
Validación, dispensación de las células CAR-T
<ul style="list-style-type: none"> – Confirmar que se ha completado la fase de acondicionamiento y el paciente está preparado para recibir la infusión del medicamento. – Disponer de un procedimiento de descongelación.
Administración de las células CAR-T
<ul style="list-style-type: none"> – Conocer los puntos clave de la administración. – Verificar la disponibilidad de las dosis necesarias de tocilizumab en la unidad de hospitalización y/o servicio de farmacia.
Farmacovigilancia y seguimiento
<ul style="list-style-type: none"> – Monitorizar los primeros 10 días, principalmente signos o síntomas de síndrome de liberación de citoquinas y síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras. – Registrar todas las toxicidades del paciente. – Seguimiento del paciente tras el alta médica.

CART: células T con receptor de antígeno quimérico; CFyT: Comisión de Farmacia y Terapéutica.

respondiente teniendo en cuenta los criterios de validación establecidos en el ámbito de los tratamientos oncohematológicos. En este caso, será necesario:

- Disponer del correspondiente protocolo de acondicionamiento para CART con su profilaxis antiinfecciosa asociada en el sistema habitual de prescripción, preparación y administración de quimioterapia propio del hospital.
- Verificar la disponibilidad del medicamento CART para el paciente, dado y que su fecha de caducidad es superior a la fecha de finalización de la linfodepleción y fecha estimada de infusión del medicamento CART.
- Registrar la preparación y dispensación de los fármacos del acondicionamiento.
- Verificar la disponibilidad de los tratamientos de soporte que pueden ser necesarios durante o después de la administración del medicamento CART. En este punto, el plan de gestión de riesgos obliga a disponer de 2-4 dosis de tocilizumab, fármaco con indicación aprobada en el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal que puede derivar de la administración del medicamento CART. Se recomienda calcular la dosis de tocilizumab y reservar el número de viales necesarios para las dosis establecidas según el protocolo local, identificándolos con una etiqueta que incluya nombre del paciente, número de historia clínica, día de infusión de CART, número de viales por dosis y el día que pueden volver al stock general en caso de no ser utilizados. La ubicación de estas dosis debe estar indicada en el PNT local, teniendo en cuenta las características propias de cada hospital. Alternativamente, pueden utilizarse fármacos similares, como siltuximab o anakinra^{15,16}, aunque éstos no presentan dicha indicación en ficha técnica y se deben evaluar y aprobar en el protocolo de tratamiento del SLC por la CFyT.

El farmacéutico, como parte del equipo multidisciplinar, debe verificar que se ha completado la fase de linfodepleción correctamente y que el paciente está preparado para la infusión del medicamento CART.

Validación, dispensación CART

De igual modo que el tratamiento de linfodepleción, el protocolo de infusión del medicamento CART debe estar disponible en el sistema habitual de prescripción y administración propio del hospital, permitiendo su prescripción y programación para la fecha prevista y su posterior registro y seguimiento por parte de cualquier miembro del equipo responsable del paciente. Este protocolo debe incluir la premedicación concomitante, fármacos a evitar (por ejemplo, los corticoides desde cinco días antes de la infusión del CART o los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos), así como cualquier información relevante para su prescripción, validación o administración. El farmacéutico debe validar dicha prescripción teniendo en cuenta la finalización de las fases previas y los criterios clínicos del paciente^{8,9}.

Después de la validación farmacéutica del tratamiento CART, es importante la implicación del servicio de farmacia en la coordinación de la dispensación de los medicamentos CART en la fecha y hora previstas para la infusión de los mismos, comprobando, junto con el resto del equipo multidisciplinar, que el paciente está preparado para la administración del medicamento⁹. Este proceso supone las siguientes actividades:

- Realización de una doble verificación del nombre del paciente y nombre de la etiqueta del medicamento.
- Retirada del medicamento del tanque de nitrógeno, con el correspondiente registro de su retirada.
- Confirmación de un correcto procedimiento de descongelación del medicamento para su posterior dispensación. El servicio de farmacia debe asegurar que se dispone de equipos adecuados para la descongelación rápida de la/s bolsa/s criopreservada/s preparada/s para el paciente y que se utiliza una técnica aséptica para evitar la contaminación del medicamento. Al ser medicamentos cuya estabilidad descongelados puede ser corta (incluso menos de 30 minutos), se puede valorar descongelar en la unidad de hospitalización. En el caso de la existencia de dos o más bolsas para un paciente dado, las bolsas serán descongeladas de forma secuencial, de tal manera que hasta la finalización de la administración de la primera bolsa no se procederá con el proceso de adecuación de la segunda, y así sucesivamente. El

proceso de descongelación debe ser registrado adecuadamente por el farmacéutico para cada una de las bolsas descongeladas.

- Dispensación del medicamento CART descongelado a la unidad de hospitalización clínica para su posterior administración, mediante su transporte en un contenedor específico con hielo seco o Dewar fase de vapor, si la descongelación se ha llevado a cabo fuera de la unidad de hospitalización. Dicha dispensación también debe ser registrada, dejando constancia de la fecha y hora de entrega para cada una de las bolsas destinadas al paciente y persona que recepciona el medicamento.
- Confirmación de la disponibilidad en la unidad de hospitalización clínica de un carro de paradas y de las dosis necesarios de tocilizumab previamente consensuadas en el protocolo de tratamiento del SLC.

Administración

La correcta administración de las células CART será responsabilidad del personal de enfermería. No obstante, es esencial la existencia de un registro, a ser posible en formato electrónico, que refleje el proceso de prescripción médica, validación farmacéutica y administración por parte de enfermería de los medicamentos CART, así como de los tratamientos de soporte necesarios para este tipo de terapia y los posibles efectos adversos o complicaciones derivadas de la infusión⁹. En este sentido, se recomienda el sistema informático utilizado para los tratamientos oncohematológicos del hospital.

La administración de medicamentos CART implica tener en cuenta una serie de puntos clave, que el farmacéutico puede verificar:

- Disponer de los protocolos de premedicación, en los que se deberá indicar la dosis de todos los medicamentos a utilizar, como por ejemplo, paracetamol y antihistamínicos.
- Suspender los corticoides antes de la administración del CART (cinco días antes o cinco semividas de eliminación), excepto en caso de emergencia vital. Se permite el reemplazo fisiológico de una dosis igual o menor de 40 mg al día de hidrocortisona o equivalente.
- Manipular la bolsa con guantes y gafas para evitar el riesgo potencial de contagio de enfermedades infecciosas.
- Utilizar equipo para infusión intravenosa sin látex y sin filtro de depleción de linfocitos.
- Administrar la infusión a una velocidad de 10-20 ml por minuto.
- Infundir todo el contenido de todas y cada una de las bolsas destinadas para el paciente.
- Utilizar suero fisiológico para purgar el equipo antes de la infusión y para limpiarlo después de la infusión.
- Lavar la bolsa con 10-30 ml de suero fisiológico, mediante retro-purgado, cuando el volumen de la dispersión de células CART ya ha sido infundido, para asegurar que se infunde el máximo número de células.
- Tener disponible el carro de paradas en la unidad de hospitalización en la que se ha de administrar el medicamento CART.
- Comprobar la existencia en la unidad de enfermería y/o en el servicio de farmacia de las dosis necesarias de tocilizumab establecidas en el protocolo, además de otros medicamentos de soporte establecidos en los protocolos de manejo de efectos adversos de cada centro.
- Disponer y tener conocimiento del PNT de gestión de residuos y derrames de fármacos peligrosos.

Farmacovigilancia y seguimiento

El plan de gestión de riesgos de los medicamentos CART comercializados requiere la integración de un farmacéutico en el equipo asistencial, con responsabilidades clínicas sobre el paciente y con formación y experiencia en el reconocimiento y manejo de los efectos adversos asociados a este tipo de terapia, particularmente en el SLC, síndrome de lisis tumoral y síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras (ICANS), cuyos síntomas y recomendaciones se resumen en la tabla 2^{10,15}.

