

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editoriales

- 37** **Dónde estamos, hacia dónde vamos**
Teresa Bermejo-Vicedo, María Queral-Gorgas
- 39** **La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ante la especialidad única**
Olga Delgado-Sánchez, Jordi Nicolás-Picó

Originales

- 41** **Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario**
Eva Fernández-Cañabate, Virginia Martínez-Santana
- 46** **Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos**
Ana Belén Guisado-Gil, Marina Muñoz-Burgos, Ana Ortega-Eslava, Francisco Javier García-Hernández, Bernardo Santos-Ramos
- 51** **Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria**
María Ángeles Bernabeu-Martínez, Pedro García-Salom, Amparo Burgos-San José, Andrés Navarro-Ruiz, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe
- 62** **Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal**
María Calvo-Arbeloa, Ana María Insausti-Serrano, Amaya Arrondo-Velasco, María Teresa Sarobe-Carricas

Revisión

- 68** **Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad**
Cristian Eduardo Navarro, Eliana Ordóñez-Callamand, Juan Pablo Alzate

Caso clínico

- 77** **Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezomib**
María Mar Herráez-Albendea, Almudena Amorós-Paredes, Marta Arteta-Jiménez



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@ism.org

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMACIÓN PARA EL ENVÍO DE MANUSCRITOS NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA ACTUALIZACIÓN ENERO 2020

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. Acepta manuscritos redactados en español o en inglés. Los editoriales, originales, originales breves, casos clínicos, artículos especiales y documentos de consenso serán traducidos y publicados 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 para que el equipo investigador subsane 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», es decir, por personas expertas designadas por los miembros del comité editorial, quien remitirá a quienes han enviado el manuscrito el informe anónimo de revisión. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los responsables de la autoría 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 las personas que detentan la autoría.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de la revista *Farmacia Hospitalaria* y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los autores y autoras, en el supuesto de publicación, ceden de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos, <http://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 o autoras interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con la dirección 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 la comunidad científica 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 metaanálisis, 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 a las personas firmantes del mismo para que ejerzan su derecho a réplica, si lo consideran 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 educativos.

Generalmente serán por encargo del comité editorial. En caso de que se quisiera realizar una colaboración de forma espontánea en esta sección, se 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 promovidos y avalados por la SEFH o, al menos, por dos sociedades científicas, o bien promocionados por autoridades sanitarias. Se requiere 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 nombres de las personas que figuran en la autoría, las filiaciones y el resumen estructurado.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen (palabras máxima)	Texto (palabras máxima)	Tablas y figuras (máximo)	Referencias (máximo)	Autoría (personas 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	6
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	6
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	6
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	-

Normas de presentación

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

Para la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se deberán seguir las directrices promulgadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; texto disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://dare.uvu.nl/bistream/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, disponibles 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 guías que se enumeran a continuación:

- 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: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
- PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y metaanálisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>
- AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*) para la evaluación de las guías de práctica clínica, disponible en: <http://www.agreertrust.org>
- SAGER (Normas para garantizar la perspectiva de género), disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv33n2/0213-9111-gs-33-02-203.pdf>

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/ih/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 o autoras 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 clave 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.
- Autoría y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores o autoras con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamento al que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Se recomienda definir un «apellido bibliográfico» mediante el uso de un solo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

Autor o autora 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 a la dirección de *Farmacia Hospitalaria*, con la firma y DNI de todas las personas que figuren como autoras, en la que se 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 su publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto a las personas que figuren como autoras como a la editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para el envío de manuscritos 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 la dirección de *Farmacia Hospitalaria*.

Declaración de autoría: En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada una de las personas que figuran en la autoría, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas

establecen que la autoría debe 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 o autora 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 multicéntricos de consenso, se podrá considerar la autoría colectiva. En estos casos, todos los miembros del grupo que figuren en la autoría deben satisfacer totalmente los criterios anteriormente citados. Los miembros del grupo que no satisfagan estos criterios deben ser mencionados, con su autorización, en la sección de agradecimientos o en apéndice (véase agradecimientos).

La dirección de *Farmacia Hospitalaria* solicitará que se describa la participación de cada cual en la autoría y esta información podrá ser publicada.

En la primera página del título y en el apartado «Cesión de derechos» constarán todas las personas con autoría. En el momento del envío del trabajo se deberá cumplimentar y firmar el documento proforma, la declaración de que se ha leído y aprobado el manuscrito y de 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. Al enviar el manuscrito, se debe indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. La dirección 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 se deberá 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 o autoras 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 la autoría o la procedencia del trabajo.

Resumen: En consonancia con 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 disponible en todos los artículos, los autores o autoras 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 las personas 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 relevantes y no sobreinterpretar 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 llevarlas, pero si las tienen deberán 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 (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 a quien lea 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 periodo 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 y las 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.

Si el estudio involucra a seres humanos, tiene que mencionarse que ha sido autorizado por un Comité Ético de Investigación Clínica. Esta autorización es condición imprescindible para la aceptación del manuscrito al proceso editorial.

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 indicado-

res 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 quienes hayan redactado el trabajo.
- 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, éstas 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 página.
- 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 publicarán siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de personas, estarán realizadas de forma que éstas 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. La mayoría de la bibliografía debería tener una antigüedad menor a 10 años, y al menos un 30% menor a 5 años. En cualquier caso 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:
Autores/as. Título. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.).
 - Rentero L, Inieta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp.* 2014;38(5):398-404. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
 - Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmatí E, Vázquez A, et al; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085
2. Artículo original o revisión en suplemento:
 - Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés MA, Jiménez-Galán R, Calvo-Cidoncha E, Morillo-Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. *Farm Hosp.* 2013;37(Supl 1):S1-7.
3. Artículos pendientes de publicación
 - Olivera-Fernández R, Fernández-Ribeiro F, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Díaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp.* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).
4. Libros y monografías:
Autores/as. 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. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.
5. Capítulo de libro:
Autores/as. Título del capítulo. En: Director/a o Coordinador/a 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. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.
6. Informe científico o técnico:
Autores/as. 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/a. 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:
Autores/as. 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, Inieta 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 05/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
- Rentero L, Inieta 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 05/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
- Monografía en Internet:
Autores/as. 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 06/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf
- Página web:
Autores/as. Título de la página [página web]. Lugar de publicación: Editor/a; 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/a. 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 de los autores o autoras

Responsabilidades éticas

Las personas firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/> y en *Farmacia Hospitalaria*). Deberán cumplimentar el apartado «Responsabilidades éticas» incluido en el documento proforma que los autores o autoras deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. Además, cumplimentarán el 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).

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 y confirmar que se adhieren a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>).

La persona que ostenta la autoría es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los y las pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes 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 o autoras son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto a quien detente la autoría 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 se tratarán en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo se autoriza expresamente que los datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* y 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.

II INFORMATION FOR AUTHORS AND GUIDELINES FOR PUBLICATION IN FARMACIA HOSPITALARIA UPDATE JANUARY 2020

Editorial policy

The Farmacia Hospitalaria journal is the official publication of the Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Spanish Hospital Pharmacy Society, SEFH). It publishes articles in Spanish and English related to pharmacologic therapy and the professional development of the speciality that it represents. Original articles, short articles and reviews received in Spanish will be translated into English and published in both languages.

Articles must be sent to the journal via the online management system.

Manuscripts must follow the most recent recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (available at <http://www.icmje.org>), and be adapted to follow the guidelines presented herein. Failure to consider these instructions may, in addition to creating delays in the editorial process, cause the work not to be accepted.

Likewise, a paper's failure to adhere to the instructions presented in this document shall cause it to be returned to its authors so they may correct the problems found before continuing with the editorial process.

Submitted articles must be original and unpublished. They must not have been previously published or be in evaluation by any other journal. They must respect ethical principles with regard to the authorship of papers and conflicts of interest.

All manuscripts shall be evaluated by the journal's editorial committee and shall be submitted to a standardised process of anonymous peer review by expert reviewers chosen by the editors. The editorial committee shall provide the reviewers' anonymous report to the authors. If it is considered that the manuscript needs to be re-evaluated, the authors must respond according to the recommendations given to them. Then, if applicable, a second evaluation of the paper shall be completed before the final decision on acceptance or rejection of the manuscript is issued. If the paper is deemed publishable, its acceptance shall be confirmed. In all cases, the editorial committee reserves the right to reject the originals it does not deem appropriate and to propose the changes it considers fitting. The judgements and opinions issued in the articles, as well as possible errors or falsehoods, are the exclusive responsibility of the authors.

All accepted articles remain the property of Farmacia Hospitalaria and, therefore, of the SEFH, and may not be reproduced in whole or in part without permission. In the event of publication, the authors exclusively transfer their rights to editing, reproduction, distribution, translation, and public communication (by any sound, audiovisual, or electronic medium or format) of their work. To do so, a letter transferring these rights shall be attached to the paper when sending it through the online manuscript management system, <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ih/index>. The editorial committee of Farmacia Hospitalaria may include the article in the national and international indexes and databases that it deems fitting.

Article types and length

Editorial. This may be either a scientific or an opinion piece. It includes comments on published original articles in the same issue of the journal, on current issues in hospital pharmacy or therapy in general, or on issues that have recently been the subject of controversy or significant change. It shall be written by the editorial committee, or upon request by interested authors with evaluation by the editorial committee (it is recommended to consult the journal Editor first).

Original. A paper on a quantitative or qualitative research related to any aspect of research in the field of pharmacotherapy or the professional development of hospital pharmacy. This type of article must include a text before the introduction explaining what the study contributes to the scientific literature, with the purpose of offering readers a general vision of the most important content (see submission procedure, second document, contribution to the scientific literature).

Short original. A paper with the same characteristics as the original, which, because of its special conditions and precision, may be published in a more abbreviated manner.

Review. A review paper, preferably using a systematic methodology, with or without meta-analysis, on important current events in pharmacotherapy or the professional development of hospital pharmacy.

Clinical cases. Papers that describe new adverse events for medications, new interactions, paradoxical effects, atypical pharmacokinetic behaviour, evaluation of treatment effectiveness, or any other important findings based on one case. The structure shall include an introduction, case description and discussion.

Letters to the editor. This section shall collect:

- Comments on a publication that appeared previously in the journal. Preference shall be given to letters that refer to articles appearing in the prior issue, and these articles shall be published more rapidly. If the letter makes reference to an article that was recently published in the journal, it shall be sent to the author of the article so that he/she may exercise their right to reply if they consider it appropriate.
- Comments on the journal's editorial policy, the development of the speciality, questions about the health system, the research and development of new drugs, or current events in science, as long as they are clearly of interest to hospital pharmacy.

Special articles

This section will include articles presenting original opinions on relevant and practical topics, such as models of pharmacy practice, health policy, or educational aspects.

Typically these articles will be requested by the Editorial Board. If any author wishes to collaborate spontaneously in this section, there must be a previous consultation with the Journal Editors about its adequacy and editorial characteristics; this will be subsequently submitted to an editorial review process.

Consensus documents and clinical guidelines

Evidence-based consensus documents and clinical practice guidelines must be promoted and supported by the SEFH, or at least by two scientific societies, or promoted by healthcare authorities. The authors are required to attach a letter with arguments supporting their relevance for the scientific community. Supporting tools such as AGREE must have been used for preparing these consensus documents and clinical guidelines. These documents will be submitted to review by the Editorial Board.

The articles in this section will be published in the website without any restrictions.

Characteristics of the different types of articles

Article type	Abstract	Maximum text	Maximum tables and figures	Maximum references	Maximum number of authors
Editorials	-	1,500 words	-	15	2
Original	Structured 350 words	3,000 words	4	30	6
Short originals	Structured 200 words	1,500 words	2	15	6
Review	Structured 350 words	5,500 words	6	100	6
Clinical cases	-	1,000 words	2	10	6
Letters to the editor	-	600 words	1	5	4
Special	350 words	5,000 words	4-5	60	6
Consensus documents	350 words	-	-	-	-

Presentation guidelines

Formal aspects of the article

Farmacia Hospitalaria publishes articles in Spanish and in English. When the article is in English, before it is sent to the journal it should be reviewed by a native English speaker and, in all cases, abstracts in both Spanish and English must be included.

The text must be in Word format with 12-point font in the body, 1.5 line spacing in all sections, 2 cm margins and with the pages numbered in the lower right-hand corner. Abbreviations should not be used in the title and the abstract. The first time an abbreviation appears in the text, it must be preceded by the complete term to which it refers. Units of measurement shall be expressed in the International System of Units. In Spanish articles, decimals shall be separated from the units with a comma, and thousands shall be indicated with a full stop. Articles in English shall use English punctuation (decimals marked with a full stop and thousands with a comma).

Recommendations for publication

Farmacia Hospitalaria complies with the most recent version of the "Uniform Requirements for Manuscripts Sent to Biomedical Journals" prepared by the International Committee of Medical Journal Editors. The official text is available at: <http://www.icmje.org/>

To publish suspected adverse drug reactions, follow the guidelines promoted by the Spanish Pharmacovigilance System for Medicines for Human Use; text available at:

<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>

When writing articles on pharmacoconomics, follow the Consensus on Health Economic Criteria; text available at: <http://dare.uvu.vu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

For writing manuscripts on clinical trials, indicate that the paper follows all the standards issued by the Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices, available at: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; and appears in the Spanish Clinical Studies Registry (the identification code must be included in the published article).

Publication guides for specific study designs

Farmacia Hospitalaria recommends use of the following guides:

- STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) Statement for publication of observational studies (transverse, case-control, and cohort), available at: <http://www.strobe-statement.org/>
- CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) for clinical trials, available at: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) for non-randomized intervention studies, available at: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) for articles on diagnostic tests, available at: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
- PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) for systematic reviews and meta-analyses, available at: <http://www.prisma-statement.org/>

For more information on reports related to medical research, please see the website for the EQUATOR Network, a resource centre for correct presentation of reports on medical research studies: <http://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

Submission procedure

Articles should be submitted electronically via the website <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/index>, which can also be accessed through the SEFH Farm Hosp. Journal website.

Submissions shall be entered in the system in several files:

- **First document**, including the title page, cover letter, declaration of authorship, financing, acknowledgements and conflicts of interest.
- **Second document** with the body of the text (abstract and keywords in Spanish and English, introduction, methods, results, discussion, references, tables and figure captions).
- **Figures**.

More detailed instructions may be found on the online submission system.

Review process: Whenever changes to articles are suggested, when submitting the new version of the article, the authors must include a detailed explanation of the changes made, both those suggested in the reports from the experts who were consulted and those suggested by the journal's editorial committee.

First document

Title page: This page will include the following information:

- The title of the paper in Spanish and English, has to provide a concise description of the complete article and should include information that, along with the abstract, will make electronic retrieval of the article precise and specific. It has to include key words coinciding with the Medical Subject Headings (MeSH)

selected. Titles should be in a single phrase (in general, no more than 15 words). Acronyms, codes, and symbols that are not commonly used should be avoided.

- Authors and their affiliations. Names (not abbreviated) of the authors with one or two last names in order of authorship. Then on the line below, the service or department to which they belong with the appropriate institution, city and country. No author's educational level or professional category shall be indicated. It is important to keep in mind the requirements for group authorship. Authors must determine their "bibliographic last name" by using one last name or two last names joined by a hyphen in order to avoid confusion in bibliographic databases.
- Author responsible for the manuscript and address.
- Corresponding author: first name and last name(s), postal address, email address, and telephone number. The postal and email addresses shall appear on the first page of the article if it is published.
- Total word count of the abstracts (Spanish and English) and of the manuscript (excluding the title, abstract, key words, tables, figures and references).

Cover letter: Directed to the Editor of Farmacia Hospitalaria, with the signatures and DNI [Documento Nacional de Identidad, ID card number] of all authors, requesting evaluation of the paper for publication in Farmacia Hospitalaria.

The cover letter must indicate:

- The article type, without prejudice to the final decision of the journal's editorial committee regarding its classification.
- A brief explanation of the article's contribution to prior knowledge, its originality and relevance.
- The explicit statement that the work has not been previously published, nor is it in the review process with any other journal.
- That proper authorisation has been obtained for reproduction of previously published material (if that is the case) and that said authorisations shall be submitted to the publisher when the paper is accepted for publication. Authorisation shall be requested from both the author and the publisher that published the material.
- That the instructions and ethical responsibilities for authors have been taken into account, including that all signing authors meet the authorship requirements and that they have all declared no conflicts of interest.
- Indication and justification, if applicable, of the need to fast-track publication because of the special timeliness of the research project or the rapidity with which the data will become obsolete.

Furthermore, if a paper could be considered a duplicate publication, that should be explained in this section, as well as any other circumstances that may be of interest to the Editor of Farmacia Hospitalaria.

Declaration of authorship: This section shall include a paragraph clearly specifying the contribution of each one of the authors, both in the project and in the preparation of the article. The Uniform Requirements for Manuscripts Sent to Scientific Journals establish that authorship should be based on a substantial contribution to all of the following:

- The study concept and design, or the data collection, or the data analysis and interpretation.
- Writing the article or critical review with significant intellectual contributions.
- Approval of the final version for publication.

All these conditions must be met since participating only in finding sources, collecting data, or statistical analysis, for example, does not justify authorship, nor does general supervision of the study. The lead author must ensure that all included persons truly meet the authorship criteria, and that no one else who meets the criteria is excluded, in order to avoid scientific fraud.

Collective authorship may be considered for multi-centre consensus documents. In these cases, all members of the group listed as authors have to fully meet the authority criteria previously cited. Group members who do not meet these criteria must be specific, with their authorization, in the acknowledgments section or in the annex (see acknowledgments).

The authors shall be listed both on the title page and in the "Transfer of Rights" section included in the proforma document that the authors must complete and sign with the submission of the paper, the declaration that they have read and approved the manuscript and that they meet the authorship requirements:

http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

Funding: Acknowledgement of economic and material assistance that the study may have had, and list the organisation, the agency, the institution or company, and the project, agreement or contract. If there is no external funding, please state "No funding."

Acknowledgements: Should be expressed to those persons or entities that have clearly contributed to make the work possible (contributions that do not justify inclusion as an author). All those mentioned in the acknowledgements section must know about and approve their inclusion in the section.

Conflicts of interest: All articles sent to Farmacia Hospitalaria should contain a declaration of the possible conflicts of interest of each person signing. Conflicts of interest may be occupational, research-related, economic or moral. When sending the manuscript, the authors must briefly indicate in writing if any of these conflicts exists. The Editor may require that the authors expand the conflict of interest statement or add as much detail as they consider pertinent. Likewise, if there is no conflict of interest, they should explicitly state "No conflict of interest." The inclusion of this information is an indispensable requirement in all the previously described article types in order to be considered by the editorial committee. It shall be completed in the "Funding and conflicts of interest" section included in the proforma document that the authors must fill in and sign when submitting their work. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

- Please indicate if the work has been presented previously at a congress or scientific meeting. Optionally, indicate if it has received a prize or mention.

Second document (body of the article)

In order to facilitate anonymous evaluation of all papers, we recommend that authors do not include, on this page or in the text, information that identifies the authors or the origin of the project.

Abstract: all papers must contain an abstract in Spanish and in English.

The abstract should be able to replace the text if it were not available and be developed in concrete terms, mentioning the essential points of the article.

Because abstracts are the only substantive part of the article indexed in many electronic databases and the only part that many readers read, authors must ensure that they accurately reflect the content of the article. The information in the summary and the text must be consistent.

The use of abbreviations should be avoided, except those widely known. It is recommended to use short phrases. Subordinate phrases should be avoided. The article should be written in the past tense, the conclusions in the present.

The summary should provide the context or background for the study and should indicate the purpose of the study, the basic procedures (selection of participants, study design, measurements, analytical methods), the main findings (depending on the size of the specific effect), its statistical and clinical importance, if possible and the main conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations, taking into account important limitations and not over interpreting the findings.

Keywords: Five to eight key words, both in Spanish and English, should be included under the abstract. They should identify the content of the paper for inclusion in indexes and databases.

- Key words should match the terms in the *U.S. National Library of Medicine*, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Contributions to scientific literature: Original articles shall include a brief text explaining what the study contributes, in order to offer the reader a general vision of the most relevant content. This text should not be copied literally from the content of the abstract. It shall not contain abbreviations.

Inclusion of the following information is recommended:

Describe in a paragraph of no more than 100 characters what the completed study contributes to currently existing knowledge.

Add a second paragraph (also no more than 100 characters) setting out the implications of the results for practice, research, healthcare policy or hospital pharmacy in general.

Introduction: The introduction should be as brief and specific as possible, and should be written with the intention of giving the reader an idea of the current status of the subject under study, while attempting to justify the need for the project that is being presented. It should focus on the problem using current data. Only indispensable references should be cited, using criteria of timeliness and relevance with regard to the purposes of the study. Do not include data or conclusions from the study being published.

The last paragraph of the introduction should describe the objective (or objectives) of the work or the justification for it.

Methods: This section shall include the environment in which the research project was performed, the period or duration, the characteristics of the series under study, the selection criteria and techniques that were used, with an accurate description of how the study was carried out, the design type used, inclusion and exclusion criteria, treatment guidelines, interventions carried out, statistical analysis, etc., and shall provide sufficient detail in order to enable the experience to be repeated, based on the information provided. The medications or chemical substances used, the dose(s), and the route(s) of administration should be identified.

- It is recommended that the authors include a figure or diagram with the different phases of the study that explains the inclusion and exclusion criteria, how participants are screened, interventions and measurements (if any have been done) and the patients who completed the study.

In the case of reviews, it is strongly suggested that the paper describes the bibliographic search that was performed, the inclusion and exclusion criteria for the papers, the method of evaluating the quality of the evidence that was found, and the techniques that were considered for evaluating the result.

This section should mention that the study was authorised by a Clinical Research Ethics Committee if applicable. Furthermore, this section should briefly specify the ethical standards followed by the researchers, apart from the information that is provided in the "Ethical responsibilities" section included in the proforma document that the authors should fill in and sign when sending their papers. http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

Results: The results section describes the findings obtained with the materials and methods reported, detailing both the positive and the negative findings. They shall be presented in a descriptive, concise, clear fashion, without interpretation. The data may be mentioned in the text or in the form of tables or figures. Data from the tables or figures must not be repeated in the text. Suitable indicators should be included for measuring error or uncertainty (confidence intervals and/or p-values). Authors are advised to include flow charts for the results of the CONSORT, PRISMA, or STARD guidelines, according to the study type. Only important observations in line with the study objective shall be highlighted or summarised.

Discussion: This section must interpret the results, highlighting new and important aspects of the study and the conclusions to be drawn from them. The following aspects should be developed:

- The most relevant findings.
- Comparison with similar publications and differences from the other publications.
- The meaning and practical application of the results.
- The authors' own opinion on the subject.
- Limitations or problems with methodology that may exist and the reasons why the results may be valid.
- Recommendations and guidelines for future research projects.
- This section ends with one or more conclusions, which should be drawn exclusively from the study.

In the brief original articles and clinical cases, the discussion must be short and limited to notable features of the work and not to a review of the literature.

The discussion should not become a review of the subject and a repetition of concepts that may have appeared in the introductions. The results of the work should also not be repeated. Gratuitous statements and statements that are not supported by data should be avoided.

Tables: These shall be presented on separate pages that include:

- Numbering the table with Arabic numerals, which will be cited in the text in sequential order.
- Title of the table in the upper part of the page and abbreviations or acronyms in the lower part.
- A single table per page.
- Each column must have a heading. The content should be self-explanatory, and the data included must not be repeated either in the text or in other tables or figures. The journal will accept tables that occupy up to one page of Farmacia Hospitalaria.

Very large tables will be divided into parts, and each part will be marked as a continuation.

- When a statistical study has been completed, the technique used and the significance level shall be indicated at the foot of the table if it was not included in the text of the table.

Figures: The figures shall include all types of non-tabular material (morphology, algorithms, histograms, graphs, etc.) and shall be cited in the text in sequential order. They shall be submitted in high quality with sufficient resolution, and with an arrow marking the top if they do not contain text. It is preferable to present them in two dimensions, with the background in white and with different grey tones or patterns to distinguish among groups, since they will always be published in black and white. Patient photographs shall be altered so that the patients are not identifiable.

Legends or captions shall be written on a separate sheet in the article file, after the tables, with the number that matches them in Arabic numerals, independent of the tables.

References: References shall be presented in the order in which they appear in the text, tables, or figures, with matching sequential numbering in Arabic numerals. In cases in which the citation is placed next to a punctuation mark, the citation shall precede the punctuation. In the text, numbers should be in superscript format. The references should be issued as standard text, never as footnotes or endnotes. Specific codes from bibliographic management programs will not be accepted. Although accent marks do not appear in databases, the citations of journals in Spanish will include them.

Papers should be cited only if they are related to a portion of the manuscript. Authors should seek to use recent references, as well as those that are considered relevant to the subject under consideration. Personal communications and non-publishable data shall not be cited unless they are referred to in the text. Original articles that are accepted, but not yet published, may be included in the bibliographic references with the name of the journal followed by "accepted for publication" and the date accepted. For articles that were previously published in electronic format, the publication date should be indicated.

The format and style of the citations must rigorously follow the "Uniform Requirements for Manuscripts Sent to Biomedical Journals", available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html Include the DOI if it is available.

Abbreviations from these journals shall match the *US National Library of Medicine*, web page: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> When a journal is not included in this database the full name shall be given, with no abbreviations.

Below, authors may check some examples according to the type of document that may be cited.

Examples according to the type of document that will be cited:

1. Original article or review:

Author(s). Title. International journal abbreviation. Year; volume (number): start page-end page (without repeating tens, hundreds, 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-Peñín I, Mari-Bonmatí E, Vázquez A, et al; Clinical Nutrition Group of the 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. Original article or review in a supplement:

- 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. Articles awaiting publication:

- Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Diaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp*. [Awaiting publication, accepted October 2014].

4. Books and monographs:

- Author(s). Title. Edition. Place published: publisher, year.
- Waugh E. *Return to Brideshead*. 5th ed. Barcelona: Tusquest editors; 2005.
- Girona Brumós L, coordinator. *Introducción a las interacciones farmacológicas*. 1st ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Book chapter:

Author(s). Chapter title. In: Book editors or coordinators. Book title. Edition. Place published: publisher, year.

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

6. Scientific or technical report:

Author(s). Report title. Place published: organisation, publishing agency or sponsor; year.

- 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. Doctoral thesis:

Author. Title. Edition. Place published: publisher, year.

- 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. Legal documents:

Title of the legal document. Publication name, number, (publication date).

- Royal Decree 175/2001 of 23 February, approving standards of proper preparation and quality control of pharmaceutical compounds and medicinal preparations. *Official State Gazette [BOE]* no. 65, (16 March 2001).

9. Electronic material:

- Original article or review in a digital journal:

Author(s). Title. International journal abbreviation [Internet journal]. Year [date consulted]; volume (number): start page-end page (without repeating tens, hundreds, etc.)*. Available at: URL (do not include the final full stop to avoid errors when copying the URL)

*If not paginated, indicate the approximate number of screens:

- 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 [Internet journal]*. 2014 [cited 5/11/2014];38(5):398-404. Available at: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
- 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 [Internet journal]*. 2014 [cited 5/11/2014];38(5):[approx. 10 screens]. Available at: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf

- Internet monograph:

Author(s). Title [Internet monograph]. Edition. Place published: publisher; year [date consulted]. Available at: URL (do not include the final full stop to avoid errors when copying the URL)

- Delgado O, Genua MI, Ibarra O, Morillo R, coordinators. *Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet Monograph]*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [cited 6/11/2014]. Available at: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf

- Web page:

Author(s). Page title [Web page]. Place published: Editor; Date created [Date updated; Date consulted]. Available at: URL (do not include the final full stop to avoid errors when copying the URL)

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

- Internet database:

Institution/author. Title [Internet database]. Place published: Editor; Date created [Date updated; Date consulted]. Available at: URL (do not include the final full stop to avoid errors when copying the URL)

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

Author obligations

Ethical responsibilities

All signing authors of an article accept their responsibility as defined by the International Committee of Medical Journal Editors (available at <http://www.icmje.org/> and in Farmacia Hospitalaria) and will fill in and send the responsibility page, agreement to publish and transfer of rights (available in: Guarantees and transfer of intellectual property rights) http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

Submitted studies, if they were performed with people or animals, must have been previously evaluated and authorised by Clinical Research Ethics Committees (CREC) and must confirm that they comply with the basic principles of the World Medical Association's Helsinki Declaration (text available at: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>)

The author is responsible for ensuring the patients' right to privacy and protecting their identity, both in writing the article and in the images used. Authors should report that patients' data or images were obtained after the patients signed an informed consent

form whenever this is necessary, and that the study has been approved by the CREC. All these conditions must appear clearly and in detail in the Methods section.