El efecto adverso que más preocupa es el SLC, el cual consiste en una respuesta sistémica de la activación y proliferación de las células CART con liberación masiva y rápida de citoquinas en sangre. Inicialmente, se manifiesta con fiebre y síntomas gripales, como náuseas, cefalea y dolor corporal que se consideran síntomas leves, de grado 1 o 2. Se manejan con terapia de soporte, que incluye fluidoterapia intravenosa basada principalmente en suero fisiológico, antibióticos de amplio espectro, como meropenem, y analgésicos y antipiréticos como el paracetamol. El SLC

puede presentar otros síntomas como insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, arritmias, diarrea o síndrome de debilidad capilar, y progresar a un síndrome de activación macrofágica/linfocitosis hemofagocítica, con alteración hepática y trastornos de la coagulación.

Es necesario monitorizar cualquier signo de empeoramiento del SLC, como hipotensión (que puede llegar a requerir dosis altas de vasopresores como la noradrenalina) o hipoxia (que puede llegar a requerir de oxigenoterapia e incluso ventilación mecánica). Tocilizumab debe estar disponible para poder iniciar el tratamiento en menos de dos horas y prevenir un daño orgánico irreversible. En los casos graves puede ser necesario iniciar tratamiento con corticoides, dexametasona o metilprednisolona. Existen otras estrategias terapéuticas recomendadas por expertos en algunos casos o situaciones en las que el paciente no responde o es refractario al tratamiento estándar con tocilizumab con o sin corticoides, como por ejemplo siltuximab (otro anti-interleucina-6), anakinra o filtros antiinterleucinas (como Cytosorb®), aunque no se dispone de una amplia experiencia para recomendar su incorporación a las guías de práctica clínica^{15,16}. No se aconseja la administración en las primeras tres semanas de factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos por empeorar los síntomas del SLC¹⁵.

El otro efecto adverso grave es el ICANS, que se manifiesta con cambios marcados en el estado mental, afasia, somnolencia, confusión, temblores, alucinaciones, agitación, alteraciones en el habla, delirio, convulsiones e inconsciencia, entre otros. Se recomienda tener una valoración neurológica basal, que debe repetirse diariamente ante la sospecha de

neurotoxicidad. A veces, la fisiopatología del SLC e ICANS se solapa, aunque son efectos adversos distintos que se deberán reconocer y tratar por un equipo multidisciplinar. En el caso de que el paciente presente SLC y neurotoxicidad de forma concomitante, puede ser necesario tratar con tocilizumab; sin embargo, si sólo presenta ICANS, no se recomienda su administración al poder empeorar los síntomas asociados¹⁵.

El alta del paciente se recomienda plantearla pasados al menos 10 días postinfusión de las CAR-T, pero residiendo el paciente en un alojamiento a menos de dos horas del centro los primeros 28 días después de la infusión, periodo en el que es más frecuente la aparición de efectos adversos. El farmacéutico debe participar como parte del equipo multidisciplinar en el seguimiento a largo plazo del paciente y conocer las recomendaciones de actuación en caso de:

- Hipogammaglobulinemia:
 - Valorar la utilización de antibióticos profilácticos.
 - Valorar la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas intravenosas, según la edad y las pautas estándar.
- Citopenias prolongadas:
 - Evitar la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas durante las tres primeras semanas postinfusión, ya que puede empeorar los síntomas de SLC.
- Vacunas vivas:
 - Evitar la administración de estas vacunas hasta la recuperación inmunológica.

Tabla 2. Efectos adversos de las células CAR-T^{10,15}

Efecto adverso	Recomendaciones
Síndrome de lisis tumoral – Niveles altos de ácido úrico – Elevada carga tumoral	– Alopurinol o tratamiento alternativo – Control de signos y síntomas, manejo según pautas estándar
Síndrome de liberación de citoquinas leve – Fiebre – Fatiga – Anorexia – Síntomas gripales: náuseas, cefalea y dolor corporal	– Observación del paciente – Descartar infección – Administrar antibióticos de amplio espectro según guías locales si hubiese neutropenia febril, evitando aquellos con mayor riesgo de neurotoxicidad (por ejemplo, evitar imipenem) – Administración de paracetamol a demanda e hidratación – Valorar tocilizumab ante fiebre persistente y refractaria
Síndrome de liberación de citoquinas moderada – Fiebre alta – Hipoxia – Hipotensión moderada	– Administración de paracetamol a demanda – Oxígeno – Hidratación con suero fisiológico – Vasopresores según necesidad (noradrenalina) – Valorar tocilizumab si fiebre persistente y/o refractaria, hipotensión refractaria o hipoxia
Síndrome de liberación de citoquinas moderada-grave – Fiebre alta – Inestabilidad hemodinámica a pesar de hidratación endovenosa y vasopresores de soporte – Empeoramiento de la dificultad respiratoria, incluyendo infiltrados pulmonares, aumento de los requerimientos de oxígeno incluido oxigenoterapia de alto flujo y/o necesidad de ventilación mecánica – Rápido deterioro clínico	– Administración de una dosis alta o múltiples de vasopresores, oxígeno, ventilación mecánica y/o otros cuidados de soporte – Administración de tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> • Peso del paciente < 30 kg: 12 mg/kg i.v. durante 1 hora • Peso del paciente ≥ 30 kg: 8 mg/kg i.v. durante 1 hora (dosis máxima 800 mg) – Repetir otra dosis de tocilizumab con un intervalo mínimo de 8 horas en caso de que no hubiera mejoría clínica – Si no hubiese respuesta con la segunda dosis de tocilizumab, considerar una tercera dosis de tocilizumab (máximo tres dosis en 24 horas) o buscar otras medidas alternativas de tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas – El número máximo de dosis de tocilizumab en total es de cuatro – Si no existiera mejoría con la primera dosis de tocilizumab en 12-18 horas, o empeoramiento en cualquier momento, iniciar tratamiento con corticoides: dexametasona 0,5 mg/kg/6 h o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día, repartida en 2-4 tomas. En los casos más graves se puede administrar 1 g al día de metilprednisolona durante 3 días, con una retirada rápida progresiva según la respuesta
Efectos neurológicos – Cambio marcado del estado mental – Encefalopatía – Síndrome confusional – Delirio	– Manejar dependiendo de la enfermedad subyacente y de acuerdo a las guías locales: <ul style="list-style-type: none"> • Corticoides: dexametasona o metilprednisolona • Antiepilepticos como levetiracetam, fenobarbital, diazepam • Tocilizumab sólo si se asocia a síndrome de liberación de citoquinas
Infecciones y neutropenia febril	– Profilaxis antibiótica: antibióticos de amplio espectro – Control de niveles de inmunoglobulinas

CAR-T: células T con receptor de antígeno quimérico.

Evaluación y registro de resultados en salud

En el *Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos CAR*⁷ se plantea la necesidad de definir el modelo para la medición de los resultados en salud en la práctica clínica, con el objetivo de determinar el valor terapéutico añadido de los medicamentos CART. Estas variables deben estar incluidas en el registro europeo específico de la *European Society for Blood and Marrow Transplantation Cellular Therapy Registry and activities*. El Plan establece que se empleará un sistema de información, que actualmente está en diseño, denominado "Sistema de información para determinar el Valor Terapéutico en la práctica clínica real de los Medicamentos de alto impacto sanitario y económico en el Sistema Nacional de Salud (VAL-TERMED)"⁷. El farmacéutico, por su formación e implicación en la evaluación de fármacos, debe participar activamente en este registro y evaluación.

Conclusiones

La llegada de los medicamentos CART supone un nuevo reto para el farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria, y muy especialmente para aquel experto en el paciente oncohematológico. Es de vital importancia conocer todas las responsabilidades e implicaciones que debe asumir durante las diferentes fases comprendidas en un tratamiento con CART. Por ello, el farmacéutico oncohematológico debe integrarse y formar parte de forma activa del equipo clínico multidisciplinar encargado del manejo y seguimiento de los pacientes tratados con CART, y todas sus funciones de-

berán quedar establecidas en los correspondientes procedimientos y guías locales de cada hospital.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

El Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GEDEFO-SEFH) quiere agradecer a todos los autores que participaron en el Documento Procedimiento de Gestión de Medicamentos CART; Jose María Alonso Herreros, Miguel Ángel Calleja Hernández, Ana María Cordero Cruz, Javier García Pellicer, Garbiñe Lizeaga Cundin, Ana Lozano Blázquez, Silvia Martín Prado, María José Otero López, Montserrat Pérez Encinas, José Luis Poveda Andrés y Xosé Manuel Rey Piñeiro, y a la Directora de la revista Farmacia Hospitalaria por la invitación para publicar este artículo especial cuyo objetivo es destacar el papel del farmacéutico oncohematológico en todo el proceso, desde la fabricación, hasta la administración y seguimiento de los medicamentos CART, con un planteamiento eminentemente práctico.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información de medicamentos (CIMA) [internet]. Ficha técnica Kymriah®. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 10/11/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_es.pdf
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información de medicamentos (CIMA) [internet]. Ficha técnica Yescarta®. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 10/11/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf
3. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada. Diario Oficial de la Unión Europea n.º L324 (10 de diciembre de 2007, págs. 121-37).
4. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea n.º L31 (28 de noviembre de 2001, págs. 61-128).
5. Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Diario Oficial de la Unión Europea n.º L136 (30 de abril de 2004, págs. 1-69).
6. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, n.º 177, (25 de julio de 2015).
7. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR [internet]. Madrid; 2018 [consultado 01/09/2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf
8. Alonso Herreros JM, Calleja Hernández MA, Carreras Soler MJ, Cordero Cruz AM, García Pellicer J, Lizeaga Cundin G, et al. Procedimiento de gestión de medicamentos CART. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019.
9. Black A. Pharmacy Institutional Readiness for Marketed CART Therapy: Checklists for Pharmacy Services. Version 3.0 [internet]. Specialist Pharmacy Service; 2018 [consultado 01/09/2019]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/10/FINAL-Pharmacy-Institutional-Readiness-for-Marketed-CAR-T-Dec-2018.pdf>
10. Mahmoudjafari Z, Hawks KG, Hsieh AA, Piesca D, Gatwood KS, Culos KA. American Society for Blood and Marrow Transplantation Pharmacy Special Interest Group Survey on Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Administrative, Logistical and Toxicity Management Practices in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(1):26-33.
11. Clemmons AB, Alexander M, DeGregory K, Kennedy L. The Hematopoietic Cell Transplant Pharmacist: Roles, Responsibilities and Recommendations from the ASBMT Pharmacy Special Interest Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):914-22.
12. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Criterios y estándares designación de centros CART [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [consultado 01/09/2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190304_Criterios_Estandares_Desig_Centros_CAR_T.pdf
13. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo farmacológico del uso de tisagenlecleucel en linfoma B difuso de células grandes en el Sistema Nacional de Salud [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [consultado 25/09/2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508_Protocolo_farmacologico_tisagenlecleucel_LBDCG.pdf
14. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo farmacológico del uso de tisagenlecleucel en la leucemia linfoblástica aguda de células B en el Sistema Nacional de Salud [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [consultado 25/09/2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508_Protocolo_farmacologico_tisagenlecleucel_LLA.pdf
15. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo clínico para el manejo de los efectos adversos graves en pacientes tratados con medicamentos que contienen células T CAR [Chimeric Antigen Receptor] anti-CD 19 [CAR-T19] [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [consultado 25/09/2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508_Protocolo_manejo_efectos_adversos_CAR_T.pdf
16. London Medicines Information Service. Evidence for use of siltuximab or anakinra as second line therapies (after failure of tocilizumab) for Cytokine Release Syndrome (CRS) following use of Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy [internet]. London: National Health Service; 2019 [consultado 25/09/2019]. Disponible en: https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/05/SPS_Siltuximab_Anakinra_CRS_postCAR_T_FINALApr19.pdf



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Hospital pharmacist's roles and responsibilities with CAR-T medicines

Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T

María Estela Moreno-Martínez¹, Joan Vinent-Genestar²,
Carmen Muñoz-Sánchez³, María Josep Carreras-Soler⁴

¹Pharmacy Service, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona. Spain. ²Pharmacy Service, Sant Joan de Déu Hospital, Esplugues de Llobregat. Spain. ³Pharmacy Service, Catalan Institute of Oncology, Hospitalet de Llobregat. Spain. ⁴Pharmacy Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

M.ª Estela Moreno Martínez
Servicio de Farmacia,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Avda. Sant Antoni M.ª Claret, 167
08025 Barcelona, Spain.

Email:
mmorenoma@santpau.cat

Received 3 October 2019;
Accepted 20 November 2019.
DOI: 10.7399/fh.11333

How to cite this paper

Moreno-Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz-Sánchez C, Carreras-Soler MJ. Hospital pharmacist's roles and responsibilities with CAR-T medicines. *Farm Hosp.* 2020;44(1):26-31.

Abstract

The development and commercialization of cell therapy drugs with chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) represent a new challenge for Spain's hospital pharmacy. The aim of this article is to review the key aspects of these medicines and to describe the oncohematological pharmacist's role within the multidisciplinary clinical team. This includes the different phases in the transversal process that involves a therapy with CAR-T medicines, ranging from indication to short and long term follow-up of patients treated with this type of therapy, and emphasizing on the management of its main adverse effects. CAR-T therapy offers the hospital pharmacist the opportunity to work closely with the rest of the clinical professionals involved in the process, allowing their contribution to the development of procedures, clinical practice guidelines of global approach, and establishing starting points when facing future therapies of similar complexity –and even improving previously established basic processes–.

Resumen

El desarrollo y la comercialización de medicamentos de terapia celular con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) suponen un nuevo reto para la farmacia hospitalaria en España. El objetivo de este artículo es revisar los aspectos clave de estos medicamentos y describir el papel del farmacéutico oncohematológico dentro del equipo clínico multidisciplinar en las diferentes fases del proceso transversal que implica el tratamiento con medicamentos CAR-T, desde la indicación hasta el seguimiento a corto y largo plazo de los pacientes tratados con este tipo de terapias, con una importante mención al manejo de sus principales efectos adversos. La terapia tipo CAR-T ofrece al farmacéutico hospitalario la oportunidad de trabajar en estrecha colaboración con el resto de los profesionales clínicos implicados en el proceso, permitiendo su contribución en el desarrollo de procedimientos, guías de práctica clínica de abordaje global y estableciendo puntos de partida para afrontar tratamientos futuros de complejidad similar e incluso mejorar procesos base anteriormente establecidos.

KEYWORDS

T-cell chimeric antigen receptor; Cytokine release syndrome; CAR-T-related encephalopathy syndrome; Pharmaceutical care.

PALABRAS CLAVE

Receptor antigénico quimérico de células T;
Síndrome de liberación de citoquinas;
Síndrome de encefalopatía relacionada con CAR-T;
Atención farmacéutica.



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

Over the last 15 years, scientific progress in cellular and molecular biotechnology have led to the development of cell therapy drugs with chimeric antigen receptor T cells (CAR-T), which have become one of the main immunocellular therapies treating cancer. The European Commission has authorized the marketing of the first two drugs with CAR-T cells: tisagenlecleucel (Kymriah®) –holder of the Novartis Europharm Limited authorization–, and axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) –holder of the KitePharma EU B.V. Gilead group–. The aim of this article is to review the key aspects of these medications and to describe the role that the oncohematological pharmacist has in the whole process, from indication to follow-up of patients treated with CAR-T cells, and emphasizing on the management of its main adverse effects.

Description of CAR-T cells

CAR-T cells consist of either the patient's own T lymphocytes –autologous–, or lymphocytes obtained from genetically modified donors *in vitro* –allogeneic– to express a chimeric antigen receptor that provides an antigen specificity for their binding and subsequent destruction of malignant cells. Genetic modification is made by the manufacturer using a viral vector derived from a retrovirus or a lentivirus that carries a new gene, which codes for the chimeric antigen receptor. In recent years, CAR-T has been developed in multiple academic centers with constructs against different antigens. The two currently available commercial CAR-T drugs, Kymriah® and Yescarta®, are second-generation CAR-T cells, in which the viral vector carries a gene that codes for the binding point of the specific antibody for CD19, a costimulatory domain of T lymphocytes and an intracellular domain to initiate T cell signaling. These drugs carry the same receptor, thus they are specific for the same antigen. These CAR-T cells target B-cell tumors, such as acute B-cell lymphoblastic leukemia (ALL), diffuse large cell B lymphoma (DLBCL), and primary mediastinal large cell B lymphoma (PMBL)^{1,2}. However, many other tumor antigens are also considered the target of CAR-T therapy in numerous clinical trials during the development phase, mostly aimed at hematological malignancies, due to the complexity associated with the use of CAR-T cells in solid tumors.