When presenting projects that analyse suspected adverse reactions, authors should indicate that these reactions have been reported to the Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (Spanish Pharmacovigilance System for medications for Human use, SEFVH). To provide these notifications, authors may use the portal. <http://www.notificaRAM.es>

Obtaining permission

The authors are responsible for obtaining the pertinent permissions to partially reproduce material (text, table or figures) from other publications. These permissions shall be requested from both the author and the publisher that published the material. It may also be necessary to request permission for publication from the institution that has financed the research project.

Data protection

Personal data that is requested will be handled in an automated archive owned by the Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) in order to manage publication of the article written by you in the Farm Hosp journal. Unless you indicate otherwise, on sending the article you expressly authorise that your data including first name, last names, business address and email address shall be published in the Farm Hosp journal in the annual summaries published by SEFH on its web page [http:// www.sefh.es](http://www.sefh.es) so that the authorship of the article may be known and readers may communicate with you.



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 44. Número 2.
Marzo-Abril 2020

Editoriales

- 37 **Dónde estamos, hacia dónde vamos**
Teresa Bermejo-Vicedo, María Queral-Gorgas
- 39 **La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ante la especialidad única**
Olga Delgado-Sánchez, Jordi Nicolás-Picó

Originales

- 41 **Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario**
Eva Fernández-Cañabate, Virginia Martínez-Santana
- 46 **Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos**
Ana Belén Guisado-Gil, Marina Muñoz-Burgos, Ana Ortega-Eslava, Francisco Javier García-Hernández, Bernardo Santos-Ramos
- 51 **Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria**
María Ángeles Bernabeu-Martínez, Pedro García-Salom, Amparo Burgos-San José, Andrés Navarro-Ruiz, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe
- 62 **Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal**
María Calvo-Arbeloa, Ana María Insausti-Serrano, Amaya Arrondo-Velasco, María Teresa Sarobe-Carricas

Revisión

- 68 **Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad**
Cristian Eduardo Navarro, Eliana Ordóñez-Callamand, Juan Pablo Alzate

Caso clínico

- 77 **Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezumib**
María Mar Herráez-Albendea, Almudena Amorós-Paredes, Marta Arteta-Jiménez



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 44. Number 2.
March-April 2020

Editorials

- 37 Where we are, where we are going
Teresa Bermejo-Vicedo, María Queral-Gorgas
- 39 The Stand of the SEFH Toward a Single Speciality
Olga Delgado-Sánchez, Jordi Nicolás-Picó

Originals

- 41 Implementation of an anti-flu vaccination campaign in a hospital pharmacy service
Eva Fernández-Cañabate, Virginia Martínez-Santana
- 46 Cost-minimization analysis of individually tailored or fixed-scheduled rituximab maintenance therapy for antineutrophil-cytoplasm antibody associated vasculitides
Ana Belén Guisado-Gil, Marina Muñoz-Burgos, Ana Ortega-Eslava, Francisco Javier García-Hernández, Bernardo Santos-Ramos
- 51 Consensus to identify the dangerous drugs risks in hospital pharmacy services
María Angeles Bernabeu-Martínez, Pedro García-Salom, Amparo Burgos-San José, Andrés Navarro-Ruiz, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe
- 62 Adherence to treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease
María Calvo-Arbeloa, Ana María Insausti-Serrano, Amaya Arrondo-Velasco, María Teresa Sarobe-Carricas

Review

- 68 Disease modifying therapies in multiple sclerosis: cost-effectiveness systematic review
Cristian Eduardo Navarro, Eliana Ordóñez-Callamand, Juan Pablo Alzate

Clinical case

- 77 Guillain-Barré syndrome of a patient under bortezomib treatment
María Mar Herráez-Albendea, Almudena Amorós-Paredes, Marta Arteta-Jiménez



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Dónde estamos, hacia dónde vamos

Where we are, where we are going

Teresa Bermejo-Vicedo¹, María Queralt-Gorgas²¹Directora de Farmacia Hospitalaria. ²Subdirectora de Farmacia Hospitalaria.**Autor para correspondencia**Teresa Bermejo Vicedo
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria
Calle Serrano, 40, 2.º Dcha.
28001 Madrid, España.Correo electrónico:
teresa.bermejo@salud.madrid.orgRecibido el 31 de enero de 2020;
aceptado el 7 de febrero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11413

Cómo citar este trabajo

Bermejo-Vicedo T, Queralt-Gorgas M. Dónde estamos, hacia dónde vamos. Farm Hosp. 2020;44(2):37-8.

En el año 2019 el Comité Editorial ha seguido avanzando en el plan estratégico de nuestra revista *Farmacia Hospitalaria* para mejorar las líneas estratégicas que componen el mismo. Estas son la excelencia científica, mejorar la visibilidad y la gestión editorial.

Así, hemos actualizado las normas de publicación aumentando el número de palabras de los *abstracts* para que los autores puedan dar información más específica de su investigación. Dichos *abstracts* y todos los artículos se publican en español e inglés, con lo cual pretendemos facilitar su lectura a nuestra audiencia. Asimismo, hemos establecido las normas para definir adecuadamente los títulos, que deben incluir palabras clave coincidentes con términos MeSH, lo que permite, junto con el *abstract*, realizar una búsqueda del artículo de forma precisa y específica. También, como otras revistas de calidad, hemos incorporado un apartado específico relativo a cómo citar un artículo, a fin de que su citación sea correcta en cualquier base de datos.

Aumentar nuestra visibilidad en bases de datos de reconocido prestigio es un punto clave. En mayo de 2019 *Farmacia Hospitalaria* fue incluida en el Emerging Source Citation Index (ESCI), que forma parte del Core Collection of Web of Science (WOS). Este hecho ha constituido uno de los grandes hitos alcanzados en este periodo, reflejo de la importancia, singularidad y calidad de las investigaciones que publicamos. Asimismo, a finales de año *Farmacia Hospitalaria* fue incluida en Redalyc (Red de Revistas Científicas de Latinoamérica, Caribe, España y Portugal).

En el periodo de enero a diciembre de 2019 hemos publicado fundamentalmente originales y originales breves, que suponen un 57,45% del total. Las editoriales y revisiones fueron respectivamente el 19,15% y el 4,26%.

Pretendemos compartir y publicar conocimientos con diferentes especialidades médicas, por ello hemos publicado siete editoriales y un artículo especial de ámbitos de la medicina.

Un 52,42% de los manuscritos recibidos, tras el proceso de *peer-review*, fueron rechazados por los revisores y el editor, porcentaje semejante al de otras revistas de ciencias de la salud en *open access*, según el estudio realizado por Bo-Christer Björk¹.

El tiempo promedio desde que recibimos el manuscrito hasta que finalmente es publicado (en español e inglés) fue de 26,96 semanas.

La plataforma editorial contiene un desplegable donde el autor puede seleccionar el tema relativo a su manuscrito, de entre los que constituyen la

clasificación definida por el Comité Editorial. Esto permite al editor seleccionar al revisor más experto en el área correspondiente, y por tanto permitirá una mayor calidad de la revisión.

En nuestra base de datos contamos actualmente con 153 revisores, un 15% de otras especialidades distintas a farmacia hospitalaria. Por áreas de conocimiento, las de mayor número de revisores son adherencia al tratamiento, conciliación, deprescripción, prescripción inapropiada y monitorización (31), seguridad (24), oncología clínica (21), enfermedades infecciosas (21), evaluación de medicamentos (19), geriatría (16) y gestión del riesgo y errores de medicación (13). Los revisores son protagonistas clave para mejorar la calidad de los artículos publicados en *Farmacia Hospitalaria*. Para reconocer su trabajo, en junio de 2019 la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) firmó un contrato con Publons² que les permite crear su curriculum investigador, calcular sus métricas por citaciones, revisiones y su trabajo editorial. Asimismo, pueden conocer su impacto como autor, revisor o editor. Además, en diciembre de 2019 hemos realizado la cuarta edición del curso específico para ellos.

Queremos agradecer explícitamente una vez más la ayuda inestimable que nos prestan todos nuestros revisores. De su trabajo silencioso y desinteresado depende en gran medida la calidad de nuestra revista.

En el momento actual, la difusión de la información mediante las redes sociales es un hecho incuestionable. Por ello, en 2019 hemos realizado un esfuerzo especial para incrementar nuestra visibilidad en ellas, consiguiendo un resultado muy favorable. Nuestra cuenta de Twitter (@farm_hosp) indica que en el periodo de enero a diciembre de 2019 hemos publicado más de 500 *tweets*, lo que supone un incremento del 85% respecto al mismo periodo del año anterior. Del mismo modo, las impresiones, *likes*



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.

y *retweets* se han incrementado todas ellas alrededor del 72%. Un 95% de nuestros seguidores son de habla hispana, un 37% inglesa y 3% portuguesa.

El análisis por procedencia indica que son de España un 77%, de Argentina el 4%, de Méjico el 3%, de Chile el 2%, y 1% en cada uno de los siguientes países: Perú, Ecuador, Colombia y Estados Unidos.

También hemos empezado a difundir artículos publicados en LinkedIn (<https://www.linkedin.com/company/Sociedad-espanola-de-farmacia-hospitalaria-sefh/>) y en Facebook (<https://www.facebook.com/SefhFarmaciaHospitalaria/>), con una media mensual de 20 publicaciones en cada una.

Por otra parte, en noviembre de 2019 hemos empezado a difundir artículos publicados mediante Visual abstract, que permite de forma muy gráfica visualizar los artículos más relevantes publicados cada mes. Al cierre de año habíamos difundido seis de ellos.

En el periodo de enero de 2017 a finales de noviembre de 2019, la web de *Farmacia Hospitalaria* recibió 240.000 visitas, un 40% más que al cierre del año anterior. El 53,5% procedían de servidores de países europeos, un 33,8 % de Latinoamérica y el 12 % de otros países a nivel mundial. Dentro de los países latinoamericanos, los cuatro países con mayor número de usuarios fueron Méjico (9%), Colombia (5,7%), Perú (3,9%) y Argentina (3,3%). Estados Unidos supuso el 7,6 %, seguido de Canadá y Japón, ambos con el 1%.

Aun con estos buenos datos y perspectivas, necesitamos mejorar la visibilidad de nuestra revista, y esta es una tarea en la que todos hemos de implicarnos. Debemos incorporar otras formas de divulgación con estrategias de marketing digital para aumentar nuestra visualización, crecimiento y posicionamiento en redes sociales y plataformas *on line*. Todo ello permitirá aumentar la difusión del contenido de nuestros artículos y la posibilidad de ser citados por otros investigadores, lo que en definitiva aumenta el índice H de cada uno como investigador.

La inquietud investigadora de los farmacéuticos hospitalarios se pone de manifiesto en las numerosas publicaciones que realizan los servicios de farmacia independientemente del nivel asistencial del hospital. Pero los autores desean, y necesitan, que su trabajo tenga el mayor alcance posible, y que sea publicado y reconocido en revistas de elevado factor de impacto, incluidas en el Journal Citation Report (JCR de WOS), lo que facilitará también su citación. *Farmacia Hospitalaria* no está incluida aun en el JCR y por tanto muchas de las investigaciones relevantes que realizan grupos específicos de nuestra sociedad científica se publican en otras revistas. Necesitamos que nuestros autores rompan esta espiral, enviando a *Farmacia Hospitalaria* manuscritos de calidad para que sean citados en las mejores revistas. Estamos seguros de que esta simbiosis será mutuamente beneficiosa.

Como ya hemos indicado en otras ocasiones, cuando se nos asignó a la Dirección de la revista y al Comité Editorial la responsabilidad de gestionarla, nuestro horizonte se centró en un objetivo claramente prioritario: conseguir la inclusión en el JCR. Aparte de las tareas editoriales habituales (pero no por ello menos importantes) de cualquier revista, la Dirección y el Comité Editorial han trabajado de firme para conseguir este objetivo, buscando autores de impacto, asegurando y manteniendo la calidad de los manuscritos y contactando con las instancias necesarias. El fin lo merece, y seguiremos trabajando sobre ello.

Pensamos que vamos por el buen camino. Estar en el ESCI es un paso muy importante para alcanzar nuestra meta. Pero tenemos que seguir trabajando en ello. Necesitamos la colaboración desinteresada de todos los socios de la SEFH, muchos de los cuales están comprometidos con la investigación en nuestras áreas de competencia y conocimiento. Desde estas líneas os pedimos una vez más vuestro apoyo y compromiso para conseguir que *Farmacia Hospitalaria* sea puntera en publicar y dar la máxima visibilidad a la innovación e investigación que se realiza en los servicios de farmacia de nuestro país.

Seguro que contamos con todos vosotros.

Bibliografía

1. Björk BC. Acceptance rates of scholarly peer-reviewed journals: a literature survey. El profesional de la información. 2018;28(4):e280407. Disponible en: <https://doi.org/10.3145/epi.2019.jul.07>
2. Publons homepage [página web]. USA; Clarivate analytics company; 04/05/2012 [07/05/2019; 20/01/2020]. Disponible en: <https://publons.com>



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ante la especialidad única

The Stand of the SEFH Toward a Single Speciality

Olga Delgado-Sánchez¹, Jordi Nicolás-Picó²¹Hospital Son Espases, Palma De Mallorca, España. ²Cap de Servei Farmàcia Hospital Universitari Mútua Terrassa, España.

Autor para correspondencia

Olga Delgado Sánchez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79
07120 Palma, Illes Balears, España.Correo electrónico:
olga.delgado@ssib.esRecibido el 4 de febrero de 2020;
aceptado el 11 de febrero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11416

Cómo citar este trabajo

Delgado-Sánchez O, Nicolás-Picó J. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ante la especialidad única. Farm Hosp. 2020;44(2):39-40.

La Farmacia Hospitalaria (FH) es una especialización sanitaria que se ocupa de atender las necesidades farmacoterapéuticas, mediante la selección, adquisición, preparación, control, dispensación, información de medicamentos y actividades orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y coste-efectiva de los medicamentos y productos sanitarios, en beneficio de los pacientes atendidos en el hospital y su ámbito de influencia. Paralelamente a la evolución de la FH se ha desarrollado un ámbito profesional en los centros de salud denominado Farmacia de Atención Primaria (FAP).

Sin embargo, a diferencia de la FAP, la FH es una especialidad oficialmente regulada y reconocida desde 1982¹, año en el que se reconoce por primera vez como especialidad farmacéutica. Por lo tanto, hace 35 años que el Sistema Nacional de Salud forma a sus profesionales mediante el proceso selectivo nacional de residencia para la obtención del título de farmacéutico especialista en FH.

Los conocimientos y competencias del farmacéutico especialista en FH en el ámbito de atención primaria derivan de tres hechos determinantes:

1. En el programa docente de la especialidad de 1999², aún vigente, se define la necesidad de coordinación entre los especialistas en FH y los farmacéuticos de atención primaria *con el fin de contribuir a establecer programas conjuntos de atención farmacéutica que mejoren los resultados de los tratamientos farmacológicos en cada paciente*, y en el Libro del Especialista en FH³ se indica que el especialista en FH debe desarrollar programas de atención farmacéutica en *ambos* ámbitos.
2. La ausencia de una especialidad de FAP ha hecho que numerosos profesionales especialistas en FH hayan desarrollado su actividad laboral en atención primaria, constituyendo actualmente el 50% de los profesionales que trabajan en este ámbito.
3. La política sanitaria ha reflejado la necesidad de ampliar el ámbito físico del hospital, de forma paralela al reconocimiento de la necesidad de desarrollo de la atención primaria en España. Así, se han desarrollado áreas integradas únicas y de gestión sanitaria por territorios, lo que ha hecho que los límites del hospital se hayan diluido, con un concepto de integración de los ámbitos asistenciales y de las responsabilidades de gestión única o compartida. Por ello, actualmente son exigibles a la FH los indicadores de prescripción de receta como parte de su gestión y como queda reflejado en numerosas publicaciones de especialistas de FH en un ámbito extrahospitalario, tanto de pacientes externos como de gestión integral del área sanitaria.

Así, la formación e incorporación de los especialistas en FH en el ámbito de atención primaria ha ido aumentando, como se pone de manifiesto en las diferentes guías y programas docentes para Farmacéuticos Internos Residentes (FIR) actuales, que incluyen periodos de formación específica en atención primaria.

La situación actual del colectivo en España es que existen más de 3.500 farmacéuticos especialistas en FH, de los cuales 3.200 ejercen su actividad profesional en el ámbito de la atención hospitalaria y 300 en atención primaria, y 300 farmacéuticos no especialistas que desempeñan su labor profesional en atención primaria, por lo que los profesionales con especialidad constituyen el 92% del colectivo profesional global que se pretende regular.

La voluntad política, evidenciada en el texto del derogado Real Decreto de Troncalidad⁴ y en el Marco Estratégico para la Atención Primaria y Comunitaria⁵, es regular una especialidad farmacéutica única que englobe a todos los profesionales bajo una misma especialidad, y se argumenta por la necesidad de prestación de una atención farmacéutica integral, integrada y con continuidad asistencial, que es la que demanda la atención sanitaria y la sociedad. Para este proceso se requiere un procedimiento que permita el reconocimiento profesional de los facultativos que ejercen actualmente en ambos ámbitos asistenciales, la consolidación laboral de dichos profesionales y la regulación de un desarrollo común de la futura farmacia especializada, sin que por ello los profesionales especialistas en FH vean restringida o escindida la especialidad de la que son titulares.

La regulación de la especialidad única debe garantizar de forma efectiva el derecho a la salud de los pacientes, así como los derechos adquiridos por los farmacéuticos afectados, de forma que los especialistas que



contasen con una cualificación profesional habilitante para trabajar en los dos ámbitos asistenciales (hospital y atención primaria) la sigan teniendo, y que los profesionales que puedan adquirir la condición de especialistas en ciencias de salud en un ámbito determinado, sin tenerla anteriormente, puedan ejercer en aquel ámbito asistencial en el que hayan adquirido previamente la experiencia que exija la norma de forma excepcional para adquirir la especialidad⁶.

Los motivos por los que los farmacéuticos especialistas en FH deberían acceder de forma directa a la nueva especialidad son consideraciones de carácter de capacitación profesional, jurídicas, laborales y docentes.

Las consideraciones en el orden de la capacitación, se basan en la formación reconocida actualmente, que refleja los conocimientos a adquirir, e incluye textualmente *realizar programas para la atención farmacéutica a poblaciones adscritas a los Centros de Salud del área del hospital, elaborar información farmacoterapéutica a estos pacientes o conocer bases de datos para la gestión de la utilización de medicamentos en el área sanitaria*².

Jurídicamente, es evidente que la nueva regulación de acceso a la especialidad no puede tratar a los profesionales en ciencias de la salud con especialidad como si no estuviesen previamente en posesión de una especialidad. No es jurídicamente aconsejable, por el riesgo de vulneración de derechos individuales, aplicar el procedimiento previsto para la creación de especialidades donde no existen con antelación a una situación en la que la mayoría del colectivo profesional ya era previamente especialista⁶.

Desde el punto de vista laboral, para poder ejercer en el ámbito de la FH se exige estar en posesión del título de especialista, exigencia que no se contempla para trabajar en el ámbito de la atención primaria. La modificación de la actual especialidad en FH exigiría tener en cuenta y respetar las normas con rango de ley que establecen la exigencia de una titulación específica para desempeñar las funciones de farmacéutico especialista.

Una regulación que no supusiera una homologación de títulos representaría un problema a muy largo plazo, pues esta limitación afectará a todos los profesionales actuales, así como a los residentes que se están formando actualmente, por lo que hasta que éstos no cesaran de su actividad profesional existirá la especialidad de FH con esta carencia, lo que supone arrastrar este problema durante un periodo de más de 40 años.

El proyecto de regulación de la especialidad que se ponga en marcha por parte del Ministerio de Sanidad deberá contemplar una salida para estos profesionales, pero sin alterar o menoscabar los derechos y habili-

taciones de carácter laboral adquiridos de los actuales especialistas en FH, los cuales han accedido a sus títulos habiendo superado un programa de formación especializada en régimen de residencia de cuatro años de duración.

Uno de los retos a los que se enfrenta la nueva especialidad es poder ofrecer la visión de los diferentes ámbitos asistenciales, así como formar especialistas con un alto nivel de especialización que respondan a las exigencias de un sistema sanitario que cuenta cada vez más con una farmacoterapia más compleja.

Las consideraciones docentes implican que, según la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias⁷, cuando se crea una nueva especialidad hay que conceder títulos a los especialistas que formarán a los nuevos residentes, ya que no pueden ser formados por no especialistas en la nueva especialidad, y es requisito ineludible para la acreditación de unidades docentes y para los que formen parte de la Comisión Nacional de la Especialidad. En un modelo en el que no se contemple el reconocimiento de los especialistas en FH con el nuevo título que se pretende crear, los nuevos residentes no podrán formarse en ningún lugar, pues ningún centro estaría capacitado para hacerlo legalmente.

Por otra parte, se considera que mantener el periodo actual de formación de cuatro años, incorporando más materias, conllevaría menoscabo docente y la gran capacidad de desarrollo que actualmente tienen la FH, por lo que es previsible que la especialidad única requiera un periodo de cinco años de formación.

Finalmente, se propone modificar la denominación de la especialidad evitando en el título connotaciones de ámbito territorial e incorporando el objeto de la especialidad, para lo que se propone Farmacia Clínica y Terapéutica como marco que permitirá establecer posteriormente áreas de capacitación específica que el desarrollo clínico y asistencial ya está demandando, así como incluir la farmacoterapia y uso de medicamentos en la visión global de la terapéutica del paciente y algoritmos de decisión clínica.

Es la voluntad de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria seguir trabajando con la Administración y las sociedades científicas relacionadas para la consecución de una especialidad única que permita el máximo desarrollo profesional, el crecimiento y reconocimiento de los profesionales que actualmente ejercen la profesión, y la mejor atención farmacéutica a la población.

Bibliografía

1. Real Decreto 2708/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del título de Farmacéutico especialista. Boletín Oficial del Estado, n.º 261 (30 de octubre de 1982). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1982-28299>
2. Consejo Nacional de Especializaciones Farmacéuticas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ministerio de Educación y Cultura. Guía de Formación de Especialistas. Separata: Farmacia Hospitalaria. 1999. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/formacion/docs/Farmacia_Hospitalaria.pdf
3. Consejo Nacional de Especializaciones Farmacéuticas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ministerio de Educación y Cultura. Libro del especialista en Formación en Farmacia Hospitalaria. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/formacion/docs/farmaciaHosp.pdf>
4. Sentencia de 12 de diciembre de 2016 de la Sala Tercera del Tribunal Supremo que anula el Real Decreto 639/2014, de 25 de julio, por el que se regula la troncalidad, la reespecialización troncal y las áreas de capacitación específica, se establecen las normas aplicables a las pruebas anuales de acceso a plazas de formación y otros aspectos del sistema de formación sanitaria especializada en Ciencias de la Salud y se crean y modifican determinados títulos de especialista.
5. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Marco Estratégico para la Atención Primaria y Comunitaria. Madrid: abril 2019. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/proyectosActividades/docs/Marco_Estrategico_APS_25Abril_2019.pdf
6. Informe urgente emitido, a petición de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), sobre la propuesta dirigida al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, de cambio de denominación de la especialidad de "Farmacia Hospitalaria" por la de "Farmacia Clínica y Terapéutica". En particular, sobre el régimen transitorio de la especialidad en Farmacia Hospitalaria y reconocimiento de la experiencia profesional vinculada a la Atención Primaria. Muñoz Machado Abogados. Madrid: diciembre 2019.
7. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. Boletín Oficial del Estado n.º 280 (22 de noviembre de 2003). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-21340>



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario

Implementation of an anti-flu vaccination campaign in a hospital pharmacy service

Eva Fernández-Cañabate, Virginia Martínez-Santana

Servicio de Farmacia, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet (Barcelona), España.

Autor para correspondencia

Eva Fernández-Cañabate
Avenida Mossen Pons i Rabada s/n.
08923 Santa Coloma de Gramanet
(Barcelona), España.

Correo electrónico:
efernanc@fhes.cat

Recibido el 14 de enero de 2019;
aceptado el 14 de octubre de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11198

Cómo citar este trabajo

- Fernández-Cañabate E, Martínez-Santana V. Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario.
- Farm Hosp. 2020;44(2):41-5.

Resumen

Objetivo: Determinar el impacto de la implantación de una campaña de vacunación antigripal en los pacientes que van a iniciar o están en tratamiento con terapias biológicas en un servicio de farmacia hospitalario.

Método: Estudio cuasiexperimental de 15 meses de duración en pacientes que van a iniciar o que están en tratamiento con terapias biológicas. Se comparó la tasa de vacunación antigripal entre los meses de octubre y diciembre de los años 2016 y 2017, el grado de incidencia de la gripe en la población de estudio, el impacto directo de la campaña de vacunación sobre el paciente, la influencia de la implantación de la campaña en las tasas de vacunación y los resultados de la encuesta de satisfacción.

Resultados: Participaron en el estudio 188 pacientes. Del total de pacientes que no se habían vacunado en la campaña 2016/17, tras la implantación de la campaña de vacunación antigripal 2017/18 en el servicio de farmacia hospitalario el 72,6% se vacunaron ($p < 0,000$). El porcentaje de pacientes que padecieron la gripe tras la administración de la vacuna no mostró diferencias estadísticamente significativas entre la campaña 2016/17 y 2017/18 ($p = 0,636$). El 99,5% de los pacientes consideró que la campaña fue una buena iniciativa y en el 50,5% influyó en su decisión a vacunarse que se realizara en el servicio de farmacia hospitalario.

Conclusiones: La implantación de la campaña de vacunación antigripal en el servicio de farmacia hospitalario consiguió un gran aumento en la tasa de vacunación, lo que se traduce en la importancia de la intervención farmacéutica en la consecución de este éxito.

Abstract

Objective: To determine the impact of the implementation of an influenza vaccination campaign in a hospital pharmacy service on patients who are starting or receiving treatment with biological therapies.

Method: A 15-month quasi-experimental study of patients starting or receiving treatment with biological therapies. Between October and December 2016 and October and December 2017, we compared influenza vaccination rates, the incidence of influenza in the study population, the direct impact of the vaccination campaign on the patient, the effect of the campaign on vaccination rates, and the results of the satisfaction survey.

Results: A total of 188 patients participated in the study. Of the patients who had not been vaccinated in the 2016/2017 campaign, 72.6% were vaccinated ($p < 0.000$) during the 2017/2018 campaign. No statistically significant differences were found between the 2016/2017 and 2017/2018 campaign ($p = 0.636$) in the percentage of patients who contracted flu after receiving the vaccine. In total, 99.5% thought that the campaign was a good initiative, and 50.5% reported that their decision to be vaccinated was influenced by the fact that the campaign was led by the hospital pharmacy service.

Conclusions: The implementation of the influenza vaccination campaign in the hospital pharmacy service achieved led to a marked increase in vaccination rates. This result underlines the key role played by the hospital pharmacy service in achieving this level of success.

PALABRAS CLAVE

Gripe; Vacunación; Vacuna de la gripe; Servicio de farmacia; Hospital; Terapia biológica.

KEYWORDS

Flu; Vaccination; Influenza vaccine; Pharmacy service; Hospital; Biological therapy.



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 gripe es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la gripe A o B. Se distribuye mundialmente en patrones estacionales, ya sea como epidemias o pandemias que provocan una considerable morbimortalidad¹. En personas de alto riesgo (embarazadas, niños de 6-59 meses, ancianos, pacientes inmunodeprimidos, con asma, neumopatías o cardiopatías crónicas) la gripe puede causar enfermedad grave, e incluso la muerte². La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año hay de 3 a 5 millones de casos de enfermedad graves³.