Regulatory framework for CAR-T medicines

CAR-T cells are advanced therapy drugs, so they are subject to regulation 1394/2007³, which introduces additional provisions to those established in Directive 2001/83/CE⁴ and regulation 726/2004 on medicinal products for human use⁵. This type of therapy involves its use in the hospital setting. Thus, the hospital pharmacist, as a key professional in the efficient management of any medication within their competence, has the responsibility of contributing to the rational use of CAR-T therapies, guaranteeing and assuming the technical responsibility of their selection, ordering, product receipt, storage and preparation, and dispensing. In addition, the management of CAR-T drugs requires the establishment of an effective and safe system that guarantees their correct administration, as well as the follow up and monitoring of their efficacy and safety in the short and long term⁶.

The marketing authorization of CAR-T cells obliges to comply with a pharmacovigilance level risk management plan, as well as to register all patients treated in a centralized European registry in order to monitor the safety and efficacy of these therapies in the long term.

In November 2018, the Ministry of Health, Consumption and Social Welfare (MSCBS by its Spanish acronym) published a Plan of tackle Advanced Therapies in the National Health System: CAR-T medicines. One of the Plan's objectives is to organize in a planned, equitable, safe and efficient way the use of CAR medicines in the Spanish National Health System (NHS). In order to guarantee the experience and necessary means to properly carry these treatments out, the Plan establishes criteria for the selection of referral hospitals for the use of CAR-T medicines in Spain's NHS.

Pharmacist's roles and responsibilities

The implementation of this new hospital treatment modality represents an important challenge for Pharmacy Services and requires specific training

in this area and availability of new resources, including great coordination with all the professionals of the multidisciplinary team who are involved in these therapies, where the Pharmacist will have an essential role to ensure its optimization. Table 1 summarizes the pharmacist's responsibilities, included in the CAR-T Medicines Management Procedure of the Spanish Society of Hospital Pharmacy and in other documents prepared by other scientific societies. Some of these points will be detailed below^{8,11}.

Selection and purchase

The selection of CAR-T therapies should follow the same procedure as other medicines available in the hospital setting. Thus, CAR-T medicines will be evaluated by the Pharmacy and Therapeutics Committee (CFyT by its Spanish acronym) –guaranteeing their quality, safety, efficacy, cost and convenience–, and will entail the approval of the corresponding criteria and conditions of use, as well as their inclusion in the Hospital's Formulary. This inclusion implies ensuring availability of the necessary means for its ordering, reception, storage, dispensing and administration, as well as the availability of the necessary support treatments for managing the main side effects associated with the therapy, during or post administration. On the other hand, taking into account the particularities of this type of therapy, it will be necessary to have specific procedures for the governance of this process.

The purchase of CAR-T medicines for the use within the NHS can only be carried out in the hospitals selected by the MSCBS at the proposal of the autonomous communities (CCAA) according to the selection criteria established by a group of experts on CAR-T therapies appointed by the Ministry of Health¹². The pharmaceutical companies also qualify each center for the administration of their medication, signing a specific contract between the pharmaceutical companies and the hospital.

The request for a CAR-T treatment for a given patient will involve individual evaluation of each case by the CAR-T Multidisciplinary Committee of the hospital where there is a pharmacist. In such Committee, demographic, clinical and administrative data related to the patient will be reviewed, as well as the appropriateness of the requested indication, according to the established criteria. If the Committee gives a favourable opinion, the pharmacist forward an individual application to the Autonomous Community health authorities. The application consists of a standardized form and an anonymous clinical report of the patient. Once validated by the regional health authorities, this treatment request will be forward to the MSCBS Sub-Directorate of Quality and Medicines for its evaluation and final authorization, as established in the Advanced Therapy tackle Plan in Spain's NHS: CAR therapies. The group of experts on the Use of CAR medicines will assess, individually, if the patient meets the indication criteria. They will also inform and advise on the commercialized CAR-T medicines suitable for the patient according to the pharmacoclinical use protocol, as well as providing the option for the patient to access ongoing clinical trials –both academic and industrial– in the NHS^{13,14}. The Department of Quality and Medicines of the MSCBS will issue a final decision regarding the request that may or may not be favourable. If the decision is favourable, the pharmacist will be responsible for:

- Confirming that the CAR-T medication is correctly introduced in the pharmacy purchasing systems and prescribing systems.
- Ordering CAR-T medication from the corresponding pharmaceutical company, including anonymous clinical report of the patient linked to the medical prescription and pharmaceutical validation.
- Checking whether the order is accepted by the company with probable date of manufacture.
- Formalizing the purchase order by accepting the conditions on the laboratory's date of manufacture.

Collecting the patient's autologous T lymphocytes

Unlike conventional medicines, the starting material for CAR-T manufacture is derived from an apheresis procedure, a clinical technique by which the necessary blood components for the production of these medicines are separated and selected: lymphocytes T⁹.

Usually, hospitals perform apheresis under a license from the National Transplant Organization, in the center's own facilities of Hematology Servi-

ce. The pharmacist must know the Standard Operating Procedure (SOP) of the apheresis procedure and identification of the medicine.

Reception

Pharmacy Service must ensure the correct receipt of CART medicines in an area that meets the specific conditions required for these therapies⁹. The pharmacist is responsible for the correct receipt, also keeping in mind the following important points:

- Cryopreserved CART cells are preserved and transported below $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Kymriah[®]) or $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Yescarta[®]) in a vapor phase nitrogen cryogenic container.
- Vapor phase nitrogen storage entails health risks, therefore training and a specific safe handling procedure are required.
- Cell therapies receipt includes:
 - Review and validation of the temperature monitoring systems going along with the containers.
 - Verification of the drug's integrity, labeling, and detailed certificate of analysis.
 - Maximum excursion time at room temperature when transferring to the liquid nitrogen tank.
 - Receipt procedure outside the usual schedule.
 - Acknowledgment of receipt of the cells, including verification of the clinical criteria and the medicine's billing.
 - Registration of receipt in the pharmacy purchasing systems.

Conservation

Pharmacy Service must ensure that CART cells are store in adequate conditions, guaranteeing the availability of the following requirements^{8,9}:

- Continuous temperature monitoring system with 24-hour working alarm.

- Notification and action plan before a temperature deviation.
- Contingency plan in case of deviation of the temperature storage specifications.

Validation and dispensing

Chemotherapeutic conditioning or lymphodepletion

Most CART medicines are administered after a lymphodepletion process, which involves the administration of a chemotherapeutic conditioning regimen a few days before infusion. Therefore, this phase of the process requires great coordination between the multidisciplinary team responsible for the patient, who must assess whether he/she is still a candidate to receive the CART treatment, as well as establishing the expected date of the CART infusion⁹.