En los países industrializados, la mayoría de las muertes relacionadas con la gripe corresponden a mayores de 65 años. Las epidemias pueden causar gran absentismo laboral y escolar, y pérdidas de productividad². En una revisión farmacoeconómica publicada en 2008 sobre el impacto del virus de la gripe en el absentismo laboral, se recogía que los días laborales perdidos por episodio de gripe oscilaban entre < 1 y 4,3 días⁴. La OMS, en un informe publicado en 2005, recogía que en los países industrializados la gripe tenía repercusiones económicas considerables en términos de gastos en sanidad, pérdidas de jornadas de trabajo y perturbaciones en la vida social. Estimaciones provenientes de Alemania, Estados Unidos y Francia indicaban un coste anual total de las epidemias de gripe de entre 1 y 6 millones de dólares por 100.000 habitantes⁵. En el estudio de Nichol *et al.* se estimó que en personas no vacunadas de entre 50-64 años, la gripe fue la responsable del 39% de los días de trabajo perdidos por enfermedad y el 49% de una productividad reducida de trabajo durante la enfermedad⁶. El beneficio en términos económicos y de salud de la vacunación antigripal en Europa se ha descrito en el estudio de Preaud *et al.*⁷.

La actividad gripal en Cataluña en la temporada 2016-2017 fue moderada. El 55% de los casos graves hospitalizados confirmados de gripe no estuvieron vacunados. La cobertura de vacunación en los casos graves hospitalizados confirmados de gripe > 64 años fue del 53,6%⁸.

En los países desarrollados se han establecido campañas de vacunación anual frente a la gripe para las personas con mayor riesgo de contraer la enfermedad o que son más vulnerables a sus complicaciones, ya que esta es la medida más eficaz para prevenirla⁹.

El Servicio Catalán de la Salud⁹ recomienda la vacunación antigripal en:

1. Personas de edad ≥ 60 años.
2. Personas < 60 años que presenten un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe; dentro de este grupo se incluirían los pacientes con inmunosupresión.

Las personas inmunocomprometidas constituyen una población heterogénea debido a que hay variaciones tanto en el grado de inmunosupresión (alto o bajo nivel) como en la susceptibilidad a la infección. La seguridad y la efectividad de las vacunas en estos pacientes dependen de la naturaleza de la inmunosupresión y de su grado. Además, en el caso de un paciente en concreto, el grado de inmunosupresión puede variar en el tiempo, y esta situación requiere un abordaje dinámico.

En la actualidad hay un número creciente de pacientes que reciben tratamientos que causan inmunosupresión. Un ejemplo son los pacientes que reciben fármacos inmunomoduladores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Algunas de estas enfermedades por sí mismas comportan un riesgo más elevado de padecer infecciones prevenibles con vacunas, pero una parte muy importante de su riesgo de padecer infecciones es fruto del tratamiento^{10,11}.

Los pacientes en tratamiento con terapias biológicas (TB) se encuentran dentro de los pacientes con alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe¹², según Richi *et al.*¹³, y esta es la razón para recomendar la vacunación. Además, el tratamiento con TB induce inmunosupresión, por lo que se recomienda más activamente su vacunación contra la gripe^{10,12}. Distintas publicaciones han puesto de manifiesto la importancia de conseguir altas tasas de cobertura vacunal contra la gripe estacional y la buena respuesta humoral en caso de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), tocilizumab y abatacept para microorganismos como el virus de la gripe^{12,14}.

Se prevé que la consecución de tasas de vacunación antigripal altas en esta población de pacientes se verá relacionada con una disminución de la morbimortalidad relacionada con la infección del virus de la gripe, menores consultas en atención primaria, ingresos hospitalarios y absentismo

laboral. En la literatura especializada no se han encontrado casos publicados de implantación de una campaña de vacunación antigripal liderada desde el servicio de farmacia hospitalario (SFH).

El objetivo de nuestro estudio fue determinar el impacto de la implantación en un SFH de una campaña de vacunación antigripal en los pacientes que van a iniciar o que están en tratamiento con TB.

Métodos

Estudio cuasiexperimental de 15 meses de duración sobre el impacto de la implantación en un SFH de una campaña de vacunación antigripal en pacientes que van a iniciar o que están en tratamiento con TB, en un hospital de 165 camas. Se comparó la tasa de vacunación antigripal entre los meses de octubre y diciembre de los años 2016 y 2017, y el grado de incidencia de la gripe en la población de estudio. El estudio se desarrolló en tres fases: preintervención, intervención y postintervención.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes mayores de edad que hubieran recibido o que comenzaran el estudio prebiológico para el inicio posterior de la TB y que hubieran firmado el consentimiento informado. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron datos contradictorios en su historia clínica o que no firmaron el consentimiento informado.

En el período preintervención se recogió retrospectivamente el número de pacientes a los que se administró la vacuna de la gripe durante la campaña de vacunación antigripal del año 2016/17, y el número de pacientes que padecieron la gripe durante este período.

Los datos de las vacunas administradas en los años 2016/17 y de los pacientes que padecieron la gripe se recogieron del programa informático de atención primaria eCAP versión 10.0.0 y de la encuesta de satisfacción; y el resto de las variables del programa informático xHIS versión: 5.FHES.10.01.

Entre los meses de octubre a diciembre de 2017 se efectuó la intervención. Para ello, se realizó una visita a todos los pacientes que fueran a iniciar o estuvieran en tratamiento con TB para explicar los beneficios de la vacunación. Se aprovechó el día que los pacientes acudían a recoger su tratamiento, o que se les iba a administrar en el SFH u hospital de día. Aquellos pacientes que aceptaban la vacunación eran citados en el Servicio de Farmacia (SF) para la firma del consentimiento informado y para la administración de la vacuna antigripal por parte de enfermería en las consultas externas del SF.

En el momento de la vacunación se pasó una encuesta de satisfacción (Anexo 1) a los pacientes atendidos para conocer el grado de aceptación de la campaña antigripal. Durante los meses de abril y mayo se realizó una llamada telefónica a todos aquellos pacientes que a través del programa eCAP no se hubiera conocido si padecieron la gripe durante la campaña del año 2017/18.

Las variables que se recogieron fueron: edad en el momento de ser incluido en el estudio, sexo, TB activa, diagnóstico, si se administró o no la vacuna antigripal en las campañas de 2016/17 y 2017/18, incidencia de la infección por el virus de la gripe en los pacientes vacunados y no vacunados en las campañas 2016/17 y 2017/18.

Los indicadores de proceso y resultado a evaluar fueron:

- Porcentaje de pacientes vacunados durante las campañas de vacunación antigripal 2016/17 y 2017/18.
- Impacto directo de la campaña de vacunación antigripal sobre el paciente (medido como porcentaje de pacientes que se vacunaron después de la implantación de la campaña de vacunación antigripal 2017/18 y no lo habían hecho en la temporada anterior).
- Impacto directo de la campaña de vacunación antigripal en la población de pacientes con una edad ≥ 65 años.
- Incidencia de infección por el virus de la gripe en los pacientes vacunados y en los no vacunados en las campañas 2016/17 y 2017/18.
- Resultados de la encuesta de satisfacción, definidos como el porcentaje de pacientes que ha considerado que la información dada sobre la campaña de vacunación antigripal 2017/18 ha sido adecuada, el porcentaje de pacientes en los cuales ha influido en su decisión a vacunarse que la administración se realizara en el SFH, el porcentaje de pacientes que ha considerado una buena iniciativa que la campaña de vacunación antigripal se hubiera realizado desde el SFH, y valoración del trato recibido.

- Influencia de la implantación de la campaña de vacunación antigripal liderada por el SFH en la tasa de vacunación de la campaña 2017/18 en los pacientes en tratamiento con TB o que lo fueran a iniciar.

Las variables continuas se describieron como media y desviación estándar y las variables categóricas como un porcentaje (%). Mediante el test Mc-Neimar, prueba de la χ^2 , y sus correspondientes tablas 2 x 2, Yates o Fisher para muestras independientes, se analizó la asociación de las variables cualitativas. Los datos se analizaron con el programa estadístico R para Windows. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Se solicitó la aprobación por parte del Comité de Ética de la Unió Catalana de Hospitals. El estudio se realizó respetando los principios de la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, 2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la normativa aplicable en investigación biomédica (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica), así como garantizando la confidencialidad de los datos de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Resultados

Un total de 188 pacientes dieron su consentimiento para la participación en el estudio, 49,5% hombres y 50,5% mujeres; con una edad media de $52,5 \pm 13,19$ años. Los diagnósticos principales de los pacientes fueron: 28,7% psoriasis, 21,3% artritis psoriásica y 20,2% artritis reumatoide. El 97,34% de los pacientes ya habían iniciado el tratamiento con TB. Los tratamientos más habituales recibidos fueron: 39,9% adalimumab, 13,8% infliximab y 13,3% ustekinumab (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de la población en estudio

Sexo	Hombres: 49,5% Mujeres: 50,5%
Edad	52,25 (20-89) \pm 13,19 años Mayores > 65 años: 41 (21,81%)
Diagnóstico principal	Psoriasis: 28,7% Artritis psoriásica: 21,3% Artritis reumatoide: 20,2% Espondilitis anquilosante: 12,5% Enfermedad de Chron: 6,9% Hidradenitis: 4,8% Colitis ulcerosa: 2,1% Otros: 3,5%
Fármacos prescritos	Adalimumab: 39,9% Infliximab: 13,8% Ustekinumab: 13,3% Etanercept: 11,2% Golimumab: 7,4% Certolizumab: 3,7% Otros: 10,7%

En relación con la vacunación antigripal en la campaña 2016/17, el 43,6% de los pacientes se habían vacunado; hubo una incidencia de infección por el virus de la gripe del 15,4%.

Con respecto a la vacunación antigripal en la campaña 2017/18, el 84% de los pacientes se habían vacunado; hubo una incidencia de infección por el virus de la gripe del 13,3% (Tabla 2).

Del total de pacientes que no se habían vacunado en la campaña 2016/17, tras la implantación de la campaña de vacunación antigripal en el SFH el 72,6% se vacunaron en la campaña 2017/18 ($p < 0,000$) (Tabla 3).

En cuanto al porcentaje de pacientes que padecieron la gripe tras la administración de la vacuna, no hay diferencias estadísticamente significativas entre la campaña 2016/17 y 2017/18 ($p = 0,636$).

El porcentaje de gripe en la población que se vacunó y que no se vacunó en la campaña 2017/18 es similar (13,3% y 13,3%; $p = 1$). Lo mismo pasó para la campaña 2016/17 (14,2% y 17,1%; $p = 0,729$) (Tabla 4).

Los pacientes con una edad ≥ 65 años constituyeron el 21,81% del total. En la campaña 2016/17 se habían vacunado 25 (60,97%), y habían tenido gripe 2 (4,8%). En la campaña 2017/18 se vacunaron 34 (82,9%), y manifestaron haber tenido gripe 6 pacientes (14,63%). El impacto directo de la campaña de vacunación antigripal medido como el porcentaje de pacientes que se vacunaron después de la implantación de la campaña de vacunación antigripal 2017/18 y no lo habían hecho en la temporada anterior, fue del 53,3% ($p < 0,000$).

Encuesta de satisfacción: el 96,3% de los pacientes consideraron que la información recibida fue adecuada, en el 50,5% influyó en su decisión a vacunarse que se realizara en el SFH; un 99,5% consideró que fue una buena iniciativa, y el 99,5% opinó que recibieron un trato bueno o muy bueno.

La influencia de la implantación de la campaña de vacunación antigripal liderada por el SFH en la tasa de vacunación de la campaña 2017/18 se ve reflejada en una tasa de vacunación del 84%, frente al 43,6% de la temporada anterior.

Discusión

De los resultados obtenidos se deduce que la implantación de la campaña de vacunación antigripal en el SFH consiguió un gran aumento en la tasa de vacunación, lo que se traduce en la importancia de la intervención farmacéutica en la consecución de este éxito.

Nuestro principal objetivo, que fue determinar el impacto de la implantación de una campaña de vacunación antigripal en un SFH, se vio reflejado de manera estadísticamente significativa por la consecución de un gran aumento en el porcentaje de pacientes que se vacunaron de entre aquellos que no lo habían hecho en la temporada anterior (72,6%; $p < 0,000$).

Sin embargo, no se consiguió una disminución en la incidencia de gripe en los pacientes vacunados, y esto puede ser debido en gran medida a que en la campaña 2017/18, de las 3.509 detecciones centinelas identificadas, el 59% fueron del virus de la gripe B y el 41% del A. El 90% de los virus tipo B circulantes se caracterizaron como B/Yamagata, linaje no incluido en la vacuna de esta temporada. En relación con el virus A, en España se caracterizaron más virus de la gripe A (H3N2) pertenecientes al grupo 3C.2a1, componente elegido para la temporada 2018/19, que al grupo 3C.2a, componente de la vacuna de la temporada 2017/18. En

Tabla 2. Datos de la campaña de la gripe 2016/17 y 2017/18

		Campaña de la gripe 2016/17		Campaña de la gripe 2017/18	
		(datos expresados en número y porcentaje)		(datos expresados en número y porcentaje)	
		SI	NO	SI	NO
Resultados en toda la muestra de pacientes <i>n</i> = 188	Pacientes vacunados	82 (43,6%)	106 (56,4%)	158 (84%)	30 (16%)
	Pacientes con gripe	29 (15,4%)	159 (84,6%)	25 (13,3%)	163 (86,7%)
En pacientes ≥ 65 años <i>n</i> = 41	Pacientes vacunados	25 (60,97%)	16 (39,02%)	34 (82,9%)	7 (17,07%)
	Pacientes con gripe	2 (4,87%)	39 (95,12%)	6 (14,63%)	35 (85,36%)
En pacientes en tratamiento con terapia biológica <i>n</i> = 183	Pacientes vacunados	82 (44,8%)	101 (55,19%)	153 (83,6%)	30 (16,4%)
	Pacientes con gripe	29 (15,85%)	154 (84,15%)	25 (13,66%)	158 (86,34%)

Tabla 3. Relación del porcentaje de pacientes vacunados entre las dos campañas de vacunación antigripal

		Porcentaje pacientes vacunados campaña 2017/18	
		SÍ	NO
Porcentaje pacientes vacunados 2016/17	SÍ	98,80%	1,20%
	NO	72,60%	27,40%
Test McNemar		$p < 0,000$	

Tabla 4. Relación entre el porcentaje de pacientes vacunados y no vacunados en la campaña 2017/18 y el diagnóstico de gripe

		Porcentaje gripe campaña 2017/18	
		NO	SÍ
Porcentaje pacientes vacunados 2017/18	SÍ	86,70%	13,30%
	NO	86,70%	13,30%
Test de Fisher		$p = 1$	

Relación entre el porcentaje de pacientes vacunados y no vacunados en la campaña 2016/17 y el diagnóstico de gripe

		Porcentaje gripe campaña 2016/17	
		NO	SÍ
Porcentaje pacientes vacunados 2016/17	SÍ	82,90%	17,10%
	NO	85,80%	14,20%
Test de Fisher		$p = 0,729$	

Cataluña, el tipo/subtipo de virus predominante en la temporada 2017/18 fue el B/A (H3N2)¹⁵.

La eficacia vacunal de la campaña 2017/18 sugirió una posible protección cruzada de la vacuna frente al linaje Yamagata, y una protección moderada frente a A(H1N1)pdm09 y baja o nula frente al virus A(H3N2)¹⁵. El trabajo de Richi *et al.*¹³ concluye que los factores predictivos para la obtención de respuesta inmunológica frente a la vacuna de la gripe en pacientes en tratamiento con terapias biológicas son la seropositividad basal del paciente frente al Influenzavirus y el uso de anti-TNF; en nuestro estudio habría sido de gran utilidad haber conocido este dato.

El aspecto novedoso del trabajo es la implantación de la campaña de vacunación antigripal liderada por el SFH. En la literatura médica se han encontrado casos de implementación de la vacunación antigripal en los SF comunitarios de países como Portugal, Francia, Canadá y Estados Unidos^{16,17}. En ellos se refleja la importancia de abrir un nuevo canal de administración de la vacuna¹⁶, la facilidad de acceso o el no requerir de cita previa. En un estudio realizado en Canadá¹⁷, se estimó que el 28% de los pacientes que se vacunaron no lo hubieran hecho si no hubieran tenido este acceso a la vacuna (el 21% eran población de alto riesgo). En Portugal, en la primera campaña de vacunación llevada a cabo por las farmacias comunitarias, el 13% de los vacunados nunca lo habían hecho antes¹⁷. El marco para la provisión de las vacunas, el pagador de las mismas, la prescripción y el registro de la vacunación son los problemas que se reflejan en el artículo de Kirkdale *et al.*¹⁷ para la implementación de la vacunación por parte de los SF comunitarios. En nuestro caso, la provisión de las vacunas se hizo desde el centro coordinador de vacunación en atención primaria, la indicación de la vacunación se realizó por parte de los farmacéuticos adjuntos responsables, y el registro de la vacunación se llevó a cabo por parte de enfermería en el programa informático de atención primaria eCAP, gestionándose todo desde el SFH.

El único caso de desarrollo de un programa de mejora en la tasa de vacunación relacionada con el SFH es el estudio de Hill *et al.*, en el que se demuestra una mejora en las ratios de vacunación antigripal en pacientes ingresados debido a un programa llevado a cabo por técnicos de farmacia y personal de enfermería¹⁸.

De la encuesta de satisfacción se puede destacar que el hecho de que la vacunación se realizara en el SFH influyó en la mitad de los pacientes en su decisión de vacunarse, y que el 99,5% consideró que era una muy buena iniciativa, sobre todo por la facilidad para la administración, coincidiendo con el día de recogida o administración de la medicación. En el estudio de Kirkdale *et al.* se recoge que las perspectivas y experiencias de los pacientes con la vacunación en las oficinas de farmacia fueron muy positivas (92-98% grado de satisfacción). Dentro de las razones para escoger la farmacia comunitaria estaban la fácil accesibilidad, la preferencia por la farmacia comunitaria y el no tener que pasar visita con el médico de familia³.

Como limitaciones están que la confirmación de la gripe con analítica no se realizó, lo que puede dar lugar a algún sesgo en cuanto a la afirmación de que se tuvo la gripe. A pesar de que la tasa de gripe ha sido similar en las dos temporadas, es muy importante el aumento en el porcentaje de pacientes vacunados, ya que aunque la efectividad de la vacuna sea moderada/baja, la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica¹⁵ declara que la vacunación puede de todas formas tener un impacto elevado en salud pública, en términos de reducción de hospitalizaciones y de mortalidad atribuible a gripe en personas con riesgo de complicaciones por gripe. Los pacientes en tratamiento con TB tienen un riesgo más elevado de complicaciones por la gripe debido a la inmunosupresión que provocan los tratamientos que reciben, por ello es importante aumentar las tasas de vacunación contra la gripe en este tipo de población.

Nuestro trabajo demuestra el impacto y la importancia de la intervención del SFH en la consecución de altas tasas de vacunación antigripal en pacientes en tratamiento con TB. En la práctica asistencial supone un aporte importante por ser un área nueva a incorporar en el trabajo del farmacéutico hospitalario que se traduce en un aumento importante en las tasas de vacunación, disminución de la gravedad de las infecciones derivadas de la gripe, y todo ello repercute en un menor coste para el sistema sanitario.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

El artículo presentado demuestra la importancia del servicio de farmacia hospitalario en la consecución de altas tasas de vacunación antigripal en pacientes en tratamiento con terapias biológicas. En la práctica asistencial supone un aporte importante por ser un área nueva a incorporar en el trabajo del farmacéutico hospitalario que se traduce en un aumento importante en las tasas de vacunación, disminución de la gravedad de las infecciones en una población de pacientes con un riesgo aumentado de complicaciones derivadas de la gripe debido en parte a la inmunosupresión inducida por el tratamiento biológico, y todo ello repercute en un menor coste para el sistema sanitario.

De los resultados obtenidos en nuestro trabajo se deduce que la implantación de la campaña de vacunación antigripal en el servicio de farmacia hospitalario consiguió un gran aumento en la tasa de vacunación, lo que se traduce en la importancia de la intervención farmacéutica en la consecución de este éxito. El servicio de farmacia hospitalario se determina como un lugar idóneo para la implantación de campañas de vacunación porque están centrados en la medicación y por la facilidad de acceso a los pacientes en tratamiento.

Bibliografía

- Moghadami M. A narrative review of influenza: a seasonal and pandemic disease. *Iran J Med Sci.* 2017;42(1):2-13.
- Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional). Organización Mundial de la Salud [página web] [consultado 15/12/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/>
- Kirkdale CL, Nebout G, Megerlin F, Thornley T. Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy. *Ann Pharm Fr.* 2017;75(1):3-8.
- Keech M, Beardsworth P, Keech M. The impact of influenza on working days lost: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(11):911-24.
- Organisation Mondiale de la Santé Relevé épidémiologique hebdomadaire. *Weekly Epidemiological Record.* 2005;80(33):277-88.
- Nichol KL, D'Heilly SJ, Greenberg ME, Ehlinger E. Burden of influenza-like illness and effectiveness of influenza vaccination among working adults aged 50-64 years. *Clin Infect Dis.* 2009;48(3):292-8.
- Preaud E, Durand L, Macabeo B, Farkas N, Sloesen B, Palache A, et al. Vaccines Europe influenza working group. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. *BMC Public Health.* 2014;14:813.
- Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències en Salut Pública PIDIRAC. Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya. Balanç temporada gripal 2016-2017 por [monografía en Internet]. 1ª edición. Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. ASPCAT; 2017 [consultado 15/12/2018]. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_Professionals/Vigilancia_epidemiologica/documents/arxiu/balanc_gripal_2016_2017.pdf
- Borràs E, Cabezas C, Martínez M, Urbiztondo L. PIDIRAC. Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya. Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2017. Balanç temporada gripal 2016-2017 [monografía en Internet]. Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. ASPCAT; 2017 [consultado 15/12/2018]. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/G/Grip/documents/arxiu/guia_tecnica_antigripal.pdf
- Allet Gómez N, Bayas Rodríguez J, Borràs López E, Brotons Agulló M, Cabezas Peña C, Campins Martí M, et al. Manual de Vacunacions de Catalunya. Barcelona: Agència de Salut Pública de Catalunya; 2018.
- Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [monografía en Internet] [consultado 17/12/2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
- Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7:284-98.
- Richi P, Martín MD, Navío MT, González-Hombrado L, Salido M, Llorente J, et al. Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Med Clin (Barc).* 2019;153(10):380-6.
- García de Vicuña R, Padilla B, Carreño L, Muñoz Fernández S, Martín Mola E, Gómez-Reino J, et al. Recomendaciones de manejo de la gripe A (H1N1) en pacientes reumáticos con inmunosupresión. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):63-8.
- Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2017-2018 (Desde la semana 40/2017 hasta la semana 20/2018). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. [monografía en Internet]. [consultado 15/12/2018]. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2017-2018_27julio2018.pdf
- Bartsch SM, Taitel MS, DePasse JV, Cox SN, Smith-Ray RL, Wedlock P, et al. Epidemiologic and economic impact of pharmacies as vaccination locations during an influenza epidemic. *Vaccine.* 2018;36(46):7054-63.
- Kirkdale CL, Nebout G, Taitel M, Rubin J, Jacinto I, Horta R, et al. Implementation of flu vaccination in community pharmacies: Understanding the barriers and enablers. *Ann Pharm Fr.* 2017;75(1):9-16.
- Hill JD, Anderegg SV, Coudry RJ. Development of a Pharmacy Technician-Driven Program to Improve Vaccination Rates at an Academic Medical Center. *Hosp Pharm.* 2017;52(9):617-22.

ANEXO 1. Encuesta de satisfacción del estudio del impacto de la implantación de una campaña de vacunación antigripal en los pacientes en tratamiento con terapias biológicas

Edad:					
Sexo: <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer					
Servicio de procedencia: <input type="checkbox"/> Dermatología					
<input type="checkbox"/> Reumatología					
<input type="checkbox"/> Digestivo					
¿Considera que la información dada sobre la campaña antigripal 2017-2018 ha sido la adecuada?					
<input type="checkbox"/> SÍ		<input type="checkbox"/> NO			
¿Ha influido en su decisión a vacunarse que la administración se realizará en el servicio de farmacia del Hospital de l'Esperit Sant?					
<input type="checkbox"/> SÍ		<input type="checkbox"/> NO			
¿Cree que es una buena iniciativa que la campaña de vacunación antigripal se realice desde el servicio de farmacia del Hospital de l'Esperit Sant?					
<input type="checkbox"/> SÍ		<input type="checkbox"/> NO			
Considera que el trato recibido por parte del personal implicado en la campaña de vacunación ha sido:					
<input type="checkbox"/> Muy malo	<input type="checkbox"/> Malo	<input type="checkbox"/> Regular	<input type="checkbox"/> Bueno	<input type="checkbox"/> Muy bueno	
¿Durante la campaña 2016-2017 padeció la gripe?					
<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> No lo sabe			
¿Durante la campaña 2016-2017 le fue administrada la vacuna de la gripe?					
<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> No lo sabe			



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Implementation of an anti-flu vaccination campaign in a hospital pharmacy service

Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario

Eva Fernández-Cañabate, Virginia Martínez-Santana

Hospital Pharmacy, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet (Barcelona), Spain.

Author of correspondence

Eva Fernández-Cañabate
Avenida Mossen Pons i Rabada s/n.
08923 Santa Coloma de Gramanet
(Barcelona), Spain.

Email:
efernanc@fhes.cat

Received 14 January 2019;
Accepted 14 October 2019.

DOI: 10.7399/fh.11198

How to cite this paper

Fernández-Cañabate E, Martínez-Santana V. Implementation of an anti-flu vaccination campaign in a hospital pharmacy service.
Farm Hosp. 2020;44(2):41-5.

Abstract

Objective: To determine the impact of the implementation of an influenza vaccination campaign in a hospital pharmacy service on patients who are starting or receiving treatment with biological therapies.

Method: A 15-month quasi-experimental study of patients starting or receiving treatment with biological therapies. Between October and December 2016 and October and December 2017, we compared influenza vaccination rates, the incidence of influenza in the study population, the direct impact of the vaccination campaign on the patient, the effect of the campaign on vaccination rates, and the results of the satisfaction survey.

Results: A total of 188 patients participated in the study. Of the patients who had not been vaccinated in the 2016/2017 campaign, 72.6% were vaccinated ($p < 0.000$) during the 2017/2018 campaign. No statistically significant differences were found between the 2016/2017 and 2017/2018 campaign ($p = 0.636$) in the percentage of patients who contracted flu after receiving the vaccine. In total, 99.5% thought that the campaign was a good initiative, and 50.5% reported that their decision to be vaccinated was influenced by the fact that the campaign was led by the hospital pharmacy service.

Conclusions: The implementation of the influenza vaccination campaign in the hospital pharmacy service achieved led to a marked increase in vaccination rates. This result underlines the key role played by the hospital pharmacy service in achieving this level of success.

Resumen

Objetivo: Determinar el impacto de la implantación de una campaña de vacunación antigripal en los pacientes que van a iniciar o están en tratamiento con terapias biológicas en un servicio de farmacia hospitalario.

Método: Estudio cuasiexperimental de 15 meses de duración en pacientes que van a iniciar o que están en tratamiento con terapias biológicas. Se comparó la tasa de vacunación antigripal entre los meses de octubre y diciembre de los años 2016 y 2017, el grado de incidencia de la gripe en la población de estudio, el impacto directo de la campaña de vacunación sobre el paciente, la influencia de la implantación de la campaña en las tasas de vacunación y los resultados de la encuesta de satisfacción.

Resultados: Participaron en el estudio 188 pacientes. Del total de pacientes que no se habían vacunado en la campaña 2016/17, tras la implantación de la campaña de vacunación antigripal 2017/18 en el servicio de farmacia hospitalario el 72,6% se vacunaron ($p < 0,000$). El porcentaje de pacientes que padecieron la gripe tras la administración de la vacuna no mostró diferencias estadísticamente significativas entre la campaña 2016/17 y 2017/18 ($p = 0,636$). El 99,5% de los pacientes consideró que la campaña fue una buena iniciativa y en el 50,5% influyó en su decisión a vacunarse que se realizara en el servicio de farmacia hospitalario.

Conclusiones: La implantación de la campaña de vacunación antigripal en el servicio de farmacia hospitalario consiguió un gran aumento en la tasa de vacunación, lo que se traduce en la importancia de la intervención farmacéutica en la consecución de este éxito.

KEYWORDS

Flu; Vaccination; Influenza vaccine; Pharmacy service; Hospital; Biological therapy.

PALABRAS CLAVE

Gripe; Vacunación; Vacuna de la gripe; Servicio de farmacia; Hospital; Terapia biológica.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-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

Influenza (or flu) is an infectious disease caused by the influenza A or influenza B viruses. It occurs worldwide in seasonal patterns as epidemics or pandemics that cause considerable morbidity and mortality¹. Flu can cause severe illness and even death in high-risk populations (i.e. pregnant women, children aged 6-59 months, elderly people, immunosuppressed patients, and patients with asthma, lung disease, or chronic heart disease)². The World Health Organization (WHO) has estimated that there are 3 to 5 million severe cases of flu per year³.

In industrialized countries, the majority of flu-related deaths occur in people aged more than 65 years. Epidemics can cause high rates of labour and school absenteeism with concomitant productivity losses². In 2008, a pharmaco-economic review of the impact of flu on work absenteeism suggested that the number of working days lost due to flu ranged from less than 1 day to 4.3 days⁴. In 2005, a WHO report suggested that in industrialized countries flu had considerable economic repercussions in terms of healthcare expenditures, loss of working hours, and disruption in social life. According to estimations conducted in Germany, the United States, and France, the total annual cost of flu epidemics ranged between \$1 million and \$6 million dollars per 100,000 inhabitants⁵. Nichol *et al.* estimated that flu was the cause of 39% of lost working days and a 49% drop in productivity in unvaccinated in people aged 50 years to 64 years⁶. Preaud *et al.* described the economic and health benefits of influenza vaccination in Europe⁷.

In the 2016-2017 season, during a moderate influenza outbreak in Catalonia (Spain), 55% of laboratory-confirmed severe influenza hospitalizations involved unvaccinated patients. The vaccination coverage of laboratory-confirmed severe influenza hospitalizations patients aged more than 64 years was 53.6%⁸.

In developed countries, the most effective measure to prevent flu is considered to be annual influenza vaccination campaigns targeting those at greater risk of flu or those more vulnerable to flu-associated complications⁹.

The Regional Healthcare Service of Catalonia⁹ recommends influenza vaccination in the following groups:

1. Those aged 60 years or older.
2. Those younger than 60 years who could be at a high risk of flu-associated complications: immunosuppressed patients are included in this group.

Immunosuppressed patients are a heterogeneous group due to the wide variations in their levels of immunosuppression (i.e. high or low) and in their susceptibility to infection. In these patients, the safety and effectiveness of vaccines depend on the type and level of immunosuppression. In addition, the level of immunosuppression may vary over time in specific patients, thus necessitating a dynamic approach to treatment.

Currently, there is an increasing number of patients receiving treatments that cause immunosuppression. This group includes patients receiving immunomodulating drugs for the treatment of autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriasis, and inflammatory bowel disease. Some of these diseases carry a higher risk of vaccine-preventable infections because a large part of the risk of infection in these patients is due to treatment with these drugs^{10,11}.

Patients receiving biologic therapies (BT) are at a high risk of complications from influenza¹². According to Richi *et al.*¹³ therefore vaccination is recommended. It is known that BT induces immunosuppression, which further supports the recommendation of influenza vaccination^{10,12}. The Spanish Society of Rheumatology (SER) has highlighted the relevance of achieving high rates of vaccination coverage against seasonal influenza¹². Some studies have reported good humoral responses to microorganisms, such as the influenza virus, in patients receiving treatment with tumour necrosis factor (TNF) antagonists, tocilizumab, and abatacept^{13,14}.

High influenza vaccination rates in patients receiving BT could lead to a decrease in morbidity and mortality from influenza virus infection, fewer primary care visits, fewer hospital admissions, and less work absenteeism. A literature search failed to find any studies on influenza vaccination campaigns led by hospital pharmacy services (HPS).

The objective of this study was to determine the impact of a HPS implementing an influenza vaccination campaign in patients who were starting or receiving BT.

Methods

A quasi-experimental 15-month study conducted in a 165-bed hospital. We analysed the impact of an HPS-led influenza vaccination campaign in patients who were starting or receiving BT. We compared the influenza vaccination rates between October and December 2016 (i.e. the 2016/2017 campaign) and October and December 2017 (i.e. the 2017/2018 campaign). We also compared the incidence of influenza in the study population during the study periods. The study comprised three stages: pre-intervention, intervention, and post-intervention.

Inclusion criterion: any patients aged more than 18 years who were receiving BT or who had started pre-BT testing. All participants signed an informed consent form. Exclusion criterion: any patient with conflicting data in their medical history and those who did not provide signed informed consent.

During the pre-intervention stage, retrospective data were collected on the number of patients who received the vaccine during the 2016/2017 influenza vaccination campaign and the number of patients who contracted flu during the same period.

The eCAP platform 10.0.0 was used to collect data on the vaccines administered and patients who had contracted flu during the 2016/2017 campaign. The eCAP platform is a primary care data management system implemented in some Spanish regions. A questionnaire was used to assess patient satisfaction. Other variables were collected from the electronic patient records software xHIS, version 5.FHES.10.01.

The intervention stage was conducted from October to December 2017. The intervention consisted in explaining the benefits of vaccination to all patients who were starting or receiving BT. The intervention took place on the day the patients had their treatment administered at or collected from the HPS or day hospital. The patients who accepted vaccination were given an appointment to sign the informed consent form and have the influenza vaccine administered by the nursing staff at the external consultation department of the HPS.

At the time of vaccination, each patient filled in a questionnaire to assess their level of satisfaction with the influenza campaign (see Appendix 1). During the months of April and May 2018, a phone call was made to all those patients who through the eCAP program had not known if they had contracted flu during the 2017/2018 campaign.

The following variables were collected: age at time of inclusion, sex, active BT, diagnosis, whether the influenza vaccine was administered in the 2016/2017 or 2017/2018 campaign, and the incidence of influenza in vaccinated and unvaccinated patients in the 2016/2017 and 2017/2018 campaigns.

The following process and outcome indicators were assessed:

- Percentage of patients vaccinated during the influenza vaccination 2016/2017 and 2017/2018 campaigns.
- Direct impact of the campaign on patients. This was measured as the percentage of patients who (a) had voluntarily accepted vaccination after the implementation of the 2017/2018 influenza vaccination campaign and (b) had not accepted vaccination in the 2016/2017 campaign.
- Direct impact of the campaign on the group of patients aged more than or equal to 65 years.
- Incidence of influenza in vaccinated and unvaccinated patients in the 2016/2017 and 2017/2018 campaigns.
- Outcomes of the satisfaction survey. These were defined as (a) the percentage of patients who thought that the information given during the 2017/2018 influenza vaccination campaign was suitable, (b) the percentage of patients who agreed to being vaccinated because the administration of the vaccines was done at the HPS, (c) the percentage of patients who thought that the influenza vaccination campaign led by the HPS was a good initiative, and (d) the assessment of the treatment received.
- Impact of the HPS-led influenza vaccination campaign on the vaccination rate during the 2017/2018 campaign in patients receiving BT or who were about to start BT.

Continuous variables are expressed as means and standard deviations and categorical variables are expressed as percentages. Associations between qualitative variables were analysed using McNemar's test, the chi-square test with corresponding 2 x 2 contingency tables, Yates's test, or

Fisher's test for independent samples. The data was analysed with the R statistics software package for Windows. A P value < 0.05 was used as a cutoff for statistical significance.

Approval for the study was granted by the Ethics Committee of the *Unió Catalana de Hospitalares*. The study was conducted according to the ethical principles of the Declaration of Helsinki (Fortaleza, Brazil, 2013), the Standards of Good Clinical Practice, and the applicable regulations in biomedical research (Spanish Law 14/2007 on Biomedical Research). Data confidentiality was protected in accordance with Spanish Law 15/99 on Personal Data Protection.

Results

A total of 188 patients gave their consent to participate in the study, of which 49.5% were men and 50.5% women. The mean age of participants were 52.5 ± 13.19 years. The main diagnoses of the patients were psoriasis (28.7%), psoriatic arthritis (21.3%), and rheumatoid arthritis (20.2%). In total, 97.34% of patients had already started BT. The most common treatments received were adalimumab (39.9%), infliximab (13.8%), and ustekimumab (13.3%) (Table 1).

During the 2016/2017 influenza vaccination campaign, 43.6% of patients were vaccinated, and the incidence of influenza virus infection was 15.4%.

During the 2017/2018 influenza vaccination campaign, 84% of the patients were vaccinated, and the incidence of influenza virus infection was 13.3% (Table 2).

Of the patients who had not been vaccinated during the 2016/2017 campaign, 72.6% were vaccinated during the 2017/2018 campaign ($p < 0.000$) (Table 3). No statistically significant differences were found between the 2016/2017 and 2017/2018 campaign ($p = 0.636$) in the percentage of patients who contracted flu after receiving the vaccine.

During the 2017/2018 campaign, the percentages of vaccinated and nonvaccinated patients who contracted flu was the same (13.3% and 13.3%; $p = 1$). The percentages were similar during 2016/2017 campaign (14.2% and 17.1%; $p = 0.729$) (Table 4).

In total, 21.81% of the patients were aged more than or equal to 65 years. During the 2016/2017 campaign, 25 patients (60.97%) had been vaccinated and 2 (4.8%) of them contracted influenza. During the 2017/2018 campaign, 34 (82.9%) were vaccinated and 6 (14.63%) reported having had influenza. The direct impact of the influenza vaccination campaign was measured as the percentage of patients vaccinated after the 2017/2018 campaign had been implemented but had not been vaccinated during the previous season (53.3%; $p < 0.000$).

The results of the satisfaction survey were as follows: 96.3% of the patients reported that the information received was suitable; 50.5% reported that their decision to be vaccinated was influenced by the fact that the campaign was led by the HPS; 99.5% thought that the campaign was a good initiative; and 99.5% reported that the service provided by the staff involved in the campaign was good or very good.

The fact that the 2017/2018 influenza vaccination campaign was led by the HPS was associated with an increase in the vaccination rate from 43.6% in the previous season to 84% in the second season.

Discussion

An association was found between the implementation of an influenza vaccination campaign led by the HPS and a large increase in vaccination rates. This finding supports the relevance of pharmaceutical interventions led by HPSs.

In total, 72.6% ($p < 0.000$) of the patients vaccinated in the HPS campaign had not been vaccinated in the previous season. This increase was statistically significant.

Nevertheless, there was no decrease in the incidence of flu in vaccinated patients. We suggest that this result was due to the fact that in the 2017/2018 campaign of the 3509 sentinel detections identified, a) the tests identified influenza B virus (59%) and influenza A virus (41%) and b) 90% of circulating type B virus were characterized as B/Yamagata, which is a lineage that was not included in the 2017/2018 vaccine. The Spanish health system has characterised more influenza A (H3N2) viruses belonging to group 3C.2a1 than to group 3C.2a. Group 3C.2a1 was the component chosen for the 2018/2019 season, whereas group 3C.2a was chosen for the season 2017/2018. In Catalonia, the predominant type/subtype of the virus in the 2017/2018 season was the B/A (H3N2)¹⁵.

The efficacy of vaccination during the 2017/2018 campaign may have been related to cross-protection against the Yamagata lineage, moderate protection against the A(H1N1)pdm09 virus, and low or zero protection against the A(H3N2) virus¹⁵. Richi *et al.*¹³ suggested that in patients receiving BT vaccinated against influenza, the predictive factors of an immunological response were baseline seropositivity and anti-TNF thera-

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Sex	Men: 49.5% Women: 50.5%
Age	52.25 (20-89) ± 13.19 years > 65 years: 41 (21.81%)
Main diagnosis	Psoriasis: 28.7% Psoriatic arthritis: 21.3% Rheumatoid arthritis: 20.2% Ankylosing spondylitis: 12.5% Crohn's disease: 6.9% Hidradenitis 4.8% Ulcerative colitis: 2.1% Others: 3.5%
Prescribed drugs	Adalimumab: 39.9% Infliximab: 13.8% Ustekimumab: 13.3% Etanercept: 11.2% Golimumab: 7.4% Certolizumab: 3.7% Others: 10.7%

Table 2. Data on the 2016/2017 and 2017/2018 Influenza Campaigns

		2016/2017 influenza campaign (data expressed as numbers and percentages)		2017/2018 influenza campaign (data expressed as numbers and percentages)	
		YES	NO	YES	NO
Results for the total patient sample n = 188	Vaccinated patients	82 (43.6%)	106 (56.4%)	158 (84%)	30 (16%)
	Patients with influenza	29 (15.4%)	159 (84.6%)	25 (13.3%)	163 (86.7%)
In patients ≥ 65 years n = 41	Vaccinated patients	25 (60.97%)	16 (39.02%)	34 (82.9%)	7 (17.07%)
	Patients with influenza	2 (4.87%)	39 (95.12%)	6 (14.63%)	35 (85.36%)
Patients on receiving biological therapies n = 183	Vaccinated patients	82 (44.8%)	101 (55.19%)	153 (83.6%)	30 (16.4%)
	Patients with influenza	29 (15.85%)	154 (84.15%)	25 (13.66%)	158 (86.34%)

Table 3. Percentages of vaccinated patients during the two influenza vaccination campaigns

		Percentage of vaccinated patients during the 2017/2018 campaign	
		YES	NO
Percentage of vaccinated patients during the 2016/2017 campaign	YES	98.80%	1.20%
	NO	72.60%	27.40%
McNemar test		$p < 0.000$	

Table 4. Percentage of vaccinated and nonvaccinated patients in the 2017/2018 campaign and influenza diagnosis

		Percentage Influenza, 2017/2018 campaign	
		NO	YES
Percentage of vaccinated patients, 2017/2018 campaign	YES	86.70%	13.30%
	NO	86.70%	13.30%
Fisher test		$p = 1$	

Percentage of vaccinated and nonvaccinated patients in the 2016/2017 campaign and influenza diagnosis

		Percentage influenza, 2016/2017 campaign	
		NO	YES
Percentage of vaccinated patients, 2016/2017 campaign	YES	82.90%	17.10%
	NO	85.80%	14.20%
Fisher test		$p = 0.729$	

py. This information would have been of great use, had it been known at the time of this study.

The novel aspect of our study is that the influenza vaccination campaign was implemented and led by the HPS. The literature reports that community pharmacy services have implemented flu vaccination campaigns in countries such as Portugal, France, Canada, and the United States^{16,17}. The advantages of campaigns implemented by community pharmacy services include opening new vaccine administration channels⁶, ease of access, and eliminating the need for appointments. A study conducted in Canada¹⁷ estimated that 28% of vaccinated patients would not have been vaccinated had they not had access to the vaccine via the community pharmacy service. In total, 21% were high-risk patients. A study conducted in Portugal found that during the first vaccination campaign led by community pharmacies, 13% of individuals receiving vaccination had never been vaccinated previously¹⁷. Kirkdale *et al.*¹⁷ suggested that the implementation of a vaccination campaign by community pharmacies is a challenge due to the following issues: the existence of different regulatory frameworks underlying vaccine provision, differing methods of remuneration for the vaccine and prescriptions, and different types of record-keeping. In our study, the vaccines were provided by the primary care vaccination coordinating centre, the indications for vaccination were addressed by the pharmacists responsible, and the vaccinations were recorded by nursing staff using the eCAP primary care computer platform. All these aspects were managed from the HPS.

A literature search showed that the study by Hill *et al.*¹⁸ is the only one available on the implementation of an influenza vaccination campaign led by an HPS. This study demonstrated an association between improvements in influenza vaccination rates among hospitalised patients and a program conducted by pharmacy technicians and nursing staff⁸.

The results of the satisfaction survey showed that around half of the patients decided to be vaccinated because it was administered in the HPS. In addition, 99.5% thought that this approach was a very good initiative, particularly because of its convenience (i.e. it was administered the day patients came to collect their medication or have it administered). Kirkdale *et al.*³ found that patients had very positive opinions and experiences of vaccination in community pharmacies (level of satisfaction 92-98%). They reported that community pharmacies were chosen because of their ease of access, a preference for community pharmacies, and avoiding visiting family doctors³.

This study is limited by the fact that, after the vaccinations, laboratory tests were not used to confirm the presence or otherwise of the flu virus. This aspect may have led to some bias in the data. Although the effectiveness of the vaccine was low to moderate and the flu rate was similar in both seasons, the increase in the percentage of vaccinated patients is highly relevant. According to the Spanish National Epidemiological Surveillance Network¹⁵, vaccination can have a high impact on public health by reducing flu-related hospitalizations and mortality in people at risk of complications from influenza. Patients on BT have a higher risk of flu-related complications due to its immunosuppressive effect. It is therefore relevant to increase influenza vaccination rates in this population.

This study shows the impact and relevance of HPS intervention in achieving high rates of influenza vaccination in patients on BT. This type of intervention on the part of hospital pharmacists represents an important contribution to healthcare practice. Such interventions can be incorporated in the work routine of hospital pharmacists as a novel area of responsibility. This approach leads to significant increases in vaccination rates as well as significant decreases in the severity of influenza-driven infections, thus lowering costs within the healthcare system.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

This article demonstrates the relevance of the Hospital Pharmacy Service in achieving high rates of influenza vaccination in patients undergoing treatment with biological therapies. We believe this paper to be a relevant contribution to healthcare practice, in that it describes a new area that could be incorporated into the work of hospital pharmacists. We show that this new approach is associated with significant increases in vaccination rates. It is also associated with decreases in the severity of infections in a population of patients at increased risk of complications derived from influenza due, in part, to immunosuppression induced by biological treatment. Thus, this approach would lead to lower costs within the health system.

These results underline the key role played by the Hospital Pharmacy Service in achieving this level of success. We suggest that the Hospital Pharmacy Service is the ideal place in which to implement vaccination campaigns, given that the service is focused on medication and ease of access to patients in treatment.

Bibliography

- Moghadami M. A narrative review of influenza: a seasonal and pandemic disease. *Iran J Med Sci.* 2017;42(1):2-13.
- Organización Mundial de la Salud. Gripe [estacional]. Organización Mundial de la Salud [webpage] [accessed 15/12/2018]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/>
- Kirkdale CL, Nebout G, Megerlin F, Thornley T. Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy. *Ann Pharm Fr.* 2017;75(1):3-8.
- Keech M, Beardsworth P, Keech M. The impact of influenza on working days lost: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(11):911-24.
- Organisation Mondiale de la Santé Relevé épidémiologique hebdomadaire. *Weekly Epidemiological Record.* 2005;80(33):277-88.
- Nichol KL, D'Heilly SJ, Greenberg ME, Ehlinger E. Burden of influenza-like illness and effectiveness of influenza vaccination among working adults aged 50-64 years. *Clin Infect Dis.* 2009;48(3):292-8.
- Preaud E, Durand L, Macabeo B, Farkas N, Sloesen B, Palache A, *et al.* Vaccines Europe influenza working group. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. *BMC Public Health.* 2014;14:813.
- Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències en Salut Pública PIDIRAC. Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya. Balanç temporada gripal 2016-2017 por [monograph on internet]. 1ª edición. Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. ASPCAT; 2017 [accessed 15/12/2018]. Available at: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_Professionals/Vigilancia_epidemiologica/documents/arxiu/balanc_gripal_2016_2017.pdf
- Borràs E, Cabezas C, Martínez M, Urbiztondo L. PIDIRAC. Pla d'informació de les infeccions respiratòries agudes a Catalunya. Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2017. Balanç temporada gripal 2016-2017 [monograph on internet]. Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. ASPCAT; 2017 [accessed 15/12/2018]. Available at: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/G/Grip/documents/arxiu/guia_tecnica_antigripal.pdf
- Allet Gómez N, Bayas Rodríguez J, Borràs López E, Brotons Agulló M, Cabezas Peña C, Campins Martí M, *et al.* Manual de Vacunacions de Catalunya. Barcelona: Agència de Salut Pública de Catalunya; 2018.
- Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [monograph on internet] [accessed 17/12/2018]. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
- Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, *et al.* Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7:284-98.
- Richi P, Martín MD, Navío MT, González-Hombrado L, Salido M, Llorente J, *et al.* Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Med Clin (Barc).* 2019;153(10):380-6.
- García de Vicuña R, Padilla B, Carreño L, Muñoz Fernández S, Martín Mola E, Gómez-Reino J, *et al.* Recomendaciones de manejo de la gripe A (H1N1) en pacientes reumáticos con inmunosupresión. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):63-8.
- Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2017-2018 (Desde la semana 40/2017 hasta la semana 20/2018). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. [monograph on internet]. [accessed 15/12/2018]. Available at: http://vgripe.isciii.es/documentos/20172018/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2017-2018_27julio2018.pdf
- Bartsch SM, Taitel MS, DePasse JV, Cox SN, Smith-Ray RL, Wedlock P, *et al.* Epidemiologic and economic impact of pharmacies as vaccination locations during an influenza epidemic. *Vaccine.* 2018;36(46):7054-63.
- Kirkdale CL, Nebout G, Taitel M, Rubin J, Jacinto I, Horta R, *et al.* Implementation of flu vaccination in community pharmacies: Understanding the barriers and enablers. *Ann Pharm Fr.* 2017;75(1):9-16.
- Hill JD, Anderegg SV, Coudry RJ. Development of a Pharmacy Technician-Driven Program to Improve Vaccination Rates at an Academic Medical Center. *Hosp Pharm.* 2017;52(9):617-22.

APPENDIX 1. Satisfaction questionnaire on the implementation of an influenza vaccination campaign in patients on biologic therapies

Age:	
Gender:	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female
Referral service:	<input type="checkbox"/> Dermatology <input type="checkbox"/> Rheumatology <input type="checkbox"/> Gastroenterology
Do you think that the information given in the 2017-2018 flu campaign was suitable?	
<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Was your decision to be vaccinated influenced by the fact that the vaccination would be done in the Hospital de l'Esperit Sant pharmacy service?	
<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
Do you think that running the influenza vaccination campaign from the Hospital de l'Esperit Sant pharmacy service was a good initiative?	
<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
How do you rate the service given by the personnel involved in the vaccination campaign?	
<input type="checkbox"/> Very bad <input type="checkbox"/> Bad <input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Good <input type="checkbox"/> Very good	
Did you have flu during the 2016-2017 campaign?	
<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Don't know	
Were you vaccinated against flu during the 2016-2017 campaign?	
<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Don't know	



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

Cost-minimization analysis of individually tailored or fixed-scheduled rituximab maintenance therapy for antineutrophil-cytoplasm antibody associated vasculitides

Ana Belén Guisado-Gil¹, Marina Muñoz-Burgos¹, Ana Ortega-Eslava², Francisco Javier García-Hernández³, Bernardo Santos-Ramos¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España. ²Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra). España. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Ana Belén Guisado Gil
Avda. Manuel Siurot s/n.
41013 Sevilla, España.

Correo electrónico:
anaguigil@gmail.com

Recibido el 3 de junio de 2019;
aceptado el 5 de diciembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11287

Cómo citar este trabajo

Guisado-Gil AB, Muñoz-Burgos M, Ortega-Eslava A, García-Hernández FJ, Santos-Ramos B. Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. *Farm Hosp.* 2020;44(2):46-50.

Resumen

Objetivo: Los pacientes incluidos en el ensayo MAINRITSAN2 recibieron una pauta individualizada o un esquema fijo de rituximab como tratamiento de mantenimiento para la vasculitis asociada con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. El objetivo de este estudio es comparar los costes reales de ambos esquemas de tratamiento.

Método: Se llevó a cabo un análisis de minimización de costes sobre un periodo de 18 meses, estimando los costes directos —adquisición del fármaco, preparación, administración y costes de monitorización— desde la perspectiva del sistema de salud. Se realizaron varios análisis de sensibilidad con diferentes supuestos para los costes unitarios, añadiendo escenarios que incluían el rango intercuartílico de los resultados en el grupo de la pauta individualizada, diferente número de visitas de control para el grupo que seguía el esquema fijo y distinto número de eventos adversos registrados. Se realizó un análisis de coste-efectividad como parte del análisis de sensibilidad usando la diferencia absoluta en la tasa de recaída y su intervalo de confianza.

Resultados: El esquema de tratamiento con la pauta individualizada demostró una reducción del coste en comparación con el esquema de dosis fijas (6.049 *versus* 7.850 euros). El ahorro se debió principalmente a un menor coste en la adquisición del fármaco (2.861 *versus* 4.768 euros)

PALABRAS CLAVE

Rituximab; Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos; Vasculitis por ANCA; Farmacoeconomía.

KEYWORDS

Rituximab; Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic; ANCA associated vasculitides; Pharmacoeconomy.

Abstract

Objective: Patients included in MAINRITSAN2 trial received either an individually tailored or a fixed-schedule therapy with rituximab as maintenance treatment of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides. The aim of this study was to compare the real-world costs of both arms.

Method: We performed a cost-minimization analysis over an 18-month time period, estimating direct costs —drug acquisition, preparation, administration and monitoring costs— from the health system perspective. We conducted a number of additional sensitivity analyses with different assumptions for unit costs, with further scenarios including the interquartile range of the tailored-infusion group results, different number of monitoring visits for fixed-schedule regimen and different number of reported severe adverse events. A cost-effectiveness analysis was conducted as a sensitivity analysis using the absolute difference in the relapse rate and its confidence interval.

Results: The individually tailored maintenance therapy with rituximab was shown to be a cost-saving treatment compared to the fixed-schedule therapy (6,049 euros vs. 7,850 euros). Savings resulted primarily from



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.

y a menos costes de preparación y administración (892 *versus* 1.486 euros), debido al menor número de infusiones por paciente en el brazo del esquema individualizado. Este esquema individualizado presentó mayores costes de monitorización (2.296 *versus* 1.596 euros). Este resultado se repitió en todos los supuestos considerados en el análisis de sensibilidad desde el enfoque de minimización de costes.

Conclusiones: Desde la perspectiva del sistema de salud, la pauta individualizada parece ser la opción preferible en términos de costes directos. No obstante, son necesarios más estudios que evalúen todos los efectos y costes asociados al tratamiento de mantenimiento con rituximab de la vasculitis por anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo para respaldar el manejo clínico y la asistencia sanitaria.

Introducción

El ensayo MAINRITSAN sobre el uso de rituximab como tratamiento de mantenimiento de las vasculitis asociadas (AAV, por sus siglas en inglés) a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés) demostró una mayor eficacia de rituximab con respecto a azatioprina¹. Asimismo, una publicación reciente concluyó que el tratamiento de mantenimiento con rituximab como sustitutivo de azatioprina sería rentable, puesto que evitaría recaídas en pacientes con AAV².

MAINRITSAN2 consistió en un ensayo aleatorizado abierto multicéntrico de fase III realizado en Francia, en el que se evaluó la diferencia entre el tratamiento de mantenimiento de rituximab de esquema fijo con respecto al esquema individualizado³. El ensayo contó con 162 pacientes (81 por grupo) de diagnóstico reciente o recaída de, bien granulomatosis de Wegener (GPA), o bien poliangiitis microscópica (PAM) en total remisión tras la terapia de inducción. Los parámetros biológicos controlados para reinfundir rituximab en los tratamientos individualizados fueron los ANCA y los linfocitos B CD19+. Los autores del estudio concluyeron que los índices de recaída de AAV no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos durante un periodo de 28 meses (18 meses de tratamiento más 10 meses de seguimiento). En el mes 28, 21 pacientes habían sufrido 22 recaídas: 14/81 (17,3%) en 13 receptores de infusión individualizada y 8/81 (9,9%) en 8 pacientes de esquema fijo ($p = 0,22$). Además, los pacientes de tratamiento a intervalos individualizados recibieron menos infusiones de rituximab (248 frente a 381 infusiones), con medianas (rango intercuartílico, RIQ) de 3 administraciones (2-4) frente a 5 (5-5), respectivamente. Actualmente se está desarrollando una extensión de MAINRITSAN2 (MAINRITSAN3) para evaluar el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con rituximab⁴.