If the patient is a candidate for lymphodepletion conditioning, the pharmacist must screen the prescription of the corresponding protocol, taking into account the validation criteria established for oncohematological treatments. The following steps are required:

- Having a copy of the the conditioning protocol for CART, with its associated anti-infective prophylaxis in the usual prescription system, preparation and administration of the hospital's own chemotherapy.
- Verifying the CART availability for the patient and that its expiration date is later than the lymphodepletion and the infusion date of the CART.
- Recording the preparation and dispensing of conditioning drugs.
- Verifying the availability of supportive treatments that may be necessary during or after CART infusion. The the risk management plan requires 2-4 doses of tocilizumab, approved for the treatment of severe or life-threatening cytokine release syndrome (CRS) that may result from the CART administration. Calculate the number of tocilizumab doses and

Table 1. Pharmacist responsibilities^{8,9}

Medicines selection and purchase
<ul style="list-style-type: none"> – Participate in the selection and approval of the CART-T medication as a member of the CFyT. – Participate in the elaboration of a guide on indications and therapy criteria with CART cells approved by the CFyT. – Own the hospital's accreditation for the administration of CART-T by the Ministry of Health, Consumption and Social Welfare. – Be qualified for the hospital by the pharmaceutical company, through a contract signed by both parties. – Participate in the assessment of patients who are candidates for treatment through the CART-T multidisciplinary committee. – Process requests to the regional health authority of the autonomous communities. – Purchase order and acceptance of the probable date of manufacture and delivery of the laboratory.
Obtaining the patient's autologous T lymphocytes (Blood bank)
<ul style="list-style-type: none"> – Understand the procedure established for apheresis and the identification system of the product obtained.
Reception of CAR-T cells
<ul style="list-style-type: none"> – Guarantee the correct receipt and integrity of the medicine.
CAR-T cell preservation
<ul style="list-style-type: none"> – Ensure conservation in appropriate conditions.
Chemotherapeutic conditioning or lymphodepletion
<ul style="list-style-type: none"> – Validate the prescription, preparation and dispensing of the conditioning protocol, according to clinical criteria and expected date of reception and CART cells infusion. – Check availability of support treatments according to the treatment protocol for CRS, such as tocilizumab.
Validation, dispensing of CAR-T cells
<ul style="list-style-type: none"> – Confirm that the conditioning phase is complete and the patient is ready CART-T infusion. – Have a defrosting standard operational procedure.
Administration of CAR-T cells
<ul style="list-style-type: none"> – Understand the key points of the administration. – Check availability of the necessary doses of tocilizumab in the hospitalization unit and/or Pharmacy Service.
Pharmacovigilance and monitoring
<ul style="list-style-type: none"> – Monitor within the first 10 days subsequent the for signs or symptoms of CRS and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome ICANS. – Record all patient's adverse events. – Patient follow-up after discharge.

CART: T cells with chimeric antigen receptor; CFyT: Spanish acronym for Drug and Therapeutic Committee; CRS: cytokine release syndrome; ICANS: immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

setting aside the corresponding number of vials labeled with the patient's name and medical history number prior to the CAR-T infusion is recommended just in case they will be needed after the infusion. If not used, these can be returned to the main stock.

- The location of the tocilizumab vials should be indicated in the local SOP, taking into account each hospital's characteristics. Alternatively, similar medicines can be used, such as siltuximab or anakinra^{5,16}, although they do not have such an indication in the label –therefore they should be included in the treatment protocol for CRS approved by the CFyT–.

The pharmacist, as part of the multidisciplinary team, must verify that the lymphodepletion phase has been completed correctly and that the patient is prepared for the CAR-T drug infusion.

CAR-T cell prescription screening dispensing

Similar to lymphodepletion therapy, the CAR-T drug infusion protocol must be available in the hospital prescribing system, allowing its prescription for the planned date and its subsequent registration and follow-up by any member of the team who is responsible for the patient. This protocol should include concomitant premedication, medicines to avoid –for instance, corticosteroids from five days before CAR-T infusion or granulocyte and macrophage colony stimulating factors–, as well as any information relevant to their prescription, screening or administration. The pharmacist must screen the aforementioned prescription, bearing in mind the previous phases and the patient's clinical criteria^{8,9}.

Once the CAR-T therapy is screened, the involvement of the Pharmacy Service is crucial for coordinating the dispensing of the CAR-T on the date and time planned for its infusion, checking along with the rest of the multidisciplinary team that the patient is prepared for the infusion⁹. This process involves the following activities:

- Double-check of both the patient's name and the medicine label.
- Retrieval from the nitrogen tank, with its corresponding record.
- Confirmation of a correct procedure for defrosting the medication and subsequent dispensing. The Pharmacy Service must ensure that adequate equipment is available for rapid defrosting of the cryopreserved bag/s prepared for the patient, as well as making sure an aseptic technique is used to prevent medication contamination. As these drugs whose defrosted stability is not enduring (even less than 30 minutes), defrost can be assessed in the hospitalization unit. In the case of the existence of two or more bags for a given patient, the bags will be defrosted sequentially, so that until the end of the administration of the first bag, the process of adapting the second one will not proceed, and so on. The defrosting process must be properly registered by the pharmacist for each of the defrosted bags.
- Dispensing of the defrosted CAR-T to the clinical hospitalization unit for later administration, by transporting it in a specific container with dry ice, or either a Dewar during vapor phase if defrosting has been carried out outside the hospitalization unit. Said dispensation must also be registered, recording the date and time of delivery for each of the bags intended for the patient and person receiving the medication.
- Confirmation of availability of a carriage of stops and the necessary doses of tocilizumab –previously agreed in the CRS treatment protocol– at the clinical hospitalization unit.

Administration

The nursing staff will be responsible for the correct administration of CAR-T cells. However, the existence of a registry is vital –preferably in electronic format– to reflect the medical prescription process, the pharmaceutical screening and administration of CAR-T medicines, as well as the support treatments required for this type of therapy and the possible adverse effects or complications derived from the infusion⁹. In this sense, the computer system used for hospital oncohematological treatments is recommended.

Administering CAR-T medicines involves taking into account a number of key points, which the pharmacist can check:

- Having premedication protocols, in which the dose of all medications to be used, such as paracetamol and antihistamines, should be indicated.
- Discontinuing corticosteroids before administering CAR-T medication (five days before or five elimination half-lives), except in case of a vital

emergency. Physiological replacement of an equal to or less dose than 40 mg per day of hydrocortisone or equivalent is allowed.

- Manipulating the bag with gloves and glasses to avoid potential risk of infectious diseases.
- Using equipment for intravenous infusion without latex and without lymphocyte depletion filter.
- Administering infusion at a rate of 10-20 mL per minute.
- Infusing the entire content of each and every one of the bags intended for the patient.
- Using physiological serum to purge the equipment before infusion and cleaning it afterwards.
- Washing the bag with 10-30 mL of physiological serum, by retro purging, when the volume of CAR-T cells dispersion has already been infused, to ensure that the maximum number of cells is infused.
- Having the car stop available at the hospitalization unit where the CAR-T medication is to be administered.
- Checking the supply in the nursing unit and/or in the pharmacy service of the necessary doses of tocilizumab established in the protocol, in addition to other support medications established in each center's adverse effects management protocols.
- Understanding of SOP on waste management and spills of dangerous drugs.

Pharmacovigilance and monitoring

The risk management plan for commercial CAR-T medicines requires the integration of a pharmacist into the healthcare team. The pharmacist is clinically responsible for the patient and has training and experience on recognition and management of adverse effects associated with this type of therapy, particularly in CRS, tumor lysis syndrome (TLS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) whose symptoms and recommendations are summarized in table 2^{10,15}.

The most concerning adverse effect is CRS, a systemic inflammatory response that correlates with the *in vivo* activation and proliferation of CAR T cells and cytokines, released rapid and massively in blood. Initially, it occurs with fever and flu symptoms, such as nausea, headache and body aches that are considered mild symptoms, grade 1 or 2. They are managed with supportive therapy, which includes intravenous fluid therapy based primarily on physiological serum, broad-spectrum antibiotics such as meropenem, and analgesics and antipyretics such as paracetamol. CRS may present other symptoms –such as renal failure, heart failure, arrhythmias, diarrhea or hair weakness syndrome– and progress to a macrophage/hemophagocytic lymphohistiocytosis activation syndrome, with hepatic impairment and bleeding disorders.

It is necessary to monitor any signs of worsening of CRS, such as hypotension –which may require high doses of vasopressors such as norepinephrine– or hypoxia –which may require oxygen therapy and even mechanical ventilation–. Tocilizumab must be available to start treatment in less than two hours to prevent irreversible organic damage. In severe cases it may be necessary to start treatment with corticosteroids, dexamethasone or methylprednisolone. There are other therapeutic strategies recommended by experts in some cases or situations in which the patient does not respond or is refractory to standard treatment with tocilizumab with or without corticosteroids, such as siltuximab (another anti-interleukin-6), anakinra or anti-interleukins filters (such as Cytosorb[®]), although there is no extensive experience to recommend their incorporation into clinical practice guidelines^{5,16}. Granulocyte and macrophage colony stimulating factors administration is not recommended as CRS symptoms worsen¹⁵.