En cuanto a los costes económicos, es importante que en el tratamiento a intervalos individualizados se necesitaron menos infusiones de rituximab. Aunque los análisis de minimización de costes no se pueden llevar a cabo sin que se demuestren equivalentes dos tratamientos alternativos, en la práctica clínica este tipo de evaluación económica se suele aplicar cuando no se ha demostrado una diferencia significativa clínica entre dos opciones alternativas. En base a ello, este estudio realiza un análisis de minimización de costes como enfoque básico para examinar los gastos reales de un

lower drug acquisition costs (2,861 vs. 4,768 euros) and lower preparation and administration costs (892 vs. 1,486 euros), due to the lower number of infusions per patient in the tailored-infusion regimen. The tailored-infusion regimen presented higher monitoring costs (2,296 vs. 1,596 euros). This result was replicated in all assumptions considered in the sensitivity analysis of cost-minimization approach.

Conclusions: From the perspective of the health system, the tailored-therapy regimen seems to be the preferable option in terms of direct costs. Further studies assessing all the effects and costs associated to vasculitides maintenance treatment with rituximab are needed to support clinical management and healthcare planning.

tratamiento de pauta individualizada frente al esquema fijo con rituximab para el mantenimiento de la remisión de las AAV, y de este modo facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica. Además, un análisis de costo-efectividad se ha considerado en el análisis de sensibilidad.

Métodos

Estructura de modelo y supuestos clave

Durante el estudio MAINRITSAN2, los pacientes de infusión a intervalos individualizados recibieron 500 mg de rituximab en la aleatorización, y de nuevo otros 500 mg cuando se registraban cambios en el recuento de linfocitos B CD19+ y/o en los ANCA en las pruebas trimestrales. Los pacientes con tratamiento de esquema fijo recibieron infusiones de 500 mg de rituximab en los días 0 y 14 tras la aleatorización, y en los meses 6, 12 y 18 tras la primera infusión. Se hallaron 81 pacientes que acumularon 248 frente a 381 infusiones, con medianas (RIQ) de 3 (2-4) frente a 5 (5-5) administraciones por paciente, respectivamente³.

Se llevó a cabo un análisis de minimización de costes (CMA, por sus siglas en inglés) empleando Excel® 2016. El modelo desarrollado adoptó la perspectiva del sistema sanitario y evaluó los costes directos derivados del tratamiento de los pacientes. Los costes totales contaban con la adquisición del medicamento, la preparación del medicamento para administración intravenosa, la administración y el seguimiento.

El horizonte temporal fue de 18 meses, acorde a la fase de tratamiento de MAINRITSAN2. Los costes fueron calculados en euros 2018. No se pudieron aplicar descuentos a pesar de haber medido los costes durante más de un año, debido a que no fue posible determinar las fechas exactas de administración de rituximab para el grupo de infusión a intervalos individualizados en la publicación.

Adquisición de medicamentos

Los costes de adquisición de medicamentos (Tabla 1) comprenden el coste de rituximab y la premedicación: metilprednisolona intraveno-

Tabla 1. Costes unitarios de medicamentos

Tipo de administración	Pauta de infusión individualizada	Pauta de infusión de esquema fijo
	Intravenosa	Intravenosa
Pauta	Día 0 y según evolución ANCA y recuento de linfocitos B CD19+	Días 0, 14 y en los meses 6, 12 y 18
Número de administraciones (mediana)	3	5
Dosis	500 mg	500 mg
Rituximab 500 mg	950,09 €	950,09 €
Metilprednisolona intravenosa 100 mg	2,90 €	2,90 €
Dexclorfeniramina intravenosa 5 mg	0,64 €	0,64 €
Paracetamol oral 1.000 mg	0,04 €	0,04 €
Rituximab + premedicación	953,67 €	953,67 €

ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.

sa (100 mg), dexclorfeniramina intravenosa (5 mg) y paracetamol oral (1.000 mg), como se refleja en el ensayo clínico MAINRITSAN2³.

En cuanto al análisis de caso base, se adoptaron los precios de los medicamentos del hospital, incluyendo el 4% de impuestos (IVA) y el descuento del 7,5% de rituximab biosimilar (Truxima® 500 mg⁵, comercializado en Europa desde 2017 e indicado en el tratamiento de GPA y PAM), según se indica en el Real Decreto Ley 8/2010⁶.

Preparación, administración y seguimiento

La decisión sobre qué recursos utilizar en la preparación, la administración y el seguimiento (Tabla 2) se basó en la opinión de expertos clínicos. Los costes unitarios asociados a estos recursos derivaron de una media obtenida de la base de datos sobre costes sanitarios eSalud⁷.

Los costes de preparación consistieron en materiales fungibles (500 ml de solución salina para dilución, jeringa de 50 ml, punzón con toma de aire, alcohol, gasa, bata, guantes de látex, gorro y mascarilla quirúrgicos y bolsa de plástico para su transporte), así como los costes de la reconstitución y dilución de rituximab en condiciones asépticas por parte del personal de enfermería de farmacia (31,34 euros por preparación). Los costes de equipamiento, como el mantenimiento de aparatos electromédicos (cabina de flujo laminar), se consideraron despreciables.

Para los costes del proceso de administración se tuvo en cuenta la estancia del paciente en hospital de día, donde recibió una atención especializada por parte del personal de enfermería (252,24 euros por estancia) y auxiliar de enfermería durante los primeros 30 minutos (5,94 euros/hora). Los sets de administración intravenosa y las soluciones para las diluciones de la premedicación (50 ml de solución salina) se incluyeron como material fungible.

Durante el ensayo MAINRITSAN2, el seguimiento del tratamiento consistió en la extracción de muestras de sangre y pruebas de ANCA y linfocitos B CD19+. Además, los costes de las consultas de medicina interna y de farmacia previas a la administración de rituximab, junto con otros análisis complementarios, se incluyeron conforme a la práctica clínica habitual. Las consultas de medicina interna, la extracción de muestras de sangre y los análisis de sangre fueron trimestrales para el grupo de infusión a intervalos individualizados y antes de la infusión en el esquema fijo, excepto en las primeras dos administraciones (días 0 y 14), que se programaron en la primera visita. Otros análisis complementarios fueron: hemograma completo, análisis de la función renal y hepática, proteína C reactiva, tasa de sedimentación globular, niveles de inmunoglobulinas séricas y examen de orina. Los costes de los estudios de rutina complementarios previos al comienzo del tratamiento se excluyeron del modelo.

Análisis de sensibilidad

Para explorar la solidez de los resultados, se realizaron varios análisis de sensibilidad unidireccionales (S) para dilucidar el impacto por la utilización de distintos supuestos de costes unitarios. Para la realización de los análisis S2 y S3 se consultaron distintas bases de datos europeas sobre precios de medicamentos^{8,10}.

- S1: precio de rituximab MabThera® 500 mg en nuestro hospital con IVA incluido (4%) y 15% de descuento según se indica en el Real Decreto Ley 8/2010⁶.
- S2: el precio más elevado de rituximab en Europa sin IVA incluido.
- S3: el precio más reducido de rituximab en Europa sin IVA incluido.
- S4: considerando los costes unitarios máximos para la preparación, administración y seguimiento⁷.
- S5: considerando los costes unitarios mínimos para la preparación, administración y seguimiento⁷.

El análisis también tuvo en cuenta dos supuestos (S6 y S7), en los que se encuentran el rango intercuartílico de ciclos en el grupo de infusión a intervalos individualizados³, dos seguimientos de consultas en los días 0 y 14 (en lugar de una antes de las infusiones) para la pauta de esquema fijo (S8) y los costes de efectos adversos graves (S9).

- S6: cuatro administraciones por paciente en el grupo de infusión a intervalos individualizados.
- S7: dos administraciones por paciente en el grupo de infusión a intervalos individualizados.
- S8: cinco consultas de medicina interna, cinco extracciones de sangre y cinco análisis de sangre para el seguimiento del tratamiento a intervalos fijos.
- S9: 26 de los receptores de infusión individualizada frente a los 31 de los 81 pacientes en el grupo de esquema fijo mostraron al menos un efecto adverso grave (SAE, por sus siglas en inglés), sin diferencias significativas entre los grupos, y 37 frente a 53 SAE por grupo³. Por cada efecto adverso, se contabilizó un coste unitario de 294 euros¹¹.

Finalmente, un análisis coste-efectividad se aplicó como parte del análisis de sensibilidad empleando la diferencia absoluta en el índice de recaídas entre ambos grupos (7,4%) y el intervalo de confianza del 95% (95% IC -3,1%; 17,9%), aunque esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa.

- S10: 3,1% menos de recaídas con el tratamiento de infusión a intervalos individualizados.
- S11: 7,4% más de recaídas con el tratamiento de infusión a intervalos individualizados.
- S12: 17,9% más de recaídas con el tratamiento de infusión a intervalos individualizados.

Tabla 2. Preparación, administración y costes de seguimiento

	Coste unitario	Número de procesos	
		Pauta de infusión individualizada	Pauta de esquema fijo
Preparación:			
– Personal de enfermería de farmacia	31,34 €	3	5
– Material fungible	2,66 €	3	5
Administración:			
– Asistencia hospitalaria	255,21 €	3	5
– Material fungible	8,06 €	3	5
Seguimiento:			
– Consulta medicina interna	86,46 €	7	4
– Consulta farmacéutica	86,46 €	3	5
– Extracción de sangre por enfermería	19,00 €	7	4
– Examen ANCA	52,11 €	7	4
– Examen linfocitos B CD19+	28,74 €	7	4
– Otros análisis complementarios	104,57 €	7	4

ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.

Tabla 3. Resultados del caso base del análisis de minimización de costes

	Pauta de infusión individualizada	Pauta de esquema fijo	Diferencia de costes
Costes de adquisición	2.861 €	4.768 €	-1.907 €
Costes de preparación	102 €	170 €	-68 €
Costes de administración	790 €	1.316 €	-526 €
Costes de seguimiento	2.296 €	1.596 €	700 €
Costes totales	6.049 €	7.850 €	-1.801 €

Resultados

En el caso base, el coste total por paciente con el tratamiento individualizado con rituximab para el mantenimiento de la remisión de las AAV resultó ser de 6.049 euros, frente a los 7.850 euros con el tratamiento de esquema fijo. Esto significa que se ahorran 1.801 euros (23%) por paciente en los costes directos del sistema sanitario (Tabla 3).

Este ahorro proviene, principalmente, de unos gastos de adquisición de medicamentos más bajos para el tratamiento a intervalos individualizados (2.861 euros frente a 4.768 euros), además de contar con costes de preparación y administración más bajos (892 euros frente a 1.486 euros) por la reducción del número de infusiones por paciente en este tipo de régimen. El tratamiento a intervalos individualizados presentó unos costes de seguimiento más altos (2.296 euros frente a 1.596 euros).

Los resultados del análisis de sensibilidad del S1 al S9 se muestran en la tabla 4.

Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre la diferencia en la tasa de recaída, en el supuesto del S10, el tratamiento a intervalos individualizados sería una estrategia dominante. Se asociaría a una tasa más baja de recaídas (un 3% más baja) y a un coste menor (1.801 euros menos por paciente). En los supuestos del S11 y S12, el tratamiento de esquema fijo supondría una alternativa más cara pero más efectiva, teniendo una razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de 24.338 euros por recaída evitada en el S11. Esto quiere decir que si se emplean los esquemas fijos en lugar de los individualizados en el tratamiento, costaría 24.338 euros por cada recaída evitada. Asimismo, en el supuesto del S12, el RCEI supondría 10.061 euros por cada recaída evitada.

Discusión

El tratamiento individualizado conlleva mayores costes de seguimiento en comparación con el tratamiento de esquema fijo, cuyos gastos de adquisición de medicamentos, preparación y administración son mayores debido a que estos pacientes reciben más ciclos de rituximab. Por lo tanto, los costes del tratamiento individualizado son más bajos que el tratamiento de esquema fijo. Este resultado se aplicó a todos los supuestos contempla-

dos en el análisis de sensibilidad en cuanto a la minimización de costes, enfatizando su solidez.

Independientemente de la reducción global del precio de la adquisición de medicamentos por la comercialización del biosimilar, el coste de adquisición de medicamentos seguirá siendo el principal gasto en la atención de estos pacientes. De modo que los tratamientos que consigan la misma efectividad con menos infusiones de medicamentos tendrán un menor coste. Además, la reducción en número de infusiones en el esquema de tratamiento a intervalos individualizados disminuyó la probabilidad teórica de aparición de efectos adversos y efectos adversos graves. Sin embargo, el ensayo clínico no encontró diferencias estadísticamente significativas sobre seguridad entre ambos grupos³.

Se encontraron numerosos estudios que valoran rituximab como tratamiento de mantenimiento de las AAV, pero solo unos pocos atendieron a aspectos económicos. Richard A. Watts *et al.* realizaron un estudio para calcular el coste global de las AAV. Afirieron que la introducción de terapias biológicas incrementó los costes de los medicamentos, pero algunos de estos aumentos se podían ver compensados por un mejor control de la enfermedad¹². Turner-Stokes *et al.* estudiaron el tratamiento de inducción de AAV con una única dosis de rituximab en lugar de varias. Se plantearon la necesidad de repetir la dosis y adoptaron un protocolo de una única dosis para tratar las AAV activas¹³. Pentek *et al.* evaluaron el impacto de los productos biosimilares en enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas. Sus resultados indicaron que, debido a los bajos precios de los productos biosimilares, se deberían replantear las anteriormente establecidas prácticas de secuencias de tratamiento y criterios de elegibilidad para terapias biológicas. Concluyeron que los productos biosimilares pueden contribuir a un mejor acceso del paciente, así como a un ahorro para el Estado¹⁴.

El estudio MAINRITSAN2³ ha demostrado que las dos modalidades de tratamiento se pueden emplear en la práctica clínica con resultados de eficacia similar. El mayor valor del presente estudio es que proporciona más información para la toma de decisiones en la práctica clínica sobre la elección del tratamiento de mantenimiento para las AAV.

La mayor limitación de este análisis es que la evaluación económica se basa en los resultados de un único estudio, MAINRITSAN2, con un número

Tabla 4. Análisis de sensibilidad del caso base

Supuestos	Régimen de infusión individualizada	Régimen de esquema fijo	Diferencia de costes	
Caso base	6.049 €	7.850 €	1.801 €	-23%
S1 ^a	6.461 €	8.539 €	-2.078 €	-24%
S2 ^b	8.138 €	11.333 €	-3.195 €	-28%
S3 ^c	5.950 €	7.686 €	-1.736 €	-23%
S4	9.490 €	10.971 €	-1.481 €	-14%
S5	4.040 €	5.838 €	-1.798 €	-31%
S6	7.386 €	7.850 €	-465 €	-6%
S7	4.711 €	7.850 €	-3.139 €	-40%
S8	6.049 €	8.141 €	-2.092 €	-26%
S9	6.183 €	8.042 €	-1.859 €	-23%

^a Precio en nuestro hospital: MabThera® 500 mg, 1.091,32 euros.

^b Precio más alto en Europa: MabThera® 500 mg, 12.305,15 kr (Dinamarca) equivalente a 1.650,23 euros.

^c Precio más bajo en Europa: MabThera® 500 mg, 9.703,61 kr (Suecia) equivalente a 920,85 euros.

limitado de pacientes. Por lo tanto, la capacidad estadística para detectar diferencias clínicas significativas entre los grupos en cuanto a tasa de recaída o la incidencia de aparición de efectos adversos graves es acotada. Sin embargo, el presente estudio proporciona la mejor evidencia disponible para la elección de un tratamiento individualizado o fijo de rituximab en la práctica clínica, y cuyo análisis económico añade información sobre costes, también esencial para facilitar la elección. En el supuesto del caso base, se adoptó una eficacia y seguridad similar, por lo que se realizó un análisis de minimización de costes. En cuanto al análisis de sensibilidad, se realizó un análisis coste-efectividad para evaluar la incertidumbre sobre su efectividad. Este último también tenía la limitación de no poder incluir datos de supervivencia y de calidad de vida. Sin embargo, esta información no está disponible en este momento. Tampoco se incluyeron los costes por recaída. En cuanto al análisis coste-efectividad, la estrategia de dosis fijas comienza siendo dominada por la estrategia de individualización y termina siendo más efectiva y costosa. Es complejo discernir si esta estrategia es efectiva, puesto que se desconocen las consecuencias a largo plazo de las recaídas y los efectos adversos. Cuando se conozca esta información, se deberá replantear la mejor estrategia. Por el momento, este análisis económico puede servir de referencia para la elección de la mejor alternativa.

No se pudo aplicar una tasa de descuento debido a la falta de información acerca de cuándo se realizaron los tratamientos sucesivos al grupo de tratamiento de infusión a intervalos individualizados. Sin embargo, este dato no habría sido relevante, puesto que el periodo total del estudio fue de solo 18 meses. Tampoco se pudo obtener información sobre el coste de atención al paciente en el hospital según la duración de la administración del tratamiento. Para ello, se empleó el coste de una visita completa calculando la duración media entre otro tipo de tratamientos y procedimientos médicos. Este hecho no ha influido en los resultados, ya que se trata de una pequeña aportación al coste total. El estudio ha tenido inconvenientes debido a la falta de transparencia en cuanto a precios oficiales occidentales. Pero, sobre todo, por la opacidad de los precios de compra reales de los sistemas sanitarios públicos y las grandes organizaciones o aseguradoras sanitarias. Se aplicaron los precios mostrados en las bases de datos^{9,10}, aunque algunos no estuvieran completamente actualizados. A pesar de ello, este CMA se puede aplicar fácilmente para otros supuestos.

Por último, este análisis se hizo desde la perspectiva del sistema sanitario, sin tener en cuenta las preferencias de los pacientes o los costes indirectos o inmateriales (aunque éstos son muy difíciles de calcular). La opción individualizada requiere más visitas al hospital y extracciones de sangre. También genera incertidumbre en los pacientes, puesto que su plan terapéutico no se define desde su comienzo. Por todo ello, es necesario

que en el futuro se establezca la opción de tratamiento que menos gastos suponga para el paciente, así como que ocasione el menor malestar posible y que menos interfiera con su vida diaria.

Este análisis económico basado en los datos disponibles muestra la alternativa menos costosa entre un tratamiento de mantenimiento individualizado y uno fijo con rituximab para el tratamiento de mantenimiento de las AAV. Desde el punto de vista del sistema sanitario, el tratamiento individualizado es la opción preferible en cuanto a costes directos. Se requieren más estudios que evalúen todos los efectos y costes asociados al tratamiento de mantenimiento de las AAV con rituximab para apoyar la toma de decisiones en gestión clínica y planificación sanitaria.

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

Congreso Europeo Farmacia Hospitalaria, European Association of Hospital Pharmacists. Barcelona: 27 de marzo de 2019.

Aportación a la literatura científica

Con este análisis de minimización de costes se realiza una comparación entre los gastos asociados al tratamiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en el mantenimiento de la vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. Se han publicado cantidad de estudios que evalúan el tratamiento de mantenimiento con rituximab en este tipo de vasculitis, pero solo unos pocos tuvieron en cuenta el punto de vista económico. Por tanto, este estudio proporciona información adicional para la toma de decisiones en la práctica clínica sobre la elección del tratamiento de mantenimiento en las vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.

Según el análisis realizado, rituximab en régimen individualizado constituiría la opción terapéutica más económica, en comparación con rituximab a intervalos fijos. El coste de adquisición del medicamento representa el coste principal en la atención general de estos pacientes. Por lo tanto, los regímenes capaces de alcanzar la misma efectividad con menos infusiones resultarán más económicos.

Bibliografía

- Guillemin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al.; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-80. DOI:10.1056/NEJMoa1404231
- Montante A, Le Bras A, Pagnoux C, Perrodeau E, Ravaud P, Terrier B, et al.; French Vasculitis Study Group. Cost-effectiveness of rituximab versus azathioprine for maintenance treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37[Supl 117]: S137-43.
- Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al.; French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN 2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1143-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212878
- Guillemin L. Comparison Between a Long Term and a Conventional Maintenance Treatment with Rituximab (MAINRITSAN 3). *ClinicalTrials.gov*. NIH US National Institute of Health [página web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health [consultado 07/09/2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02433522?term=rituximab&cond=ANCA+Associated+Vasculitis&rank=1>
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Truxima; [internet] 2017 [consultado 13/07/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004112/WC500222694.pdf
- Real Decreto-Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 126 (24 de mayo de 2010).
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [página web]. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L.; 2007 [consultado 31/08/2018]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- Common European Drug Database [página web] National Health Insurance Fund Administration of Hungary [consultado 06/09/2018]. Disponible en: <http://miha.oep.hu/cedd/>
- Danish Medicines Agency. Medicinpriser.DK. [página web] [consultado 06/09/2018]. Disponible en: <http://www.medicinpriser.dk/>
- The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) [página web] [consultado 07/09/2018]. Disponible en: <http://www.tlv.se/in-english/>
- Costs of Unsafe Care and Cost Effectiveness of Patient Safety Programmes. Health Austria Research and Planning GmbH. Vienna, Austria: Health and Food Safety; 2016 [consultado 07/09/2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/2016_costs_psp_en.pdf
- Watts RA, Robson J, Pearce F. The global burden of anti-neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis: High but unquantified. *Rheumatology*. 2017;56:1439-40. DOI: 10.1093/rheumatology/kew438
- Turner-Stokes T, Sandhu E, Pepper RJ, Stologiewicz NE, Ashley C, Dinneen D, et al. Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab. *Rheumatology*. 2014;53:1395-403. DOI: 10.1093/rheumatology/ket489
- Pentek M, Zrubka Z, Gulacsi L. The Economic Impact of Biosimilars on Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Curr Pharm Des*. 2017;23:6770-8. DOI: 10.2174/1381612824666171129193708



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Cost-minimization analysis of individually tailored or fixed-scheduled rituximab maintenance therapy for antineutrophil-cytoplasm antibody associated vasculitides

Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

Ana Belén Guisado-Gil¹, Marina Muñoz-Burgos¹, Ana Ortega-Eslava², Francisco Javier García-Hernández³, Bernardo Santos-Ramos¹

¹Pharmacy Service, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Spain. ²Pharmacy Service, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra). Spain. ³Internal Medicine Service, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Spain.

Author of correspondence

Ana Belén Guisado Gil
Avda. Manuel Siurot s/n.
41013 Sevilla, Spain.

Email:
anaguigil@gmail.com

Received 3 June 2019;
Accepted 5 December 2019.
DOI: 10.7399/fh.11287

How to cite this paper

Guisado-Gil AB, Muñoz-Burgos M, Ortega-Eslava A, García-Hernández FJ, Santos-Ramos B. Cost-minimization analysis of individually tailored or fixed-scheduled rituximab maintenance therapy for antineutrophil-cytoplasm antibody associated vasculitides. *Farm Hosp.* 2020;44(2):46-50.

Abstract

Objective: Patients included in MAINRITSAN2 trial received either an individually tailored or a fixed-schedule therapy with rituximab as maintenance treatment of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides. The aim of this study was to compare the real-world costs of both arms.

Method: We performed a cost-minimization analysis over an 18-month time period, estimating direct costs—drug acquisition, preparation, administration and monitoring costs— from the health system perspective. We conducted a number of additional sensitivity analyses with different assumptions for unit costs, with further scenarios including the interquartile range of the tailored-infusion group results, different number of monitoring visits for fixed-schedule regimen and different number of reported severe adverse events. A cost-effectiveness analysis was conducted as a sensitivity analysis using the absolute difference in the relapse rate and its confidence interval.

Results: The individually tailored maintenance therapy with rituximab was shown to be a cost-saving treatment compared to the fixed-schedule therapy (6,049 euros vs. 7,850 euros). Savings resulted primarily from

Resumen

Objetivo: Los pacientes incluidos en el ensayo MAINRITSAN2 recibieron una pauta individualizada o un esquema fijo de rituximab como tratamiento de mantenimiento para la vasculitis asociada con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. El objetivo de este estudio es comparar los costes reales de ambos esquemas de tratamiento.

Método: Se llevó a cabo un análisis de minimización de costes sobre un periodo de 18 meses, estimando los costes directos—adquisición del fármaco, preparación, administración y costes de monitorización— desde la perspectiva del sistema de salud. Se realizaron varios análisis de sensibilidad con diferentes supuestos para los costes unitarios, añadiendo escenarios que incluían el rango intercuartílico de los resultados en el grupo de la pauta individualizada, diferente número de visitas de control para el grupo que seguía el esquema fijo y distinto número de eventos adversos registrados. Se realizó un análisis de coste-efectividad como parte del análisis de sensibilidad usando la diferencia absoluta en la tasa de recaída y su intervalo de confianza.

Resultados: El esquema de tratamiento con la pauta individualizada demostró una reducción del coste en comparación con el esquema de dosis fijas (6.049 versus 7.850 euros). El ahorro se debió principalmente a un menor coste en la adquisición del fármaco (2.861 versus 4.768 euros)

KEYWORDS

Rituximab; Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic; ANCA associated vasculitides; Pharmacoeconomy.

PALABRAS CLAVE

Rituximab; Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos; Vasculitis por ANCA; Farmacoeconomía.



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.

lower drug acquisition costs (2,861 vs. 4,768 euros) and lower preparation and administration costs (892 vs. 1,486 euros), due to the lower number of infusions per patient in the tailored-infusion regimen. The tailored-infusion regimen presented higher monitoring costs (2,296 vs. 1,596 euros). This result was replicated in all assumptions considered in the sensitivity analysis of cost-minimization approach.

Conclusions: From the perspective of the health system, the tailored-therapy regimen seems to be the preferable option in terms of direct costs. Further studies assessing all the effects and costs associated to vasculitides maintenance treatment with rituximab are needed to support clinical management and healthcare planning.

Introduction

The use of rituximab as maintenance treatment of antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA) associated vasculitides (AAVs) was supported by MAINRITSAN trial that demonstrated rituximab superiority to azathioprine¹. Moreover, a recent publication concluded that maintenance treatment by rituximab instead of azathioprine could be cost-effective for preventing relapses in patients with AAVs².

MAINRITSAN2 was a randomised, open-label, multicenter, phase III trial conducted in France which evaluated the difference between an individually tailored and a fixed-schedule maintenance therapy with rituximab³. The trial included 162 patients (81 per group) with newly diagnosed or relapsing granulomatosis with polyangiitis (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA) in complete remission after induction therapy and those general characteristics were comparable. ANCA and circulating CD19+ B cells were the biological parameters monitored to re-infuse rituximab in tailored regimen. The conclusion was that AAVs relapse rates did not differ significantly between the two groups over a period of 28 months (18 months of treatment plus 10 months of follow-up). At month 28, 21 patients had suffered 22 relapses: 14/81 (17.3%) in 13 tailored-infusion recipients and 8/81 (9.9%) in 8 fixed-schedule patients ($p = 0.22$). Furthermore, individually tailored-arm patients received fewer rituximab infusions, 248 vs 381 infusions, with medians (interquartile range [IQR]) of 3 (2-4) vs 5 (5-5) administrations, respectively. An extension of MAINRITSAN2 is currently underway (MAINRITSAN3) to assess a long-term maintenance therapy with rituximab⁴.

The fact that fewer rituximab infusions were required with the individually tailored regimen is important in terms of cost. Although, cost-minimisation analysis can not be conducted unless two alternative treatments are demonstrated to be equivalent, in clinical practice, this type of economic evaluation is frequently applied when a clinical relevant difference has not been demonstrated between two alternative options. Based on this, the present study used a cost-minimization analysis as the base approach to examine the real-world costs of an individually

tailored-therapy compared to a fixed-schedule therapy with rituximab for remission maintenance of AAVs to facilitate decision making in clinical practice. A cost-effectiveness analysis has been considered in the sensitivity analysis.

Conclusions: Desde la perspectiva del sistema de salud, la pauta individualizada parece ser la opción preferible en términos de costes directos. No obstante, son necesarios más estudios que evalúen todos los efectos y costes asociados al tratamiento de mantenimiento con rituximab de la vasculitis por anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo para respaldar el manejo clínico y la asistencia sanitaria.

tailored-therapy compared to a fixed-schedule therapy with rituximab for remission maintenance of AAVs to facilitate decision making in clinical practice. A cost-effectiveness analysis has been considered in the sensitivity analysis.

Methods

Model structure & key assumptions

In MAINRITSAN2, tailored-infusion-arm patients received 500 mg of rituximab at randomization and another 500 mg when CD19+ B cell count and/or ANCA changes were documented in trimestral testing. The fixed-schedule therapy patients received 500 mg rituximab infusion on days 0 and 14 post randomization and at months 6, 12, 18 after the first infusion. There were 81 patients in each arm who accumulated 248 vs 381 infusions, with medians (IQR) of 3 (2-4) vs 5 (5-5) administrations per patient, respectively³.

We conducted a cost-minimization analysis (CMA) using Excel® 2016. The model we developed adopted the perspective of the health system, and evaluated direct costs incurred by treating patients. Total costs included drug acquisition, intravenous drug preparation, administration and monitoring costs.

The model time horizon was 18 months in line with the treatment phase of MAINRITSAN2. Costs were calculated in 2018 euros. We could not apply any cost discounting despite costs being measured over a period of more than 1 year because we were unable to determine exact rituximab administration dates in the tailored-infusion group from the trial paper.

Drug acquisition

Drug acquisition costs (Table 1) included cost of rituximab and premedication: intravenous methylprednisolone (100 mg), intravenous dexchlorphe-

Table 1. Drug unit costs

Type of administration	Tailored-infusion regimen	Fixed-schedule regimen
	Intravenous Day 0 and according to ANCA evolution and CD19+ B cell count	Intravenous Days 0, 14 and at months 6, 12 and 18
Regimen		
Number of administrations (median)	3	5
Doses	500 mg	500 mg
Rituximab 500 mg	950.09 €	950.09 €
Intravenous methylprednisolone 100 mg	2.90 €	2.90 €
Intravenous dexchlorpheniramine 5 mg	0.64 €	0.64 €
Oral acetaminophen 1,000 mg	0.04 €	0.04 €
Rituximab + premedication	953.67 €	953.67 €

ANCA: antineutrophil cytoplasm antibody.

niramine (5 mg) and oral acetaminophen (1,000 mg) as reported by the MAINRITSAN2 clinical trial⁸.

For base case analysis, we adopted our hospital's drug prices including 4% value added tax (VAT) and 7.5% discount for rituximab biosimilar (Truxima[®] 500 mg⁵, available on the European market since 2017 and indicated in GPA and MPA treatment), as indicated in Royal Decree of Law 8/2010⁶.

Preparation, administration and monitoring

We based the decision on which resources to use in preparation, administration and monitoring (Table 2) on the opinion of clinical experts. The unit costs associated with these resources were an average obtained from the health costs database eSalud⁷.

Preparation costs consisted of consumable materials (500 mL saline solution for dilution, 50 mL syringe, vented spike, alcohol, gauze, gown, latex gloves, disposable surgical cap and mask, and plastic bag for transport) and rituximab reconstitution and dilution in aseptic conditions by pharmacy nursing staff (31.34 euros per preparation). Equipment costs such as maintenance contracts of electromedical equipment (laminar flow cabinet) were considered negligible.

Costs for administration process included the patient's stay in the treatment room receiving specialized care provided by nurses (252.24 euros per stay) and auxiliary nurses during the first 30 minutes (5.94 euros per hour). Intravenous sets and solutions for premedication dilutions (50 mL saline solutions) were included as consumable materials.

In the MAINRITSAN2 trial, therapy monitoring consisted of extraction of blood samples and ANCA and CD19+ B lymphocytes tests. In addition, costs for Internal Medicine consult, Pharmacy consult before rituximab administration and other complementary analyses were included in keeping with routine clinical practice. Internal Medicine consults, extraction of blood samples and blood tests were trimestral in the tailored-infusion group and before infusion in the other arm, except for the first two administrations (days 0 and 14) that were scheduled in the first visit. Other complementary analyses involved complete blood count, kidney function test, liver function test, reactive C protein, globular sedimentation rate, serum immunoglobulins and urine test. Costs from routine complementary tests before the beginning of treatment were excluded from the model.

Sensitivity analysis

To explore the robustness of the results, we performed several one-way sensitivity analyses (S) to test the impact of using different assumptions for unit costs. To perform S2 and S3 analysis, we consulted different European drug price databases⁸⁻¹⁰.

- S1: price of rituximab MabThera[®] 500 mg in our hospital including VAT (4%) and 15% discount as indicated in Royal Decree of Law 8/2010⁶.
- S2: the highest price for rituximab in Europe without VAT.
- S3: the lowest price for rituximab in Europe without VAT.
- S4: considering maximum unit costs for preparation, administration and monitoring⁷.
- S5: considering minimum unit costs for preparation, administration and monitoring⁷.

The analysis also considered two scenarios (S6 and S7) including the interquartile range of number of cycles in the tailored-infusion group³, two monitoring visits instead of one before infusions of days 0 and 14 in the fixed-schedule regimen (S8) and serious adverse effect costs (S9).

- S6: four administrations per patient in the tailored-infusion group.
- S7: two administrations per patient in the tailored-infusion group.
- S8: five Internal Medicine consults, five blood extractions and five blood tests for monitoring of fixed-schedule regimen.
- S9: 26 of 81 tailored-infusion recipients vs 31 of 81 patients in the fixed-scheduled group reported at least one severe adverse event (SAE), with no statistically significant differences between the groups and 37 vs 53 SAEs per group³. A unit cost for each adverse effect of 294 euros was used¹¹.

Finally, a cost-effectiveness analysis was conducted as sensitivity analysis using the absolute difference in the relapse rate between groups and its 95% confidence interval 7.4% (95%CI -3.1%; 17.9%), although it was not statistically significant.

- S10: 3.1% less relapses with tailored-infusion regimen.
- S11: 7.4% more relapses with tailored-infusion regimen.
- S12: 17.9% more relapses with tailored-infusion regimen.

Results

In the base case, the per-patient total cost for the tailored-infusion regimen with rituximab for remission maintenance of AAVs was 6,049 euros vs 7,850 euros for the fixed-schedule regimen. This represents a saving of 1,801 euros (23%) per patient in direct costs for the health system (Table 3).

Savings were primarily due to lower drug acquisition costs for the tailored-infusion regimen (2,861 euros vs 4,768 euros) in addition to lower preparation and administration costs (892 euros vs 1,486 euros) due to the lower number of infusions per patient in the tailored-infusion regimen. The tailored-infusion regimen presented higher monitoring costs (2,296 euros vs 1,596 euros).

Table 2. Preparation, administration and monitoring costs

	Unit cost	Number of processes	
		Tailored-infusion regimen	Fixed-schedule regimen
Preparation:			
– Pharmacy nursing staff	31.34 €	3	5
– Consumable materials	2.66 €	3	5
Administration:			
– Hospital care	255.21 €	3	5
– Consumable materials	8.06 €	3	5
Monitoring:			
– Internal Medicine consult	86.46 €	7	4
– Pharmacy consult	86.46 €	3	5
– Blood extraction by nursing	19.00 €	7	4
– ANCA test	52.11 €	7	4
– CD19+ B lymphocytes test	28.74 €	7	4
– Other complementary analyses	104.57 €	7	4

ANCA: antineutrophil cytoplasm antibody.

Table 3. Results of base case cost-minimization analysis

	Tailored-infusion regimen	Fixed-schedule regimen	Cost difference
Acquisition costs	2,861 €	4,768 €	-1,907 €
Preparation costs	102 €	170 €	-68 €
Administration costs	790 €	1,316 €	-526 €
Monitoring costs	2,296 €	1,596 €	700 €
Total costs	6,049 €	7,850 €	-1,801 €

The results of the sensitivity analysis S1 to S9 are shown in table 4.

Considering the uncertainty about the difference in relapse rate, in the S10 scenario the tailored-infusion regimen would be a dominant strategy. It would be associated with lower rate of relapses, 3% lower, and lower cost, 1,801 euros less per patient. In the S11 and S12 scenarios, the fixed-schedule regimen would be an alternative more costly and more effective, with an incremental cost effectiveness ratio (ICER) of 24,338 euros per avoided relapse in S11. This means that if the fixed schedule is used instead of the tailored-infusion regimen, it would cost 24,338 euros per avoided relapse. Similarly, in the S12 scenario, the ICER would be 10,061 euros per avoided relapse.

Discussion

The tailored-therapy had higher monitoring costs than the fixed-schedule maintenance therapy, which had higher drug acquisition, preparation and administration costs owing to patients undergoing this regimen receiving more cycles of rituximab. Overall, tailored-therapy costs less than the fixed regimen. This result was replicated in all assumptions considered in the sensitivity analysis of cost-minimization approach, emphasizing its robustness.

Regardless of the global reduction of drug acquisition price due to biosimilar commercialization, drug acquisition cost will still represent the main cost in the overall attention of these patients. Therefore, regimens able to reach the same effectiveness with fewer drug infusions will be less onerous. Furthermore, the reduction in the number of infusions in the tailored-infusion arm decreased the theoretical probability of the occurrence of adverse events and severe adverse events (SAEs). However, the clinical trial found no statistically significant differences between the two groups regarding safety³.

We found a large number of studies evaluating rituximab as a maintenance treatment in AAVs, but only a few looked at economic considerations. Richard A. Watts *et al.* carried out a study to quantify the global burden of AAVs. They declared that the introduction of biological therapies increased drug costs, but some of those increases might be offset by better disease control². Turner-Stokes T. *et al.* studied the induction treatment of AAVs with

a single dose of rituximab instead of several doses. They questioned the need to repeat dosing and adopted a standard single-dose protocol to treat active AAVs¹³. Pentek M. *et al.* evaluated the impact of biosimilars on chronic immune-mediated inflammatory diseases. Their results suggested that, given the lower price of biosimilars, formerly established biological treatment sequence practices and the eligibility criteria for biological treatment should be reconsidered. They concluded that biosimilars may contribute to better patient-access and provide savings to governments¹⁴.

The MAINRITSAN2 study³ has shown that either of the two treatment modalities could be implemented in clinical practice with similar efficacy. The main strength of our study is that it provides added information for decision-making in clinical practice over the choice of the maintenance treatment of ANCA associated vasculitides.

The main limitation of the present analysis is that the economic evaluation is based on the results of a single study, the MAINRITSAN2, with a limited number of patients, and, therefore, limited statistical power to detect as significant some clinically relevant differences between groups in relapse rate or in the incidence of serious adverse effects. However, this study provides the best evidence available to choose in clinical practice between a tailored or fixed rituximab regimen, and this economic evaluation adds costs information for decision making. In the base-case scenario, similar efficacy and safety was assumed and therefore a cost-minimization analysis was performed, and in the sensitivity analysis, a cost-effectiveness analysis was performed to consider the uncertainty in effectiveness. The latter has also the limitation of not including survival or quality of life data; however, this information is not currently available. In addition, cost of relapses were not included. In the cost-effectiveness analysis, the fixed dose strategy goes from being dominated by the tailored strategy to being more effective and more costly. To know whether it is an efficient strategy is difficult as there is uncertainty regarding long term or final outcome consequences of relapses and serious adverse effects. When this information will be available the best strategy will have to be reconsidered, until then this economic evaluation can guide us as the best alternative to select.

A discount rate could not be applied because of the absence of information about when the successive treatments occurred in the tailored therapy

Table 4. Sensitivity analysis of base case

Scenarios	Tailored-infusion regimen	Fixed-schedule regimen	Cost difference	
Base case	6,049 €	7,850 €	-1,801 €	-23%
S1 ^a	6,461 €	8,539 €	-2,078 €	-24%
S2 ^b	8,138 €	11,333 €	-3,195 €	-28%
S3 ^c	5,950 €	7,686 €	-1,736 €	-23%
S4	9,490 €	10,971 €	-1,481 €	-14%
S5	4,040 €	5,838 €	-1,798 €	-31%
S6	7,386 €	7,850 €	-465 €	-6%
S7	4,711 €	7,850 €	-3,139 €	-40%
S8	6,049 €	8,141 €	-2,092 €	-26%
S9	6,183 €	8,042 €	-1,859 €	-23%

^a Price in our hospital: MabThera® 500 mg 1,091.32 euros.

^b Highest price in Europe: MabThera® 500 mg 12,305.15 kr (Denmark) equivalent to 1,650.23 euros.

^c Lowest price in Europe: MabThera® 500 mg 9,703.61 kr (Sweden) equivalent to 920.85 euros.

arm. However, this should not have been significant because the total period of the study was only 18 months. We were also unable to find data on the cost of patient hospital care depending on the duration of the treatment administration; we had to use the cost of a full visit with an average duration calculated among many other types of treatments and medical procedures. This fact would not seem to have influenced results because of the small contribution of this cost to the total cost. Our study was affected by the lack of transparency regarding official prices in the western world and, above all, by the opacity of the real purchase prices of public health systems and large health maintenance organizations or insurers. We have applied the prices available in the databases^{9,10}, although some of them may not be completely updated. In any case, this CMA is easily reproducible for those who wish to apply it in other scenarios.

In this analysis, we have established a point of view of the health system without considering patients' preferences, or indirect and intangible costs (although these are very difficult to measure). The tailored-infusion option requires more medical visits and blood extractions. It also generates uncertainty in patients since their therapeutic plan is not defined from the outset. For these reasons, in the future we need to establish which treatment option generates less expense for patients, less discomfort and less interference in their daily life.

This economic evaluation based on available data shows the cost-saving option between a tailored-therapy and a fixed-schedule regimen with rituximab for the maintenance treatment of AAVs. From the perspective of the health system, the tailored-therapy regimen seems to be the preferable option in terms of direct costs. Further studies assessing all the effects and costs associated to AAVs maintenance treatment with rituximab are needed to support clinical management and healthcare planning.

Bibliography

- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al.; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-80. DOI:10.1056/NEJMoa1404231
- Montante A, Le Bras A, Pagnoux C, Perrodeau E, Ravaud P, Terrier B, et al.; French Vasculitis Study Group. Cost-effectiveness of rituximab versus azathioprine for maintenance treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Supl 117): S137-43.
- Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al.; French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN 2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1143-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212878
- Guillevin L. Comparison Between a Long Term and a Conventional Maintenance Treatment with Rituximab (MAINRITSAN 3). *ClinicalTrials.gov*. NIH US National Institute of Health [webpage]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health [accessed 07/09/2018]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02433522?term=rituximab&cond=ANCA+Associated+Vasculitis&rank=1>
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Truxima; [internet] 2017 [accessed 13/07/2018]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004112/WC500222694.pdf
- Real Decreto-Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 126 (24 de mayo de 2010).
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [webpage]. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L.; 2007 [accessed 31/08/2018]. Available at: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- Common European Drug Database [webpage] National Health Insurance Fund Administration of Hungary [accessed 06/09/2018]. Available at: <http://miha.oep.hu/cedd/>
- Danish Medicines Agency. Medicinpriser.DK. [webpage] [accessed 06/09/2018]. Available at: <http://www.medicinpriser.dk/>
- The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) [webpage] [accessed 07/09/2018]. Available at: <http://www.tlv.se/in-english/>
- Costs of Unsafe Care and Cost Effectiveness of Patient Safety Programmes [internet]. Health Austria Research and Planning GmbH. Vienna, Austria: Health and Food Safety; 2016 [accessed 07/09/2018]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/systems_performance_assessment/docs/2016_costs_psp_en.pdf
- Watts RA, Robson J, Pearce F. The global burden of anti-neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis: High but unquantified. *Rheumatology*. 2017;56:1439-40. DOI: 10.1093/rheumatology/kew438
- Turner-Stokes T, Sandhu E, Pepper RJ, Stologiewicz NE, Ashley C, Dinneen D, et al. Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab. *Rheumatology*. 2014;53:1395-403. DOI: 10.1093/rheumatology/ket489
- Pentek M, Zrubka Z, Gulacsi L. The Economic Impact of Biosimilars on Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Curr Pharm Des*. 2017;23:6770-8. DOI: 10.2174/1381612824666171129193708

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Presentation in Congresses

European Congress of Hospital Pharmacy. European Association of Hospital Pharmacists. Barcelona: March 27, 2019

Contribution to scientific literature

This cost-minimization analysis serves as comparison between costs associated to, either tailored or fixed-schedule maintenance therapy with rituximab, of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides. Numerous studies have been published evaluating rituximab as maintenance treatment for this type of vasculitis. However, few of them have considered its economical perspective. Thus, this study provides additional information for decision-making in clinical practice over the choice of maintenance treatment of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides.

According to this analysis, tailored rituximab regimen would be the most economic therapeutic option against fixed rituximab regimen. Drug acquisition cost will continue being the main expense of the patients' general care. Thus, all regimens that are able to reach the same effectiveness with less infusions will result in being more affordable.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria

Consensus to identify the dangerous drugs risks in hospital pharmacy services

María Ángeles Bernabeu-Martínez^{1,2}, Pedro García-Salom³, Amparo Burgos-San José³, Andrés Navarro-Ruiz⁴, Javier Sanz-Valero^{1,6}, Carmina Wanden-Berghe^{5,6}

¹Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad Miguel Hernández, Campus de Sant Joan d'Alacant, Alicante. España. ²Servicio de Farmacia de Área, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche, Elche (Alicante). España. ⁵Unidad de Hospitalización a Domicilio, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. España. ⁶Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-FISABIO), Alicante. España.

Autor para correspondencia

María Ángeles Bernabeu Martínez
Hospital General Universitario de Alicante
C/ Pintor Baeza s/n.
03010 Alicante, (España).

Correo electrónico:
bernabeu_marmar@gva.es

Recibido el 14 de junio de 2019;
aceptado el 23 de septiembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11290

Cómo citar este trabajo

Bernabeu-Martínez MA, García-Salom P, Burgos-San José A, Navarro-Ruiz A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria. Farm Hosp. 2020;44(2):51-61.

Resumen

Objetivo: Identificar los peligros y definir los riesgos laborales teóricos derivados del proceso de manipulación de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria mediante un consenso de expertos.

Método: Se realizó un consenso de expertos (grupo nominal y técnicas documentales) utilizando un método mixto mediante dos rondas presenciales (reunión de los participantes y aprobación de propuestas) y tres rondas enmascaradas (revisión del material de forma individual). El análisis se aplicó al ámbito de la farmacia hospitalaria y las etapas del proceso se diseñaron mediante notación gráfica normalizada *Business Process Modeling Notation*.

Resultados: Se obtuvo el diagrama de flujo específico para la gestión y trazabilidad de los medicamentos peligrosos, caracterizándose cada una de las fases del proceso general, recopiladas en un cuadro de gestión de etapas y operaciones de recepción y almacenamiento, elaboración, conservación y dispensación de medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria, que sirvió para la posterior descripción de riesgos químicos y vías de exposición.

Abstract

Objective: To identify the hazards and define the theoretical occupational risks arising from the process of handling hazard drugs in hospital pharmacy services on the basis of expert consensus.

Method: An expert consensus was conducted (nominal group and documentary techniques) using a mixed method of two face-to-face rounds (meeting of participants and approval of proposals) and three masked rounds (individualized review). The analysis was applied to the field of hospital pharmacy. The stages of the process were designed using the standardized graphical Business Process Model and Notation.

Results: A specific flowchart was obtained for the management and traceability of hazardous drugs. All general process phases were characterized. A management chart included operations addressing the reception and storage, compounding, conservation, and dispensation of hazardous drugs in hospital pharmacy services. This chart provides a description of the chemical hazards and exposure routes.

PALABRAS CLAVE

Sustancias peligrosas; Antineoplásicos; Citoestáticos; Salud laboral; Control de calidad; Evaluación del proceso; Gestión de la información.

KEYWORDS

Hazardous substances; Antineoplastic agents; Cytostatic agents; Occupational health; Quality control; Process assessment; Information management.



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

Conclusiones: Los medicamentos peligrosos deben integrarse en un sistema normalizado de gestión con el fin de mejorar la seguridad del paciente y de los profesionales sanitarios, a la vez que se maximizan la eficiencia de los recursos y minimizan los incidentes procesales, garantizando la calidad y la seguridad del proceso de manipulación de medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia. Sería deseable, una vez se han identificado los peligros, llevar a cabo una evaluación de los riesgos siguiendo una metodología sistemática y de abordaje preventivo que permita calibrar la probabilidad de ocurrencia y la gravedad de cualquier suceso adverso.

Introducción

La manipulación de medicamentos peligrosos (MP), según la Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo (EU-OSHA), es uno de los factores de riesgo más importantes para la salud de los profesionales sanitarios¹. El dato es contundente: se estima que en Europa hay más de 12,7 millones de profesionales sanitarios que manipulan MP, lo que implica que en este mismo continente la exposición laboral cause, según estimaciones, 2.220 nuevos casos de leucemia que dan lugar a 1.467 muertes de profesionales sanitarios².

El término «medicamento peligroso» es definido por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) como cualquier fármaco que haya demostrado, tanto en estudios animales como en humanos, carcinogenicidad, teratogenia u otra toxicidad para el desarrollo, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y/o toxicidad en órganos a dosis bajas, así como aquellos fármacos con estructura o perfiles de toxicidad similares a otros fármacos existentes considerados peligrosos con anterioridad³.

Es evidente, por tanto, que los MP conllevan un riesgo químico para los profesionales implicados en su manipulación, tal y como demuestran numerosos estudios⁴⁻¹³.

En este sentido, la evaluación de riesgos se torna uno de los puntos clave en la gestión y control del proceso de los MP, dado que sobre sus resultados se sustentan todas las medidas adoptadas para garantizar la seguridad del proceso¹⁴. Con este fin, existen múltiples modelos de evaluación de riesgos descritos en la literatura científica¹⁵, y aunque cada uno presenta sus peculiaridades, todos ellos tienen como común denominador el primer paso, indispensable para su correcta gestión: la identificación de los peligros asociados al proceso.

No obstante, aunque a nivel normativo así se exige¹⁶ y existe conciencia sobre su necesidad, los trabajos que describen un análisis de riesgos aplicado a los MP son escasos: en el año 2009, un equipo francés de farmacéuticos de hospital aplicó la metodología de «análisis de peligros y puntos críticos de control» al proceso de preparación en el servicio de farmacia, limitando su propuesta a los medicamentos antineoplásicos¹⁷ y, salvo omisión, hasta la fecha el grupo de consenso americano para los MP, The Hazardous Drug Consensus Group, es el único que ha establecido una propuesta metodológica concreta para llevar a cabo un análisis de riesgos aplicado a los MP¹⁸.

Por todo lo mencionado, el objetivo de este trabajo fue identificar los peligros y definir los riesgos laborales teóricos derivados del proceso de manipulación de los MP en los servicios de farmacia hospitalaria mediante un consenso de expertos.

Métodos

Diseño

Se realizó un consenso de expertos (grupo nominal y técnicas documentales) utilizando un método mixto mediante dos rondas presenciales (reunión de los participantes y aprobación de propuestas) y tres rondas enmascaradas (revisión del material de forma individual). El desarrollo del trabajo se realizó entre noviembre de 2018 y mayo de 2019.

Grupo de expertos

Para la selección del grupo de expertos se establecieron los siguientes criterios objetivos:

Conclusions: The hazardous drug process should be integrated in a standard management system to improve the safety of patients and health-care professionals. Efficiency can be maximized and procedural incidents minimized, thereby ensuring the quality and the safety of hazardous drugs handling in hospital pharmacy services.

Once hazards are identified, risk assessment should be implemented using a systematic and preventative methodology to minimize the risk and severity of any adverse event.

- Conocimientos y experiencia previa: experiencia profesional de más de cinco años en un puesto donde se manipulen MP o se realice la evaluación de riesgos.
- Ámbito: atención primaria, hospitalaria, domiciliaria o salud pública

Procedimiento

El consenso se desarrolló en siete fases que se detallan a continuación:

- Fase 1 (fase previa al consenso de expertos): Revisión bibliográfica de los antecedentes y protocolos relacionados con la vigilancia de peligros (retroalimentación controlada), a través de la identificación, recogida y análisis de documentos relacionados con el hecho o contexto estudiado. Esta revisión fue publicada en el año 2018⁹.
- Fase 2 (noviembre-diciembre 2018): Preparación de la documentación inicial y generación del primer flujograma y su cuadro de gestión.
- Fase 3 (enmascarada) (enero 2019): Revisión de este material y aporte de correcciones.
- Fase 4 (presencial) (febrero 2019): Puesta en común de las aportaciones realizadas y corrección de los documentos.
- Fase 5 (enmascarada) (marzo 2019): Nueva revisión de los documentos y nuevas aportaciones si se consideraba necesario.
- Fase 6 (presencial) (abril 2019): Aceptación de las últimas revisiones realizadas y generación del material corregido.
- Fase 7 (enmascarada) (mayo 2019): Aprobación final del material por unanimidad: flujograma y cuadro de gestión.

Ámbito de aplicación

El análisis se aplicó al ámbito de la farmacia hospitalaria.

Etapas del proceso

Se diseñó mediante notación gráfica normalizada *Business Process Modeling Notation* (BPMN) el flujograma que simboliza el esquema general de la gestión operativa de la cadena logística del MP en los servicios de farmacia hospitalaria. A partir de éste, se efectuó una gestión total de la trazabilidad de cada una de las etapas, realizando para cada una de ellas los diagramas BPMN²⁰, desarrollándose finalmente el cuadro de gestión correspondiente. Este modelo, implementado anteriormente por Bernabeu Soria et al.²¹, permitió analizar y caracterizar cada uno de los pasos dentro del proceso, lo que facilitó el análisis de cada uno de ellos y la determinación de los posibles peligros. Además, esta técnica fue implantada y verificada con éxito por Cervera Peris et al.²². Esta metodología permitió que los procesos pudieran ser fácilmente escalados (ampliados), si en algún momento hubiera sido necesario, permitiendo eficiencia y eficacia ante cualquier cambio o nuevo requerimiento. Las etapas a controlar se obtuvieron a partir de la revisión sistemática llevada a cabo por Bernabeu et al.¹⁹: recepción y almacenamiento, elaboración, conservación y dispensación.

Comprobación *in situ*

A partir de los documentos desarrollados se llevó a cabo la identificación de cada una de las etapas, operaciones y de sus posibles puntos de control. Posteriormente se verificó en el lugar donde se realizan las operaciones, la correspondencia entre los documentos desarrollados (diagrama de flujo y cuadro de gestión) y las etapas que configuran el proceso de manipulación de MP.

Nomenclatura

El léxico aceptado y utilizado en la generación de los documentos fue:

- Proceso: conjunto de actividades interrelacionadas que se llevan a cabo de forma ordenada por parte de un grupo de actores para alcanzar un fin predefinido.
- Etapa: cada subproceso existente en el flujograma final.
- Operación: cada una de las actividades o pasos que conforman una etapa.
- Peligro: agente con capacidad intrínseca potencial para causar daño a la salud del profesional sanitario⁵, clasificándose según su naturaleza en:
 - Peligro físico: objetos o fragmentos de éstos que puedan causar lesiones al trabajador.
 - Peligro biológico: cualquier tipo de microorganismo procedente de un paciente que, bien por contacto directo o indirecto (a través de tejidos y/o fluidos del paciente), puedan producir una infección en el profesional sanitario.
 - Peligro químico: agente químico (MP) que por su capacidad intrínseca tóxica pueda causar daño al personal que lo manipule.
- Riesgo: posibilidad de que un trabajador sufra un determinado daño derivado de la exposición a un peligro⁵, categorizándose en:
 - Riesgo físico: cortes con vidrio y otros materiales, pinchazos con objetos punzantes, etc.
 - Riesgo biológico: exposición a agentes infecciosos vía parenteral (pinchazos tras administración de un MP a un paciente infectado).
 - Riesgo químico: exposición al MP por vía inhalatoria, a través de piel o mucosas, contacto con ojos, ingestión y parenteral.

Grado de consenso

Las etapas que suscitaron desacuerdo fueron contrastadas mediante técnicas documentales hasta llegar a un grado de consenso del 100%.

Resultados

El promedio de años de experiencia de los/las expertos/as fue de $22 \pm 3,17$, mediana igual a 25,50, con máximo de 28 y mínimo de 8 años; en todos los casos el grado de cumplimiento de los criterios objetivos de elección fue del 100%. Las características de los expertos que conformaron el grupo se resumen en la tabla 1.