The other serious adverse effect is ICANS, which manifests itself with marked changes in mental state: aphasia, drowsiness, confusion, tremors, hallucinations, agitation, speech disorders, delirium, convulsions and unconsciousness, among others. It is recommended to have a baseline neurological assessment, which should be repeated daily in case of suspected neurotoxicity. Sometimes the pathophysiology of CRS and ICANS overlaps, although they are distinct adverse effects that must be recognized and treated by a multidisciplinary team. In the event of CRS and neurotoxicity occurring concomitantly, it may need to be addressed through tocilizumab treatment. However, if only ICANS occur, its administration is not recommended because the associated symptoms can be worsened¹⁵.

The patient is recommended to stay at least 10 days from the CAR-T infusion in hospital. Nevertheless, the patient must reside in an accommodation

less than two hours away from the hospital during the first 28 days after the infusion, a period in which the appearance of adverse effects is more frequent. The pharmacist must participate as part of the multidisciplinary team in the patient's long-term follow-up, and know the recommendations for action in case of:

- Hypogammaglobulinemia:
 - Assess the use of prophylactic antibiotics.
 - Evaluate replacement therapy with intravenous immunoglobulins, according to age and standard guidelines.
- Prolonged cytopenias:
 - Avoid granulocyte and macrophage colony stimulating factors administration during the first three weeks post infusion, as CRS symptoms can be worsened.
- Live vaccines:
 - Avoid administering these vaccines until immune recovery.

Evaluation and recording of health results

In the "Approach Plan for Advanced Therapies in Spain's National Health System: CAR drugs"⁷ considers the need to define the model for measuring health outcomes in clinical practice, with the objective of determining the added therapeutic value of CAR-T medicines. These variables must be included in the European registry of the European Society for

Blood and Marrow Transplantation Cellular Therapy. The Plan establishes that an information system will be used, which is currently under design, called "Information system to determine therapeutic value in the actual clinical practice of high health and economic impact medicines in Spain's National Health System (VALTERMED)"⁷. The pharmacist, due to their training and involvement in drug evaluation, must actively participate in this registration and evaluation.

Conclusions

The marketing of CAR-T medicines is a new challenge for the pharmacist specializing in Hospital Pharmacy, especially when expertising in the oncohematological patient. It is of vital importance to know all the responsibilities and implications that the pharmacist must assume during the different phases included in a CAR-T therapy. Therefore, the oncohematological pharmacist must be and active member of the multidisciplinary clinical team responsible for the management and follow-up of CAR-T treated patients. All pharmacists' functions must be established according to standard operational procedures and local guides of each hospital.

Founding

No funding.

Table 2. Adverse events of CAR-T cells^{10,15}

Adverse effect	Recommendations
Tumor lysis syndrome – High uric acid levels – High tumor burden	– Allopurinol or alternative treatment – Control signs and symptoms, management according to standard guidelines
Mild cytokine release syndrome – Fever – Fatigue – Anorexia – Flu symptoms: nausea, headache and body aches	– Patient observation – Rule out infection – Administer broad-spectrum antibiotics according to local guidelines if there is febrile neutropenia, avoiding those with a higher risk of neurotoxicity (for example, avoid imipenem) – Administration of paracetamol on demand and hydration – Rate tocilizumab if persistent and refractory fever
Moderate cytokine release syndrome – High fever – Hypoxia – Moderate hypotension	– Administration of paracetamol on demand – Oxygen – Hydration with physiological serum – Vasopressors as needed (norepinephrine) – Assess tocilizumab if persistent and/or refractory fever, refractory hypotension or hypoxia
Moderate-severe cytokine release syndrome – High fever – Hemodynamic instability despite intravenous hydration and support vasopressors – Worsening of respiratory distress, including pulmonary infiltrates, increased oxygen requirements including high flow oxygen therapy and/or need for mechanical ventilation – Rapid clinical deterioration	– Administration of a high or multiple dose of vasopressors, oxygen, mechanical ventilation and/or other supportive care – Administration of tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> • If patient weights less than 30 kg: 12 mg/kg intravenously for 1 hour • If patient weights ≥30 kg: 8 mg/kg intravenously for 1 hour (maximum dose 800 mg) – Repeat another dose of tocilizumab with a minimum interval of 8 hours in case there was no clinical improvement – If there were no response with the second dose of tocilizumab, to consider a third dose of tocilizumab (maximum three doses in 24 hours) or look for other alternative measures of treatment of CRS is recommended – The maximum number of tocilizumab doses in total is four – If there is no improvement with the first tocilizumab dose in 12-18 hours, or if there is even worsening at any time, start treatment with corticosteroids: dexamethasone 0.5 mg/kg/6 h or methylprednisolone 1-2 mg/kg/day, divided into 2-4 doses. In the most severe cases, 1 g per day of methylprednisolone can be administered for 3 days, with a rapid progressive withdrawal according to response
Neurological effects – Marked change in mental state – Encephalopathy – Confusional syndrome – Delirium	– Manage depending on the underlying disease and according to local guidelines: <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids: dexamethasone or methylprednisolone • Antiepileptics such as levetiracetam, phenobarbital, diazepam • Tocilizumab only if it is associated with cytokine release syndrome
Infections and febrile neutropenia	– Antibiotic prophylaxis: broad spectrum antibiotics – Control immunoglobulin levels

CAR-T: T cells with chimeric antigen receptor; CRS: cytokine release syndrome.

Acknowledgement

The Oncology Pharmacist Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (GEDEFO-SEFH) wish to express their sincere appreciation to the participating authors of the CAR-T Medicines Management Guidance: José María Alonso Herreros, Miguel Ángel Calleja Hernández, Ana María Cordero Cruz, Javier García Pellicer, Garbiñe Lizeaga Cundin, Ana Lozano Blázquez, Silvia Martín Prado, María José Otero López, Montserrat Pérez Encinas, José Luis Poveda Andrés and Xosé Manuel Rey Piñeiro. We also

want to thank the Director of the journal *Farmacia Hospitalaria* for the invitation to submit this special manuscript with the purpose to outline the key areas where pharmacists should focus pharmaceutical expertise from the apheresis and manufacture to the administration and monitoring of CAR-T therapies with a highly practical approach.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

- Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. Medication Information Center (CIMA) [internet]. Kymriah® data sheet. Madrid: Spanish Agency of Medicines and Medical Devices [accessed 11/10/2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf
- Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. Medication Information Center (CIMA) [internet]. Yescarta® data sheet. Madrid: Spanish Agency of Medicines and Medical Devices [accessed 11/10/2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf
- Regulation (EC) N. 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on November 13, 2007 on advanced therapy medicines. Official Journal of the European Union No. L324 (December 10, 2007, pages 121-37).
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on November 6, 2001 establishing a Community Code on medicinal products for human use. Official Journal of the European Union No. L311 (November 28, 2001, pages 61-128).
- Regulation (EC) 726/2004 of the European Parliament and of the Council on March 31, 2004, establishing community procedures for the authorization and control of medicinal products for human and veterinary use and establishing the European Medicines Agency. Official Journal of the European Union No. L136 (April 30, 2004, pages 1-69).
- Royal Legislative Decree 1/2015, of July 24, which approves the consolidated text of the Law on guarantees and rational use of medicines and medical devices. Official State Gazette, No. 177, (July 25, 2015).
- Ministry of Health, Consumption and Social Welfare. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos CAR [internet]. Madrid; 2018 [accessed 09/01/2019]. Available at: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf
- Alonso Herreros JM, Calleja Hernández MA, Carreras Soler MJ, Cordero Cruz AM, García Pellicer J, Lizeaga Cundin G, et al. Procedimiento de gestión de medicamentos CAR-T. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019.
- Black A. Pharmacy Institutional Readiness for Marketed CART Therapy: Checklists for Pharmacy Services. Version 3.0 [internet]. Specialist Pharmacy Service; 2018 [accessed 09/01/2019]. Available at: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/10/FINAL-Pharmacy-Institutional-Readiness-for-Marketed-CAR-T-Dec-2018.pdf>
- Mahmoudjafari Z, Hawks KG, Hsieh AA, Piesca D, Gatwood KS, Culos KA. American Society for Blood and Marrow Transplantation Pharmacy Special Interest Group Survey on Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Administrative, Logistical and Toxicity Management Practices in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(1):26-33.
- Clemmons AB, Alexander M, DeGregory K, Kennedy L. The Hematopoietic Cell Transplant Pharmacist: Roles, Responsibilities and Recommendations from the ASBMT Pharmacy Special Interest Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(5):914-22.
- Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Criterios y estándares designación de centros CAR-T [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [accessed 09/01/2019]. Available at: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190304_Criterios_Estandares_Desig_Centros_CAR_T.pdf
- Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo farmacoclinico del uso de tisagenlecleucel en linfoma B difuso de células grandes en el Sistema Nacional de Salud [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [accessed 09/25/2019]. Available at: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508_Protocolo_farmacoclinico_tisagenlecleucel_LBDCG.pdf
- Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo farmacoclinico del uso de tisagenlecleucel en la leucemia linfoblástica aguda de células B en el Sistema Nacional de Salud.[internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [accessed 09/25/2019]. Available at: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508_Protocolo_farmacoclinico_tisagenlecleucel_LLA.pdf
- Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo clínico para el manejo de los efectos adversos graves en pacientes tratados con medicamentos que contienen células T CAR (Chimeric Antigen Receptor) anti-CD 19 (CAR-T19) [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [accessed 09/25/2019]. Available at: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508_Protocolo_manejo_efectos_adversos_CAR_T.pdf
- London Medicines Information Service. Evidence for use of siltuximab or anakinra as second line therapies (after failure of tocilizumab) for Cytokine Release Syndrome (CRS) following use of Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy [internet]. London: National Health Service; 2019 [accessed 09/25/2019]. Available at: https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/05/SPS_Siltuximab_Anakinra_CRS_postCAR_T_FINALApr19.pdf



CARTAS AL DIRECTOR

Artículo bilingüe inglés/español

La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral

The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations

Beatriz Ramos-Martínez¹, José María Alonso-Herreros²,
Ana María Martín de Rosales-Cabrera³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ²Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, La Manga del Mar Menor, Murcia, España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Autor para correspondencia

Beatriz Ramos Martínez
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario de la Princesa.
c/ Diego de León, 62,
28006 Madrid, España.

Correo electrónico:
bramosm@salud.madrid.org

Recibido el 14 de octubre de 2019;
aceptado el 25 de noviembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11347

Cómo citar este trabajo

Ramos-Martínez B, Alonso-Herreros JM, Martín de Rosales AM. La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral. *Farm Hosp*. 2020;44(1):32-3.

Sra. Directora:

En la elaboración de un medicamento es obligatorio el cumplimiento de unas normas de correcta fabricación (NCF) que permitan garantizar la calidad, seguridad y eficacia óptimas para el paciente, y son aplicables tanto para la fabricación de las materias primas de partida como del medicamento en sí, así como para las fases de almacenamiento y distribución que tienen lugar entre cada etapa de ese proceso. Por esta razón, la legislación vigente determina que es responsabilidad, tanto para los fabricantes y distribuidores de materias primas de uso farmacéutico como para las entidades elaboradoras de medicamentos, garantizar la calidad de las materias primas utilizadas conforme a esas NCF^{1,2}.

En las áreas de farmacotecnia, la calidad de las materias primas se certifica rutinariamente mediante los boletines analíticos suministrados por los proveedores, pues actualmente solo es obligatoria la realización de un control de calidad completo de las mismas según Real Farmacopea Española (RFE) cuando se adquieren a proveedores no autorizados. Sin embargo, la legislación vigente recomienda que el farmacéutico responsable realice al menos una prueba de identificación, aunque provengan de centros autorizados y cumplan las especificaciones de la RFE³.

No obstante, a raíz de los casos de bebés que han desarrollado hipertirotoxicosis por tomar jarabe de omeprazol que contenía minoxidilo y del impacto mediático que esto ha supuesto, ha sido inevitable para muchos de nosotros analizar los riesgos de nuestros sistemas de calidad en lo que a materias primas se refiere, a pesar de que se haya eximido de responsabilidad a los farmacéuticos elaboradores⁴.

Teniendo en cuenta esta y otras alertas recientes relacionadas con las materias primas en la tabla 1⁵, consideramos importante recordar que los fabricantes, importadores y distribuidores de principios activos empleados en farmacotecnia deben estar inscritos en el Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA), que puede consultarse en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En el caso de los excipientes, también es necesario garantizar su aptitud mediante una evaluación formal de riesgos.

Por todo lo indicado, y siendo plenamente conscientes de las limitaciones técnicas y la gran carga asistencial que soportan los servicios de farmacia diariamente, recomendamos realizar controles de calidad mediante métodos analíticos sencillos, como los ensayos colorimétricos, la determinación del pH, la solubilidad o el punto de fusión, y priorizar dichos controles cuando se vayan a destinar a preparaciones de administración sistémica, de uso pediátrico o geriátrico, o se trate de fármacos de estrecho margen terapéutico. De esta forma se dispondría de resultados analíticos que serían contrastables con los del informe analítico del proveedor, y así se podría aceptar o rechazar su recepción en el área de elaboración. Por otro lado, es importante disponer de un programa de gestión integral que permita asegurar la trazabilidad total del proceso de elaboración e identificar de forma rápida y sencilla las fórmulas magistrales elaboradas con cada lote de materia prima.

Es necesario disponer de normas y procedimientos de trabajo para la manipulación, conservación, gestión de riesgos y revisión de materias primas, así como contar con personal adecuadamente formado que permita detectar cualquier cambio o alteración en sus propiedades organolépticas y fisicoquímicas y facilitar así una posible retirada o cuarentena.

Por último, es necesario reforzar los controles de calidad en producto acabado. Resultados de no conformidad del producto final pueden deri-



Tabla 1. Relación de alertas y notas informativas relacionadas con materias primas registradas en el año 2019 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁵

N.º de alerta/nota informativa	Fecha	Marca comercial y presentación	Proveedor	Descripción
R_19/2019	11 de julio de 2019	Omeprazol Ph. Eur.	<i>Distribuidor:</i> Farma-Química Sur, S.L. <i>Fabricante:</i> Smilax Laboratories Limited (India)	Potencial resultado fuera de especificaciones en el ensayo de identidad. Lote afectado: 11072/10/42, fecha de caducidad: 03/2021
ICM (MI) 12/2019	5 de agosto de 2019	Omeprazol, orlistat, lidocaína, nistatina, itraconazol, praziquantel, tacrolimus, fluorouracilo, dexametasona, finasterida, eritromicina, ácido oxálico, tretinoína, meloxicam y fluoxetina	Vencaser, C.B.	Incumplimiento de la empresa con la obligación legal de estar inscrita en el Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA)
R_19/2019 (Ampliación)	6 de agosto de 2019	Omeprazol Ph. Eur.	<i>Distribuidor:</i> Farma-Química Sur, S.L. <i>Fabricante:</i> Smilax Laboratories Limited (India)	Potencial resultado fuera de especificaciones en el ensayo de identidad. Lotes afectados: 11072/10/41, 11072/10/43, 11072/10/44, 11072/10/45, 11072/10/46, 11072/10/47, 11072/10/48, 11072/10/49, 11072/10/50, 11072/10/51, 11072/10/52, 11072/10/53, 11072/10/54, 11072/10/55, 11072/10/56, 11072/10/57, 11072/10/58, 11072/10/59, 11072/10/60, 11072/10/61, 11072/10/62 y 11072/10/63, fecha de caducidad: 03/2021

var de la utilización de una materia prima que no cumple los criterios de calidad necesarios.