Diagrama de flujo y cuadro de gestión

A partir del consenso de expertos se diseñó, como paso previo, el esquema general del proceso (Figura 1), que facilitó el desarrollo del proceso global (Figura 2). En esta figura se describieron todas y cada una de las etapas que integraban el procedimiento de gestión de la trazabilidad del MP en los servicios de farmacia hospitalaria, lo que permitiría su seguimiento y reproducibilidad.

Cada una de las etapas fue recogida en una tabla con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, codificándose para cada etapa del proceso las siguientes variables (Tabla 2): etapa, operación y número de operación (número que aparece en cada una de las operaciones del flujograma y que facilita su identificación en los diferentes documentos), presencia de peligro (sí/no) y tipo de peligro identificado (químico y físico) y vías de exposición a los MP (piel y mucosas, ingestión, vía ocular, inyección y vía ocular).

Se establecieron 42 operaciones correspondientes a las cuatro etapas del proceso de manipulación llevadas a cabo en los servicios de farmacia hospitalaria: 17 (40,5%) operaciones en la recepción y almacenamiento, 19 (45,2%) correspondientes a la etapa de elaboración, 5 (12%) actividades durante la conservación y 1 (2,4%) operación en la dispensación.

Determinación de los posibles peligros

Del estudio del cuadro de gestión, se identificó algún tipo de peligro en 22 operaciones (52,4%). La distribución de estos peligros según su naturaleza fue: 12 operaciones con peligro físico (28,6%) y 22 operaciones

con peligro químico (52,4%). No se identificó ningún peligro biológico (Tabla 2).

Grado de consenso

El grado de consenso final entre los expertos fue del 100% para todas las etapas, operaciones y peligros identificados, si bien el desarrollo de la etapa de recepción y almacenamiento fue la que mayor discrepancia inicial suscitó. En los casos en los que hubo desacuerdo, se recurrió a la evidencia científica disponible hasta llegar al 100% de nivel de acuerdo.

Discusión

El riesgo para la salud del manejo de los MP ha sido estudiado y bien argumentado en la literatura científica y constituye una creciente preocupación desde el punto de vista de la salud laboral²³.

Este trabajo se focalizó en la identificación y análisis de los peligros y riesgos teóricos derivados de éstos, en el proceso logístico de los MP en los servicios de farmacia hospitalaria, como fase inicial de una evaluación de riesgos. Dicho estudio implicó un conocimiento detallado de la totalidad del proceso y de las etapas que lo componen, resultando crucial el desarrollo de diagramas de flujo, pues, tal y como establecen Ramos-Merino *et al.*²⁴, éstos condensan mucha información en poco espacio, representan visualmente el flujo de actividades involucradas y facilitan una rápida y eficaz comprensión del proceso.

Las principales discrepancias entre los expertos surgieron en aquellas etapas menos descritas en la literatura, como es el caso de la recepción y almacenamiento, y donde la variabilidad en la práctica asistencial es mayor, principalmente limitada por los recursos humanos, materiales e instalaciones disponibles en cada centro sanitario. A pesar de ello, y tras combinar las opiniones de los expertos con la evidencia científica, se llegó a un nivel de acuerdo del 100%.

Del estudio del flujograma del proceso general, llamó la atención que prácticamente la mitad de las operaciones que lo componen se condensan en la etapa de elaboración. Este hecho no es de extrañar, teniendo en cuenta el heterogéneo catálogo de MP que se preparan en los servicios

Tabla 1. Características de los expertos que constituyeron el grupo ($n = 6$)

Características	Participantes	
	n	%
Sexo		
Hombres	3	50,0
Mujeres	3	50,0
Perfil de conocimientos y experiencia		
Manejo de medicamentos peligrosos	4	66,7
Evaluación de riesgos	2	33,3
Ambos	0	0,0
Profesión		
Médico	1	16,7
Farmacéutico	5	83,3
Ámbito de trabajo		
Hospital	4	66,7
Atención primaria	1	16,7
Salud pública	1	16,7
Área de trabajo		
Unidad hospitalización a domicilio	1	16,7
Farmacia hospitalaria	4	66,7
Farmacéutico salud pública	1	16,7
Comunidad autónoma		
Comunidad Valenciana	6	100,0

de farmacia en la actualidad (bolsas de infusión, jeringas, infusores, formas tópicas, formas orales sólidas y líquidas, colirios, etc.). Además, en los últimos años, este tipo de procesos han aumentado su complejidad con el fin de dar un paso hacia delante en el control de aspectos críticos que influyen en la seguridad del personal sanitario, del paciente y del propio medicamento. Esto explica la existencia de múltiples operaciones de control y protección durante la etapa de elaboración (operaciones 19, 23, 24, 25, 26, 28 y 32 [véanse Tabla 2 y/o Figura 2]), así como la utilización de dispositivos y equipos sofisticados que permiten reducir al mínimo posible la contaminación del área de trabajo y del medio ambiente y, por ende, garantizar la seguridad de los trabajadores.

El riesgo principal e inherente a la utilización de los MP es el químico, debido a las características intrínsecas de peligrosidad que los definen (carcinogenicidad, teratogenia, genotoxicidad, toxicidad reproductiva o para el desarrollo o en órganos a dosis bajas). No obstante, el hecho de que durante las etapas de recepción y almacenamiento y elaboración se puedan manipular objetos cortantes y punzantes (como envases de vidrio que contienen el MP y agujas para la elaboración), determinó la existencia adicional, aunque en menor medida, de peligros físicos (operaciones 2, 4-7, 11-13, 20, 21, 27 y 29 de la Tabla 2). No se encontraron peligros biológicos, al no existir contacto directo con el enfermo y/o fluidos de éste durante las etapas del proceso llevadas a cabo en los servicios de farmacia.

Figura 1. Manipulación de medicamentos peligrosos en servicios de farmacia hospitalaria.

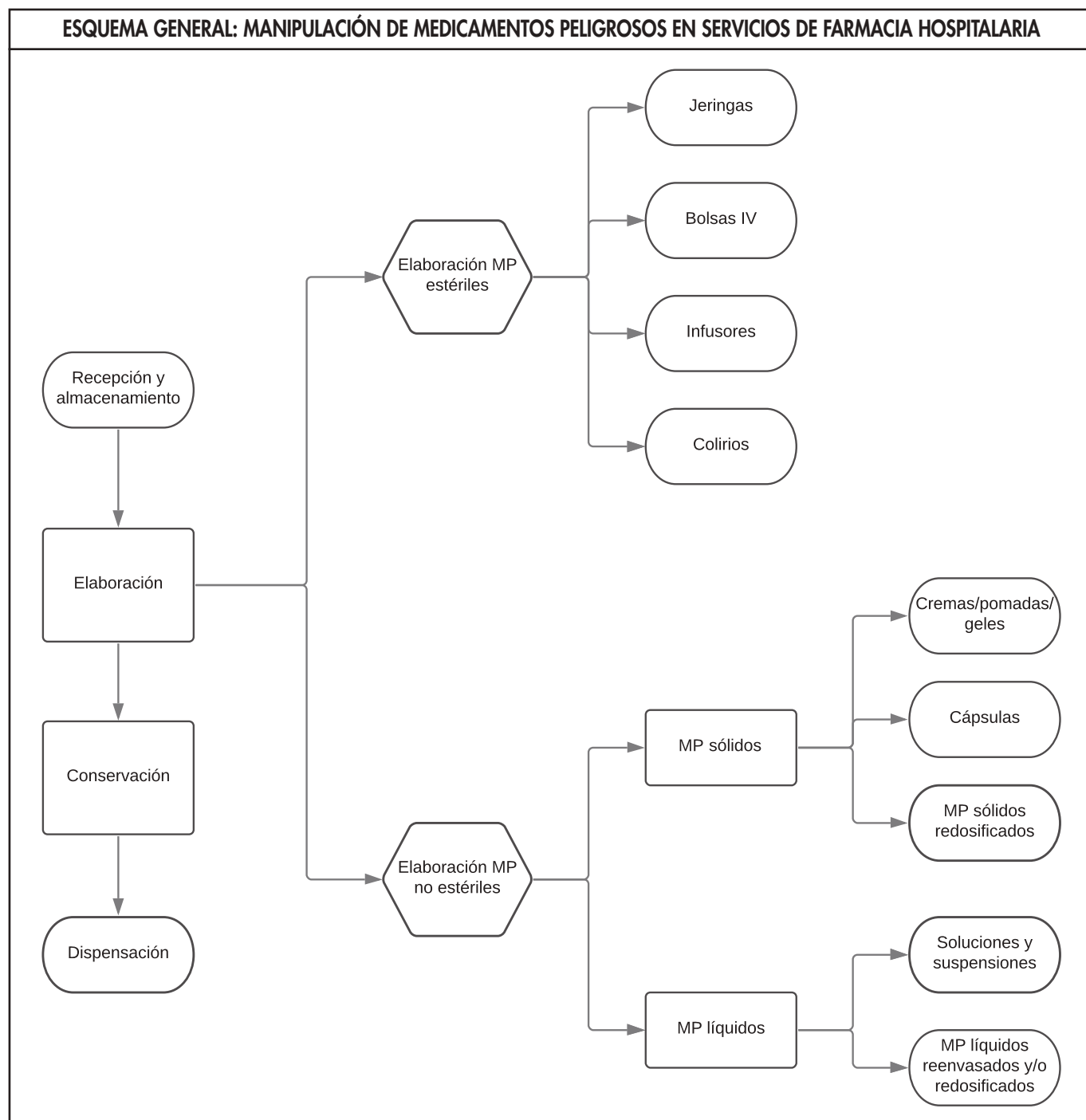


Figura 2. Manipulación de medicamentos peligrosos (MP) en servicio de farmacia - proceso global (1/2).

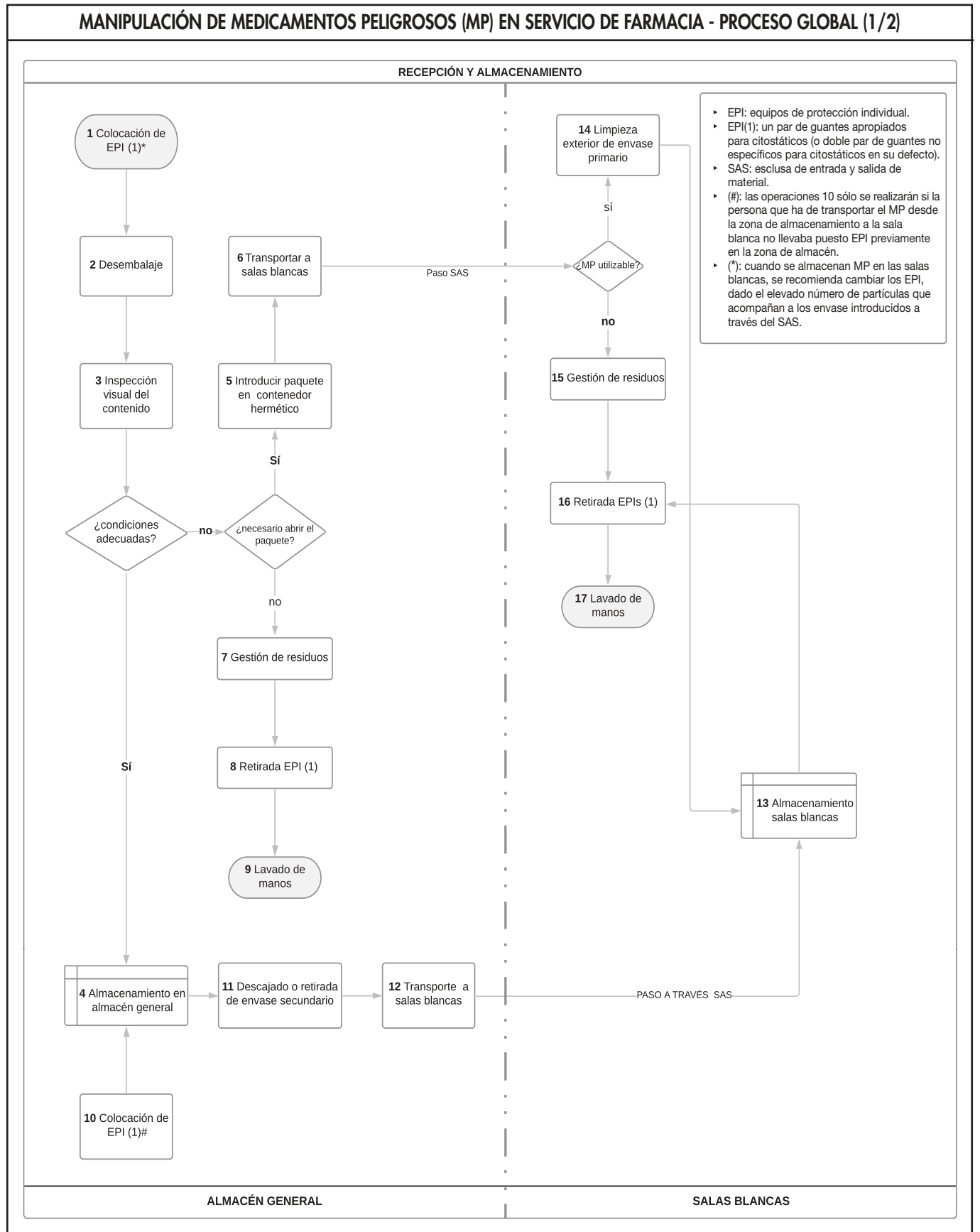


Tabla 2. Cuadro de gestión de riesgos por etapas

ETAPAS Y OPERACIONES DEL PROCESO DE MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS ESTÉRILES Y NO ESTÉRILES						
Etapa	Núm.†	Operación	Peligro	Físico	Químico	Riesgo químico (vías de exposición)
Recepción y almacenamiento	1	Colocación de EPI ⁽¹⁾ (ver flujograma)	NO	-	-	-
	2	Desembalaje	Sí	Sí (si existe algún envase roto, cortes con cristales)	Sí (exposición si pérdida de integridad del envase primario)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	3	Inspección visual del contenido	NO	-	-	-
	4	Almacenamiento en almacén general	Sí	Sí (rotura de ampollas, viales de vidrio, que puedan producir cortes)	Sí (exposición si pérdida de integridad de envase, derrame o salpicadura)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	5	Introducción de paquete en contenedor hermético (si condiciones de envases no adecuadas)	Sí	Sí (si existe algún envase roto, cortes con cristales)	Sí (exposición si derrames o pérdida de integridad del envase primario)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	6	Transporte a salas blancas	Sí	Sí (rotura de recipiente hermético que contiene MP)	Sí (exposición si derrames o pérdida integridad del envase)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	7	Gestión de residuos	Sí	SI (cortes si envases de vidrio)	Sí (exposición si pérdida de integridad de envase, derrame)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	8	Retirada de EPI ⁽¹⁾	Sí	NO	Sí (exposición por contacto con residuos de MP si retirada inadecuada)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	9	Lavado de manos	NO	-	-	-
	10	Colocación de EPI ⁽¹⁾	NO	-	-	-
	11	Descajado (retirada de envase secundario)	Sí	Sí (cortes si rotura accidental del envase primario de vidrio)	Sí (exposición si pérdida de integridad de envase, derrame o salpicadura)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	12	Transporte a salas blancas	Sí	Sí (rotura de envases que contiene MP y cortes si envases de vidrio)	Sí (exposición si derrames o pérdida integridad del envase)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	13	Almacenamiento en salas blancas	Sí	Sí (cortes si rotura accidental del envase primario de vidrio)	Sí (exposición si pérdida de integridad de envase, derrame o salpicadura)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	14	Limpieza exterior de envase primario de aquellos MP utilizables	Sí	NO	Sí (exposición por contacto con envase de MP contaminado)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	15	Gestión de residuos	Sí	NO	Sí (exposición por contacto con residuos de MP)	Ídem operación n.º 7
	16	Retirada de EPI ⁽¹⁾	Sí	NO	Sí (exposición por contacto con residuos de MP si retirada inadecuada)	Ídem operación n.º 8
	17	Lavado de manos ⁽²⁾	NO	-	-	-

Tabla 2 (cont.). Cuadro de gestión de riesgos por etapas

ETAPAS Y OPERACIONES DEL PROCESO DE MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS ESTÉRILES Y NO ESTÉRILES						
Etapas	Núm.†	Operación	Peligro	Físico	Químico	Riesgo químico (vías de exposición)
Elaboración (etapas comunes previas)	18	Lavado de manos	NO	–	–	–
	19	Colocación de EPI ⁽²⁾ (ver flujograma)	NO	–	–	–
	20	Preparación de materiales de partida en batea	SÍ	SÍ (cortes si rotura de envases de MP de vidrio)	SÍ (exposición si pérdida de integridad de envase, derrame o salpicadura)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular
	21	Limpieza de envases primarios de MP (si elaboración de MP estéril)	SÍ	SÍ (cortes si rotura de envases de MP de vidrio)	SÍ (exposición si pérdida de integridad de envase, derrame o salpicadura)	<input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	22	Etiquetado	NO	–	–	–
	23	Validación primera de la batea	NO	–	–	–
	24	Colocación de EPI ⁽³⁾	NO	–	–	–
	25	Colocación de paño sobre superficie de trabajo	NO	–	–	–
	26	Validación segunda de la batea	NO	–	–	–
Elaboración		27.1. Elaboración de jeringas para administración parenteral (s.c., i.m., i.t., bolo i.v.)	SÍ	SÍ (cortes si rotura de envases de MP de vidrio o ampollas, pinchazos si utilización de agujas ⁽⁴⁾)	SÍ (exposición si derrames, salpicaduras, generación de aerosoles o inyección accidental)	
		27.2. Elaboración de bolsas para perfusión intravenosa	SÍ	SÍ (cortes si rotura de envases de MP de vidrio o ampollas, pinchazos si utilización de agujas ⁽⁴⁾)	SÍ (exposición si derrames, salpicaduras, generación de aerosoles o inyección accidental)	
		27.3. Elaboración de infusores	SÍ	SÍ (cortes si rotura de envases de MP de vidrio o ampollas, pinchazos si utilización de agujas ⁽⁴⁾)	SÍ (exposición si derrames, salpicaduras, generación de aerosoles o inyección accidental)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input checked="" type="checkbox"/> Inyección/punción
		27.4. Elaboración de colirios	SÍ	SÍ (cortes si rotura de envases de MP de vidrio o ampollas, pinchazos si utilización de agujas ⁽⁴⁾)	SÍ (exposición si derrames, salpicaduras, generación de aerosoles o inyección accidental)	<input checked="" type="checkbox"/> Inhalación
		27.5. Elaboración de formas tópicas (cremas, pomadas, geles)	SÍ	SÍ (cortes si rotura de envases de MP de vidrio o ampollas, pinchazos si utilización de agujas ⁽⁴⁾ , golpes al triturar, cortes al partir comprimidos)	SÍ (exposición si derrames, salpicaduras, generación de aerosoles, inhalación de polvo)	
		27.6. Elaboración de cápsulas	SÍ	SÍ (golpes si necesario al triturar MP de partida)	SÍ (inhalación de polvo, exposición por contacto con piel y mucosas)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input type="checkbox"/> Vía ocular
		27.7. Redosificación de MP sólidos ⁽⁵⁾	SÍ	SÍ (golpes al triturar MP, cortes al partir comprimidos)	SÍ (inhalación de polvo, exposición por contacto con piel y mucosas)	<input type="checkbox"/> Inyección/punción <input checked="" type="checkbox"/> Inhalación
		27.8. Elaboración de suspensiones y soluciones	SÍ	SÍ (cortes si rotura de envases de MP de vidrio o ampollas, pinchazos si utilización de agujas ⁽⁴⁾ , golpes al triturar, cortes al partir comprimidos)	SÍ (exposición si derrames, salpicaduras, generación de aerosoles, inhalación de polvo)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input checked="" type="checkbox"/> Inyección/punción
		27.9. Redosificación/reenvasado de MP líquidos	SÍ	SÍ (cortes si rotura de envases de MP de vidrio o ampollas, pinchazos si utilización de agujas ⁽⁴⁾)	SÍ (exposición si derrames, salpicaduras, generación de aerosoles)	<input checked="" type="checkbox"/> Inhalación

Tabla 2 (cont.). Cuadro de gestión de riesgos por etapas

ETAPAS Y OPERACIONES DEL PROCESO DE MANIPULACIÓN DE MEDICAMENTOS PELIGROSOS ESTÉRILES Y NO ESTÉRILES						
Etapas	Núm. [†]	Operación	Peligro	Físico	Químico	Riesgo químico (vías de exposición)
Elaboración (etapas comunes finales)	28	Control de calidad y trazabilidad durante la elaboración (mediante sistemas informatizados de trazabilidad, o bien doble <i>checking</i> (control sin sistemas tecnológicos)	NO	-	-	-
	29	Gestión de residuos	SÍ	SÍ (cortes con ampollas o viales de vidrio, pinchazos con agujas)	SÍ (exposición si derrame o salpicadura)	Ídem operación n.º 7
	30	Retirada de EPI ⁽⁶⁾	SÍ	NO	SÍ (exposición por contacto con residuos de MP si retirada inadecuada)	Ídem operación n.º 8
	31	Lavado de manos ⁽²⁾	NO	-	-	-
	32	Control de calidad del producto terminado	NO	-	-	-
	33	Empaquetado	SÍ	NO	SÍ (exposición si pérdida de integridad de envase)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	34	Retirada de EPI ⁽²⁾	SÍ	NO	SÍ (contacto con restos de MP si retirada incorrecta)	Ídem operación n.º 8
	35	Gestión de residuos	SÍ	NO	SÍ (exposición por contacto con residuos de MP)	Ídem operación n.º 7
Conservación	36	Lavado de manos ⁽²⁾	NO	-	-	-
	37	Conservación (si procede)	SÍ	NO	SÍ (exposición por pérdida de integridad del envase)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación
	38	Control visual	NO	-	-	-
	39	Comunicar incidente al responsable de fabricación	NO	-	-	-
	40	Análisis de causas	NO	-	-	-
Dispensación	41	Gestión de residuos	NO	-	-	-
	42	Dispensación	SÍ	NO	SÍ (exposición por pérdida de integridad del envase)	<input checked="" type="checkbox"/> Piel o mucosas <input checked="" type="checkbox"/> Ingestión <input checked="" type="checkbox"/> Vía ocular <input type="checkbox"/> Inyección/punción <input type="checkbox"/> Inhalación

[†]Número que aparece en cada una de las operaciones del flujograma y que facilita su identificación en la tabla.

^{††}Ver flujograma.

⁽¹⁾ La operación 10 sólo se realizará si la persona responsable de transportar los MP desde el almacén general a las salas blancas no llevaba puesto los EPI previamente en la zona de almacén; ⁽²⁾ el lavado de manos suele consistir en una higienización de éstas con solución antiséptica cuando no se ha de salir de las salas blancas porque el trabajo en ellas no ha finalizado. Si se sale de éstas, el lavado de manos se realiza con agua y jabón; ⁽³⁾ los EPI que se utilicen para la elaboración variarán en función del tipo de MP elaborado (estéril o no estéril); ⁽⁴⁾ en el caso de elaboración de formas farmacéuticas a partir de MP contenido en ampolla, la utilización de agujas se hace necesaria; ⁽⁵⁾ redosificar formas sólidas íntegras: partir, cortar, triturar comprimidos, abrir cápsulas; ⁽⁶⁾ la retirada de EPI se realiza paulatinamente, conforme se pasa de salas con diferentes grados de calidad ambiental, siguiendo el procedimiento normalizado de trabajo establecido.

EPI: equipos de protección individual; i.m.: intramuscular; i.t.: intratecal; i.v.: intravenoso; MP: medicamento peligroso; s.c: subcutáneo.

Por el contrario, si bien es cierto que existe la posibilidad de que los peligros físicos se materialicen (cortes con envases de vidrio o fragmentos de éstos y/o pinchazos con agujas), es importante apuntar que, en la práctica, este tipo de riesgos se han minimizado enormemente debido a la expansión de la utilización de dispositivos y equipos sin agujas, conexiones *luer-lock* y al uso generalizado de envases destinados a contener los MP de materiales plásticos tipo poliolefinas, siendo anecdótica la utilización del vidrio, que queda relegado a situaciones puntuales por problemas de incompatibilidad del MP¹⁴.

Dada la magnitud del problema, no es de extrañar que en los últimos años, múltiples organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, sociedades científicas y paneles de expertos, insten a los responsables de las organizaciones sanitarias a la realización de una evaluación de los riesgos asociados al circuito de utilización de los MP^{16,18,23,25,27}. Identificar el peligro, en cualquier caso, supone el primer paso para mejorar la seguridad laboral.

A pesar de la utilidad de este trabajo como base de futuros proyectos, es necesario mencionar varias limitaciones, la primera de ellas relacionada con la selección de los expertos. Si bien es cierto que hubiese sido deseable y enriquecedor contar con la opinión de otros perfiles de expertos, como especialistas en riesgos laborales, preventivistas o técnicos de salud laboral (por su alto grado de conocimiento en la materia), así como enfermeros o técnicos en farmacia (por ser personal que trabaja directamente en las áreas indicadas), la elevada carga de trabajo y la ausencia de incentivos en el desarrollo de este trabajo hizo que no se consiguiese representación de todos los perfiles deseados. No obstante, es importante apuntar que esta es una fase inicial de identificación y descripción del proceso, preámbulo de un análisis de riesgo en el que se contará con la opinión de un abanico de perfiles más amplio. Por otra parte, la descripción del proceso y la identificación de los peligros están limitadas a la práctica asistencial en dos hospitales y a los conocimientos teóricos (para los que no existe una evidencia sólida, debido, por una parte, a la ausencia de publicación de registros sobre eventos adversos que permitan identificar los peligros, y por otra, a la gran heterogeneidad de las guías publicadas a nivel internacional¹⁹, lo que puede mermar la validez externa y la aplicabilidad en otros ámbitos. Sin embargo, el elevado nivel de conocimiento de los participantes en manipulación de MP, apoyada por la revisión sistemática realizada como fase inicial al consenso de expertos, hace pensar que el trabajo desarrollado presenta una alta reproducibilidad. En cualquier caso, el análisis de riesgos es un proceso dinámico, que requiere ser reevaluado periódicamente en base a las no conformidades obtenidas, por lo que cualquier sesgo derivado de la subjetividad de los expertos participantes podrá ser corregido en un futuro.

Por todo lo anteriormente expuesto, se podría concluir que los MP deben integrarse en un sistema normalizado de gestión con el fin de mejorar la seguridad del paciente y de los profesionales sanitarios, a la vez que se maximizan la eficiencia de los recursos y minimizan los incidentes procesales. Con el sistema propuesto, se permite establecer un sistema global cuyas etapas quedan totalmente caracterizadas con el fin de garantizar la calidad y la seguridad del proceso de manipulación de MP en los servicios de farmacia.

Sería deseable, una vez se han identificado los peligros, llevar a cabo una evaluación de los riesgos siguiendo una metodología sistemática y de abordaje preventivo que permita estimar la probabilidad de ocurrencia y la gravedad de cualquier suceso adverso.

Bibliografía

- De Jong T, Pawlowska-Cypriasiak K, Hildt-Ciupińska K, Bos E, Nicolescu G, Trifu A, et al. Current and emerging occupational safety and health (OSH) issues in the healthcare sector, including home and community care: European Risk Observatory Report. Luxembourg: European Union Publications Office; 2015.
- Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud. Cuando los medicamentos son un riesgo. Información para el personal sanitario [Internet]. España: Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social; 2018 [consultado 18/02/2019]. Report No.: AS2017-0047. Disponible en: <http://istas.net/descargas/guia medicamentos peligrosos2018.pdf>
- Burroughs GE, Connor TH, McDiarmid MA, Mead KR, Power LA, Reed LD. NIOSH Alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2004. Report No.: 2004-165.
- Rogers B, Emmett EA. Handling Antineoplastic Agents: Urine Mutagenicity in Nurses. *Image J Nurs Sch*. 1987;19:108-13.
- Fuchs J, Hengstler JG, Jung D, Hiltl G, Konietzko J, Oesch F. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat Res*. 1995;342:17-23. DOI:10.1016/0165-1218(95)90086-1
- Undeğer U, Başaran N, Kars A, Güç D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat Res*. 1999;439:277-85. DOI:10.1016/S1383-5718(99)00002-9
- Norppa H, Sorsa M, Vainio H, Gröhn P, Heinonen E, Holsti L, et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health*. 1980;6:299-301. DOI:10.5271/sjweh.2605
- Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health*. 1984;10:71-4. DOI:10.5271/sjweh.2355

Financiación

Este trabajo cuenta con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, España, mediante el Proyecto de Investigación en Salud con referencia PI16/00788.