Implementar nuevas medidas de control de calidad en las materias primas requerirá un esfuerzo, pero consideramos importante trabajar en ello para evitar futuros incidentes similares al del jarabe de omeprazol.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. Boletín Oficial del Estado, n.º 165 (8 de julio de 2010).
- Casas Lara ML, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [internet]. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [consultado 01/09/2019]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales. Boletín Oficial del Estado, n.º 65 (16 de marzo de 2001).
- Torrente Villacampa C. Un auto judicial exime de responsabilidad a los farmacéuticos que emplearon minoxidil en fármacos para bebés. [Internet]. Correo Farmacéutico; 2019 [consultado 02/09/2019] Disponible en: <https://www.correofarmacaceutico.com/profesion/farmacia-comunitaria/un-auto-judicial-exime-de-responsabilidad-a-los-farmacuticos-que-emplearon-minoxidil-en-farmacos-para-bebes.html>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: secciones de acciones informativas de alertas y notas de seguridad de medicamentos de uso humano [internet] [consultado 01/09/2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?cat=38> y <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/notas-informativas-de-la-aemps/?cat=49&tag=seguridad-8>



LETTERS TO THE EDITOR

Bilingual edition English/Spanish

The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations

La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral

Beatriz Ramos-Martínez¹, José María Alonso-Herreros²,
Ana María Martín de Rosales-Cabrera³

¹Pharmacy Service, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain. Pharmacotechnics working group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. ²Pharmacy Service, Los Arcos del Mar Menor University General Hospital, La Manga del Mar Menor, Murcia, Spain. Pharmacotechnics working group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. ³Pharmacy Service, Alarcón Foundation University Hospital, Alarcón, Madrid, Spain. Pharmacotechnics working group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy.

Author of correspondence

Beatriz Ramos Martínez
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario de la Princesa.
c/ Diego de León, 62,
28006 Madrid, Spain.

Email:
bramosm@salud.madrid.org

Received 14 October 2019;
Accepted 25 November 2019.
DOI: 10.7399/fh.11347

How to cite this paper

Ramos-Martínez B, Alonso-Herreros JM, Martín de Rosales AM. The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations. *Farm Hosp.* 2020;44(1):32-3.

Dear Ms. Director:

During a medicine manufacturing process, compliance with good manufacturing practices (GMP) that guarantee optimal quality, safety and efficacy for the patient is mandatory, and are applicable for both the starting raw materials manufacturing, and for the medicine itself, as well as for the storage and distribution phases that take place between each stage of the process. For this reason, current legislation determines that manufacturers and distributors of pharmaceutical raw materials as well as drug-producing entities are all responsible to guarantee the quality of the raw materials used in accordance with these GMPs^{1,2}.

In pharmacotechnics, raw materials quality is routinely certified through the analytical bulletins provided by suppliers, since currently it is only mandatory to perform a complete quality control according to the Royal Spanish Pharmacopoeia (RFE by its Spanish acronym) when acquired to unauthorized suppliers. However, current legislation recommends that the responsible pharmacist performs at least one identification test even if they come from authorized centers and comply with the RFE specifications³.

However, following the cases of infants who have developed hypertrichosis by taking omeprazole syrup containing minoxidil, and due to the subsequent media impact, it has been inevitable for many of us to analyze the risks of our quality systems in terms of raw materials, despite the fact that pharmaceutical processors have been exempted from liability⁴.

Taking this fact into account and other recent alerts related to raw materials in table 1⁵, we deem it important to recall that manufacturers, importers and distributors of active ingredients used in pharmacotechnics must be registered in the Unified Register of Producers of Active Substances (RUESA by its Spanish acronym), which can be consulted at the Spanish Agency of Medicine and Sanitary Products (AEMPS by its Spanish acronym). In the case of excipients, it is also necessary to guarantee their suitability through a formal risk assessment.

In the light of the foregoing considerations, and being fully aware of the technical limitations and the daily great care burden of pharmacy services, we recommend performing quality controls through simple analytical methods, such as colorimetric tests, determination of pH, solubility, or melting point, and prioritizing these controls when they are going to be used for either preparations of systemic administration, pediatric or geriatric use, or in the case of drugs, with a narrow therapeutic margin. This arrangement would provide analytical results that could be crosschecked with those of the supplier's, and therefore its receipt could be either accepted or rejected during manufacturing.

On the other hand, to procure an integral management program is crucial to assure total traceability of the manufacturing process, as well as rapidly and easily identifying magistral formulas manufactured in each raw material batch.

To have working standards and procedures for handling, preserving, risk management and raw materials inspection is vital, as well as assuring that professionals involved are appropriately trained to detect any change or alteration in the drug's organoleptic and physicochemical properties –in which case the personnel would facilitate its withdrawal or quarantine–.



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.

Table 1. Alerts and informative notes ratio related to raw materials registered in 2019 by the Spanish Agency of Medicine and Sanitary Products (AEMPS)⁵

Alert/informative note No.	Date:	Registered trademark and branding	Supplier	Description
R_19/2019	July 11, 2019	Omeprazol Ph. Eur.	<i>Distributor:</i> Farma-Química Sur, S.L. <i>Manufacturer:</i> Smilax Laboratories Limited (India)	Potential result out of specifications during identity test. Affected lot: 11072/10/42, expiration date: 03/2021
ICM (MI) 12/2019	August 5, 2019	Omeprazole, orlistat, lidocaine, nystatin, itraconazole, praziquantel, tacrolimus, fluorouracil, dexametasone, finasteride, erytromycin, oxalic acid, tretinoin, meloxicam and fluoxetine	Vencaser, C.B.	Non-compliance by the company of legal obligation to be registered in Unified Register of Producers of Active Substances (RUESA by its Spanish acronym)
R_19/2019 (Extension)	August 6, 2019	Omeprazol Ph. Eur.	<i>Distributor:</i> Farma-Química Sur, S.L. <i>Manufacturer:</i> Smilax Laboratories Limited (India)	Potential result out of specifications during identity test. Affected lots: 11072/10/41, 11072/10/43, 11072/10/44, 11072/10/45, 11072/10/46, 11072/10/47, 11072/10/48, 11072/10/49, 11072/10/50, 11072/10/51, 11072/10/52, 11072/10/53, 11072/10/54, 11072/10/55, 11072/10/56, 11072/10/57, 11072/10/58, 11072/10/59, 11072/10/60, 11072/10/61, 11072/10/62 y 11072/10/63, expiration date: 03/2021

Finally, to enforce quality control on final products is essential. Non conformity of the final product results can derive from a raw material that does not meet the necessary quality standards.

Implementing new quality control standards on raw materials will be a challenge, however we deem it crucial to work on it in order to avoid future incidents such as those that occurred with omeprazole syrup.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. Boletín Oficial del Estado, n.º 165 (8 de julio de 2010).
- Casaus Lara ML, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [internet]. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [accessed 01/09/2019]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales. Boletín Oficial del Estado, n.º 65 (16 de marzo de 2001).
- Torrente Villacampa C. Un auto judicial exime de responsabilidad a los farmacéuticos que emplearon minoxidil en fármacos para bebés. [Internet]. Correo Farmacéutico; 2019 [accessed 02/09/2019]. Available at: <https://www.correofarmacologico.com/profesion/farmacia-comunitaria/un-auto-judicial-exime-de-responsabilidad-a-los-farmacologos-que-emplearon-minoxidil-en-farmacos-para-bebes.html>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: secciones de acciones informativas de alertas y notas de seguridad de medicamentos de uso humano [internet] [accessed 01/09/2019]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?cat=38> y <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/notas-informativas-de-la-aemps/?cat=49&tag=seguridad-8>



DOI:10.7399/fh.11377

Revisores de originales publicados en 2019

El Comité de Redacción de Farmacia Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2019 han colaborado de manera desinteresada en la revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan:

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

Revisores de originales publicados en 2019

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



DOI:10.7399/fh.11378

INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2019

N.º trabajos recibidos:	117
N.º trabajos aceptados:	47
N.º medio de revisores por artículo:	2,36

Tiempos en días	
Tiempo medio del intervalo de primera decisión:	63,37
Tiempo medio de revisión externa por pares:	10,97
Tiempo medio del intervalo de segunda decisión:	42,34
Tiempo medio de corrección por los autores:	34,24
Tiempo medio para tomar la decisión final:	11,12
Tiempo medio de recepción a aceptación:	105,70
Tiempo medio de recepción a publicación:	188,75