Agradecimientos

Panel de expertos:

Carmina Wanden-Bergue Lozano: Médico adjunto de la Unidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital General Universitario de Alicante. Amplia experiencia en evaluación de riesgos. Ha participado en proyectos competitivos de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC) de las mezclas nutrientes parenterales (PI13/00464) que ya ha producido resultados de difusión internacional y la consecución de la patente 09/2014/3148.

Javier Sanz Valero: Farmacéutico de Salud Pública. Agente de Control Oficial (ACO) de Salud Pública de la Conselleria de Sanidad de la Generalidad Valenciana, siendo desde hace unos años Auditor de Sistemas de Análisis de Riesgos y con demostrada experiencia en auditorías de calidad de procesos mediante la aplicación de análisis de riesgos.

Investigador científico de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III.

Profesor asociado a la Universidad Miguel Hernández. Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia.

M.ª Ángeles Bernabeu Martínez: Farmacéutica hospitalaria. Farmacéutica de área, Departamento Hospital General Universitario de Alicante.

Pedro García Salom: Farmacéutico hospitalario. Jefe de Sección. Hospital General Universitario de Alicante.

Coordinador del Grupo de Trabajo de Medicamentos Peligrosos de la Conselleria de Sanidad.

Miembro del Grupo de Expertos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, para la elaboración de la «Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia».

Amparo Burgos San José: Farmacéutica hospitalaria. Adjunta. Hospital General Universitario de Alicante. Responsable de la Unidad de Farmacia Oncohematológica. BCOOP (Board Certified Oncology Pharmacy).

Andrés Navarro Ruiz: Farmacéutico hospitalario. Jefe de Servicio. Hospital General Universitario de Elche.

Profesor asociado a la Universidad Miguel Hernández. Máster en Farmacovigilancia y estudios postautorización. Máster en Atención Farmacéutica.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Proponer una taxonomía de los riesgos derivados de la exposición a los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia.

Este trabajo permitirá a cada centro analizar los puntos críticos y establecer medidas tanto preventivas como correctoras.

9. McDiarmid MA, Kolodner K, Humphrey F, Putman D, Jacobson-Kram D. Baseline and phosphoramidate mustard-induced sister-chromatid exchanges in pharmacists handling anti-cancer drugs. *Mutat Res.* 1992;279:99-204. DOI:10.1016/0165-1218(92)90067a
10. Burgaz S, Ozdamar YN, Karakaya AE. A signal assay for the detection of genotoxic compounds: application on the urines of cancer patients on chemotherapy and of nurses handling cytotoxic drugs. *Hum Toxicol.* 1988;7:557-60.
11. Valanis B, Wollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997;39:574-80. DOI:10.1097/00043764-199706000-00013
12. Valanis B, Wollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999;41:632-8. DOI:10.1097/00043764-199908000-00004
13. Falk K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti IR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979;1(8128):1250-1.
14. Bernabeu-Martínez MÁ, García Salom P, Burgos San José A, Navarro Ruiz A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Desarrollo de la gestión del proceso general de la manipulación de los medicamentos peligrosos en las unidades de hospitalización a domicilio. *Hosp Domic.* 2019;3:9-23.
15. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo. Madrid, España: INSHT; 2013.
16. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 124 (24 de mayo de 1997).
17. Bonan B, Martelli N, Berhoune M, Maestroni ML, Havad L, Prognon P. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* 2009;21:44-50. DOI:10.1093/intqhc/mzn052
18. Hazardous Drug Consensus Group (HDGC). Consensus Statement on the Handling of Hazardous Drugs Per USP Chapter <800> [Internet]. L. Rad Dillon. USA; 2017 [consultado 20/04/2018]. Disponible en: http://compoundingtoday.com/Compliance/HDGS_Consensus_Statement.pdf
19. Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13:e0197172. DOI:10.1371/journal.pone.0197172
20. Ramos-Merino M, Álvarez-Sabucedo LM, Santos-Gago JM, Sanz-Valero J. A BPMN Based Notation for the Representation of Workflows in Hospital Protocols. *J Med Syst.* 2018;42:181. DOI:10.1007/s10916-018-1034-2
21. Bernabeu Soria B, Mateo García M, Wanden-Berghe C, Cervera Peris M, Piñeiro Corrales G, Sanz-Valero J. Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital. *Farm Hosp.* 2015;39:358-68. DOI:10.7399/fh.2015.39.6.9689
22. Cervera Peris M, Alonso Roris VM, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz Valero J. Implantación de un sistema mSalud para la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral domiciliaria. *Hosp Domic.* 2017;1:129-39.
23. Erce A, editor. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs: European Policy Recommendations [Internet]. Brussels, Belgium: Rohde Public Policy; 2016 [consultado 16/10/2018]. Disponible en: <https://bit.ly/2qXKWHG>
24. Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM. Hacia una normalización de la representación de flujogramas en el ámbito hospitalario. *Hosp Domic.* 2019;3:37.
25. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13 Suppl:1-81.
26. Poveda JL, Zamudio A, Cobos JL, Muedra M, Aparicio J, Barragán MB, *et al.* Documento de Consenso de Sociedades Científicas: Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas. Madrid, España: Sociedades Científicas Españolas; 2015.
27. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 104 (1 de mayo de 2001).



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Consensus to identify the dangerous drugs risks in hospital pharmacy services

Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria

María Ángeles Bernabeu-Martínez^{1,2}, Pedro García-Salom³,
Amparo Burgos-San José³, Andrés Navarro-Ruiz⁴, Javier Sanz-Valero^{1,6},
Carmina Wanden-Berghe^{5,6}

¹Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad Miguel Hernández, Campus de Sant Joan d'Alacant, Alicante. Spain. ²Servicio de Farmacia de Área, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. Spain. ³Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. Spain. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche, Elche (Alicante). Spain. ⁵Unidad de Hospitalización a Domicilio, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. Spain. ⁶Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-FISABIO), Alicante. Spain.

Author of correspondence

María Ángeles Bernabeu Martínez
Hospital General Universitario de Alicante
C/ Pintor Baeza s/n.
03010 Alicante, (Spain).

Email:
bernabeu_marmar@gva.es

Received 14 June 2019;
Accepted 23 September 2019.
DOI: 10.7399/fh.11290

How to cite this paper

Bernabeu-Martínez MA, García-Salom P, Burgos-San José A, Navarro-Ruiz A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Consensus to identify the dangerous drugs risks in hospital pharmacy services. *Farm Hosp.* 2020;44(2):51-61.

Abstract

Objective: To identify the hazards and define the theoretical occupational risks arising from the process of handling hazard drugs in hospital pharmacy services on the basis of expert consensus.

Method: An expert consensus was conducted (nominal group and documentary techniques) using a mixed method of two face-to-face rounds (meeting of participants and approval of proposals) and three masked rounds (individualized review). The analysis was applied to the field of hospital pharmacy. The stages of the process were designed using the standardized graphical Business Process Model and Notation.

Results: A specific flowchart was obtained for the management and traceability of hazardous drugs. All general process phases were characterized. A management chart included operations addressing the reception and storage, compounding, conservation, and dispensation of hazardous drugs in hospital pharmacy services. This chart provides a description of the chemical hazards and exposure routes.

Resumen

Objetivo: Identificar los peligros y definir los riesgos laborales teóricos derivados del proceso de manipulación de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria mediante un consenso de expertos.

Método: Se realizó un consenso de expertos (grupo nominal y técnicas documentales) utilizando un método mixto mediante dos rondas presenciales (reunión de los participantes y aprobación de propuestas) y tres rondas enmascaradas (revisión del material de forma individual). El análisis se aplicó al ámbito de la farmacia hospitalaria y las etapas del proceso se diseñaron mediante notación gráfica normalizada *Business Process Modeling Notation*.

Resultados: Se obtuvo el diagrama de flujo específico para la gestión y trazabilidad de los medicamentos peligrosos, caracterizándose cada una de las fases del proceso general, recopiladas en un cuadro de gestión de etapas y operaciones de recepción y almacenamiento, elaboración, conservación y dispensación de medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria, que sirvió para la posterior descripción de riesgos químicos y vías de exposición.

KEYWORDS

Hazardous substances; Antineoplastic agents;
Cytostatic agents; Occupational health; Quality control;
Process assessment; Information management.

PALABRAS CLAVE

Sustancias peligrosas; Antineoplásicos; Citostáticos;
Salud laboral; Control de calidad; Evaluación del proceso;
Gestión de la información.



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

Conclusions: The hazardous drug process should be integrated in a standard management system to improve the safety of patients and healthcare professionals. Efficiency can be maximized and procedural incidents minimized, thereby ensuring the quality and the safety of hazardous drugs handling in hospital pharmacy services.

Once hazards are identified, risk assessment should be implemented using a systematic and preventative methodology to minimize the risk and severity of any adverse event.

Introduction

The European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA) has established that the handling of hazardous drugs (HD) is one of the most relevant risk factors for the health of healthcare workers¹. The evidence for this is incontrovertible, in that it has been estimated that in Europe more than 12.7 million healthcare workers handle HDs. This figure implies that occupational exposure may cause an estimated 2,220 new cases of leukaemia leading to 1,467 deaths among these workers in this continent².

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) defines drugs as hazardous if, in animal or human studies, they demonstrate any of the following characteristics: carcinogenicity, teratogenicity or other developmental toxicity, genotoxicity, reproductive toxicity, organ toxicity at low doses, and drugs with a structure or toxicity profile similar to that of other hazardous drugs³.

Numerous studies have shown that HDs carry chemical risks for the workers who handle them⁴⁻¹³.

Thus, risk assessment is one of the key points in the HD handling and control process, given that its results support all the measures adopted to guarantee the safety of the process¹⁴. The scientific literature has described several risk assessment models¹⁵. Although each one has its particular characteristics, all of them include the identification of process-associated hazards as an essential first step in their handling.

However, although risk assessment is a legal requirement in Spain¹⁶, and the need for it is recognised, there are few studies on HD risk analysis. In 2009, a French team of hospital pharmacists applied the "hazard analysis and critical control points" methodology to the preparation of anti-cancer drugs in pharmacy services¹⁷. To the best of our knowledge, the American Hazardous Drug Consensus Group is the only group that has proposed a specific methodology for HD risk analysis¹⁸.

Given the foregoing, and on the basis of expert consensus, the objective of this study was to identify the hazards and define the theoretical occupational risks arising from the process of handling HDs in hospital pharmacy services.

Methods

Design

An expert consensus (nominal group and documentary techniques) was conducted using a mixed method of two face-to-face rounds (group meeting and approval of proposals) and three blinded rounds (individual review of the material). The study was conducted between November 2018 and May 2019.

Expert group

The following objective criteria were used to select the expert group:

- Previous knowledge and experience: more than five years of professional experience in posts in which HDs are handled or risk assessment is performed.
- Setting: primary care, hospital care, home care, or public healthcare.

Procedure

Consensus was developed in seven phases:

- Phase 1 (prior to the expert consensus): Bibliographic review of the antecedents and protocols related to monitoring hazards (controlled feedback),

Conclusiones: Los medicamentos peligrosos deben integrarse en un sistema normalizado de gestión con el fin de mejorar la seguridad del paciente y de los profesionales sanitarios, a la vez que se maximizan la eficiencia de los recursos y minimizan los incidentes procesales, garantizando la calidad y la seguridad del proceso de manipulación de medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia.

Sería deseable, una vez se han identificado los peligros, llevar a cabo una evaluación de los riesgos siguiendo una metodología sistemática y de abordaje preventivo que permita calibrar la probabilidad de ocurrencia y la gravedad de cualquier suceso adverso.

through the identification, collection, and analysis of documents related to the issue or setting under study. This review was published in 2018¹⁹.

- Phase 2 (Nov-Dec 2018): Preparation of the initial documentation and construction of the first flowchart and the HD management chart.
- Phase 3 (masked) (Jan 2019): Review of this material and corrections.
- Phase 4 (face-to-face) (February 2019): Sharing the contributions and document correction.
- Phase 5 (masked) (March 2019): New document revision and new contributions if needed.
- Phase 6 (face-to-face) (April 2019): Acceptance of the latest revisions and production of corrected material.
- Phase 7 (masked) (May 2019): Final unanimous approval of the material: flowchart and HD management chart.

Setting of the analysis

The analysis was applied to the setting of hospital pharmacy.

Stages of the process

The Business Process Model and Notation (BPMN) was used to design the flowchart of the general scheme of the operational management of the HD logistics chain in hospital pharmacy services. Based on this flowchart, we developed total traceability management for each of the stages, created their BPMN diagrams²⁰, and developed the corresponding HD management chart. This model was previously implemented by Bernabeu Soria *et al.*²¹. It was used to analyse and characterize each of the steps within the process, thereby facilitating the analysis of each step and the determination of potential hazards. This technique was successfully implemented and verified by Cervera Peris *et al.*²². If needed, this technique allows processes to be easily scaled (i.e. extended), thereby maintaining efficiency and effectiveness when there is any change or new requirement. The steps to be managed were obtained from the systematic review conducted by Bernabeu *et al.*¹⁹: reception and bulk storage, preparation, drug storage, and dispensing.

On-site check

Based on the documents developed, we identified each of the stages, operations, and possible control points. Subsequently, we verified the correspondence between the documents developed (i.e. flowchart and HD management chart) and the stages comprising the HD manipulation process in the places where the operations are conducted.

Nomenclature

The following lexicon was accepted and used in the creation of the documents:

- Process: a set of interrelated activities that are conducted in a systematic manner by a group of agents to achieve a predefined end.
- Stage: each subprocess in the final flowchart.
- Operation: each of the activities or steps that make up a stage.
- Hazard: an agent with the intrinsic potential to injure the health of the healthcare worker¹⁵. These agents are classified according to their characteristics:
 - Physical hazard: objects or fragments of objects that may injure the worker.

- Biohazard: any type of microorganism from a patient that, either by direct or indirect contact with tissues or fluids, can cause an infection in healthcare workers.
- Chemical hazard: a chemical agent (HD) that due to its intrinsic toxicity can injure the personnel handling it.
- Risk: the possibility of a worker experiencing a specific injury due to exposure to a hazard¹⁵. These risks are categorized as follows:
 - Physical risk: cuts from glass and other materials, puncture wounds from sharp objects, etc.
 - Biological risk: parenteral exposure to infectious agents (i.e. via puncture wounds after administration of a HD to an infected patient).
 - Chemical risk: exposure to a HD by inhalation, through the skin or mucous membranes, by contact with eyes, ingestion, and via parenteral routes.

Degree of consensus

Documentary techniques were used to analyse any stages over which there was disagreement until a 100% consensus level was reached.

Results

The experts had an average of 22 ± 3.17 years of experience (median: 25.50 years; range: 8-28 years). In all cases, the degree of consensus on the objective criteria of choice was 100%. Table 1 shows the characteristics of the experts who comprised the group.

Flowchart and HD management chart

Based on the expert consensus, we first designed the general outline of the process (Figure 1), which facilitated the development of the global process (Figure 2). Figure 2 shows all the stages that comprise the HD traceability management procedure in hospital pharmacy services, which would allow its monitoring and reproducibility.

Each stage was represented in a table (Table 2) to systematize and facilitate the understanding of the results. The following variables were coded for each stage of the process: stage, operation and operation number (i.e. the number that appears in each of the operations shown in the flowchart and facilitates their identification in the different documents), potential hazard (i.e. yes/no), type of hazard identified (i.e. chemical and physical), and HD exposure routes (skin and mucous membranes, ingestion, ocular, and injection).

In total, 42 operations were established corresponding to the four stages of the handling process conducted in hospital pharmacy services: reception and bulk storage (17 operations [40.5%]); preparation (19 operations [45.2%]); drug storage (5 operations [12%]); and dispensing (1 operation [2.4%]).

Determination of potential hazards

Table 2 shows that 22 operations (52.4%) were associated with some type of hazard. These hazards were distributed as follows: physical hazard (12 operations [28.6%]); and chemical hazard (22 operations [52.4%]). No biological hazard was identified (see Table 2).

Degree of consensus

The degree of final consensus among the experts was 100% for all stages, operations, and hazards identified. However, the reception and bulk storage stage was the area that caused the greatest initial differences of opinion during its development. In cases of disagreement, the available scientific evidence was reviewed until the group reached a level of agreement of 100%.

Discussion

The scientific literature has investigated and discussed in detail the health risks of handling HDs, regarding which there is increasing concern from the point of view of occupational health²³.

The objective of the present study was to identify and analyse the theoretical hazards and risks of HDs in the HD logistics chain in hospital pharmacy services as the initial phase of a risk assessment. This objective

required detailed knowledge of the entire logistics chain and its stages. The development of flowcharts played a key role in achieving this objective. As Ramos-Merino *et al.*²⁴ indicated, flowcharts condense a large amount of information in a small space, visually represent the flow of the activities involved, and facilitate the rapid and efficient understanding of processes.

The main differences of opinion between the experts concerned the reception and bulk storage stage. Although this stage has been less addressed in the literature, it is the one in which there is the greatest variability in care practice, mainly due to the limited human resources, materials, and facilities available in each health centre. Nevertheless, after combining the opinions of the experts with the scientific evidence, a 100% consensus level was reached.

Detailed study of the general process flowchart showed that almost half of the operations were concentrated in the preparation stage. This observation is unsurprising, given the heterogeneous catalogue of HDs that are currently prepared in pharmacy services (e.g. infusion bags, syringes, infusion pumps, topical forms, solid and liquid oral forms, and eye drops). Furthermore, in recent years, these types of processes have become more complex due to the need to improve the management of critical aspects that influence the safety of health personnel, patients, and the drugs themselves. This aspect explains the multiple control and protection operations during the preparation stage (i.e. operations 19, 23, 24, 25, 26, 28, and 32 [see Table 2 and Figure 2]), as well as the use of sophisticated devices and equipment that reduce to the greatest extent possible contamination of the work area and environment, thereby ensuring worker safety.

The main risk inherent to the use of HDs is chemical risk, which is due to their intrinsic characteristics of carcinogenicity, teratogenicity, genotoxicity, reproductive or developmental toxicity, or organ toxicity at low doses. However, physical hazards are also an issue because sharp and pointed objects (e.g. glass recipients containing the HD, needles used in their preparation) may be handled (i.e. operations 2, 4-7, 11-13, 20, 21, 27, and 29 [see Table 2]). No biological hazards were identified, because there is

Table 1. Characteristics of the Members of the Expert Group (n = 6)

Characteristics	Participants	
	n	%
Sex		
Men	3	50.0
Women	3	50.0
Knowledge and experience		
Hazardous drug handling	4	66.7
Risk assessment	2	33.3
Both	0	0.0
Profession		
Physician	1	16.7
Pharmacist	5	83.3
Work setting		
Hospital	4	66.7
Primary care	1	16.7
Public health	1	16.7
Area of work		
Home hospitalisation unit	1	16.7
Hospital pharmacist	4	66.7
Public health pharmacist	1	16.7
Autonomous community		
The Valencian Community	6	100.0

no direct contact with patients or their fluids during the stages of the process conducted in the pharmacy services.

However, although physical injury may occur (e.g. cuts from glass bottles or glass fragments, or puncture wounds from needles), it should be noted that in practice this type of risk has been greatly minimized by the increased use of devices and equipment without needles, luer-lock connections, and the widespread use of HD containers made of polyolefin-type plastic. Currently, the use of glass is uncommon and has been relegated to specific situations in which there are incompatibilities between plastics and HDs⁴.

Given the magnitude of the problem, it is unsurprising that in recent years several governmental and non-governmental organizations, scientific socie-

ties, and expert panels have encouraged health organization managers to conduct assessments of the risks associated with the HD circuit^{6,18,23,25,27}. In any case, the first step in improving occupational safety is to identify hazards.

Although this study is useful as a basis for future projects, it has several limitations. The first of these is related to the selection of the experts. It would have been desirable and enriching to have had available the opinions of other types of expert, such as occupational risk specialists, preventionists, or occupational health technicians (due to their high level of knowledge in the field), as well as pharmacy nurses or technicians (because they work directly in these areas). However, this could not be

Figure 1. Hazardous drug (hd) handling in hospital pharmacy service.

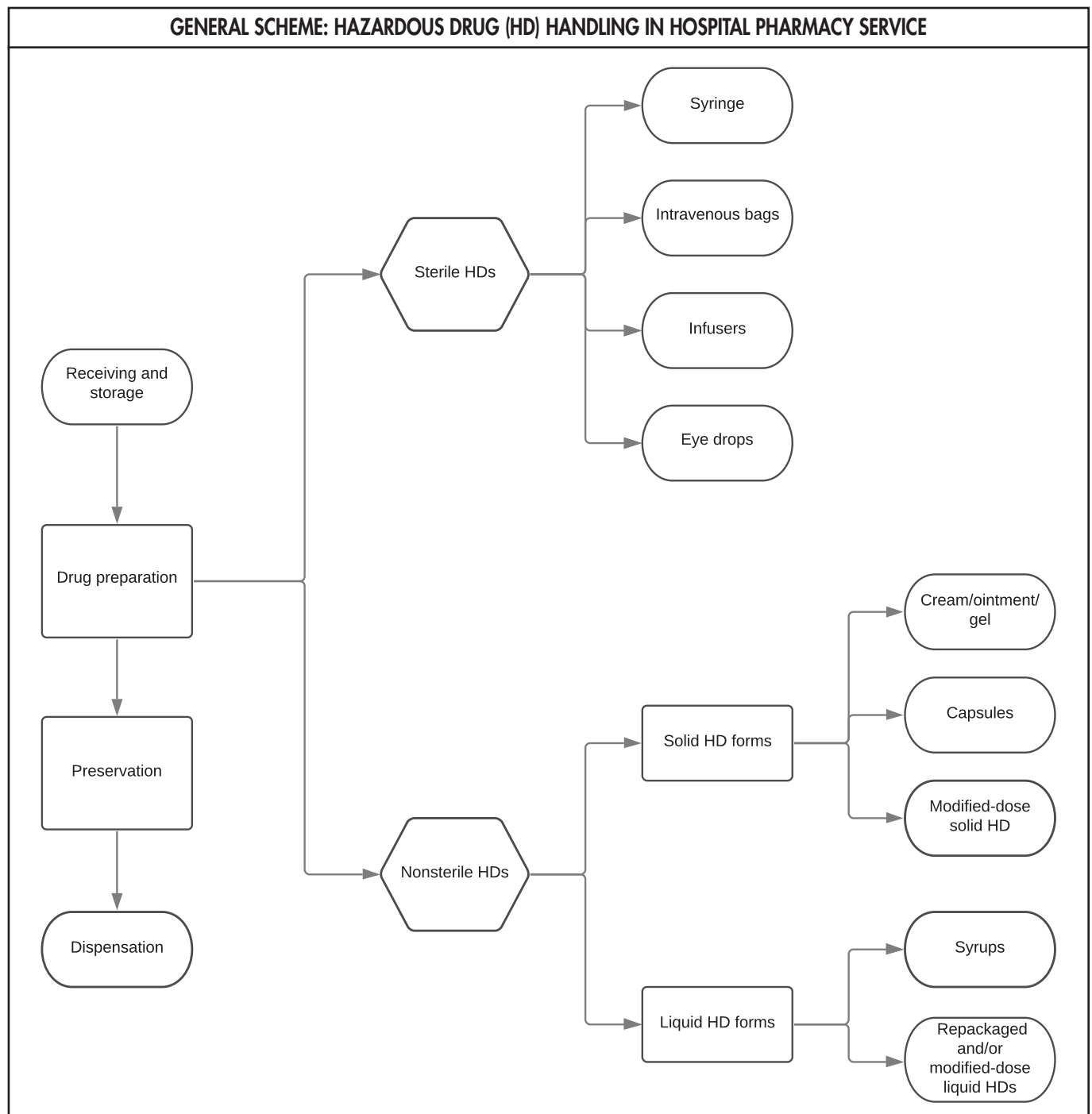


Figure 2. Hazardous drugs (HD) handling in hospital pharmacy services - global process (1/2).

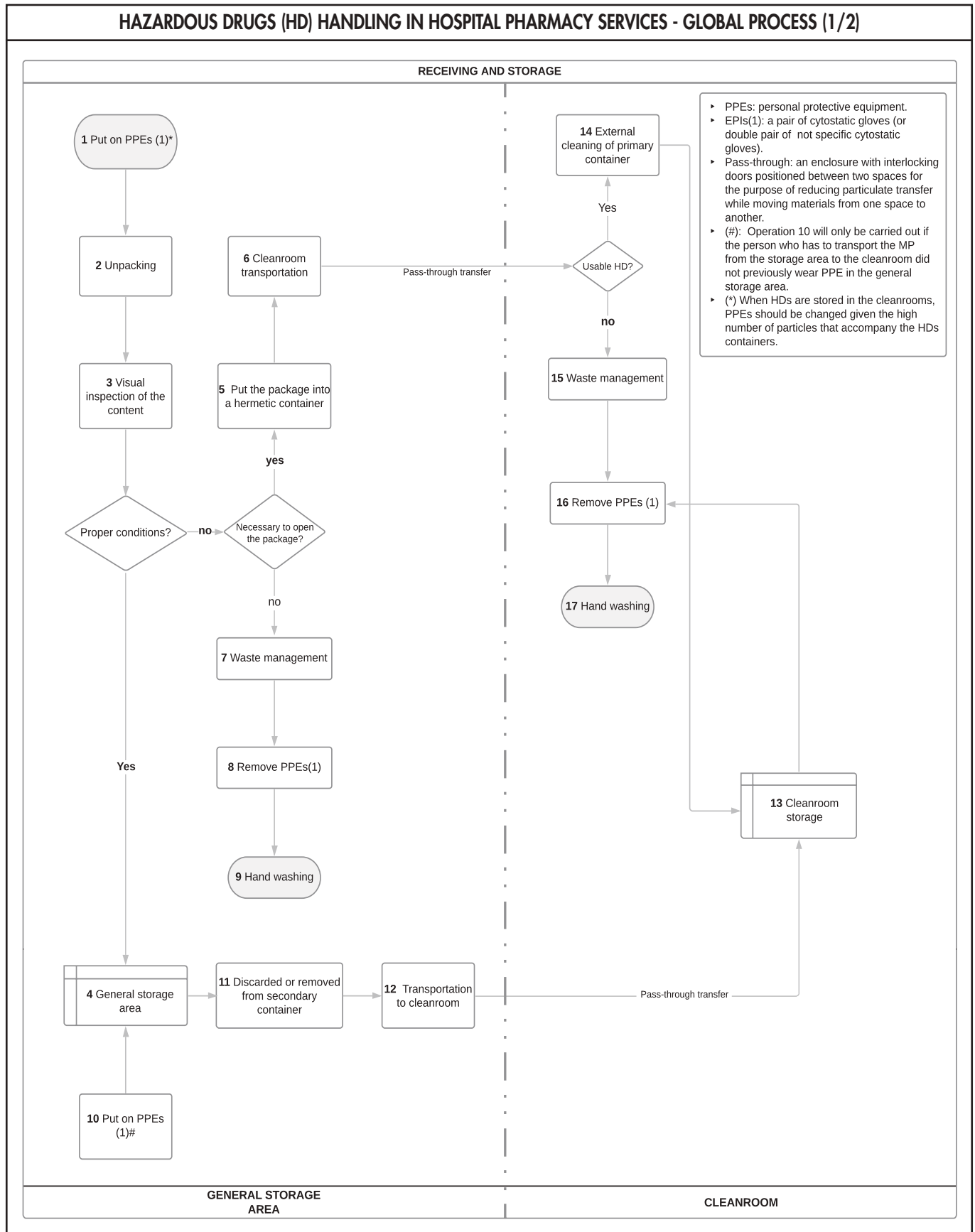


Figure 2. Hazardous drugs (HD) handling in hospital pharmacy services - global process (2/2).

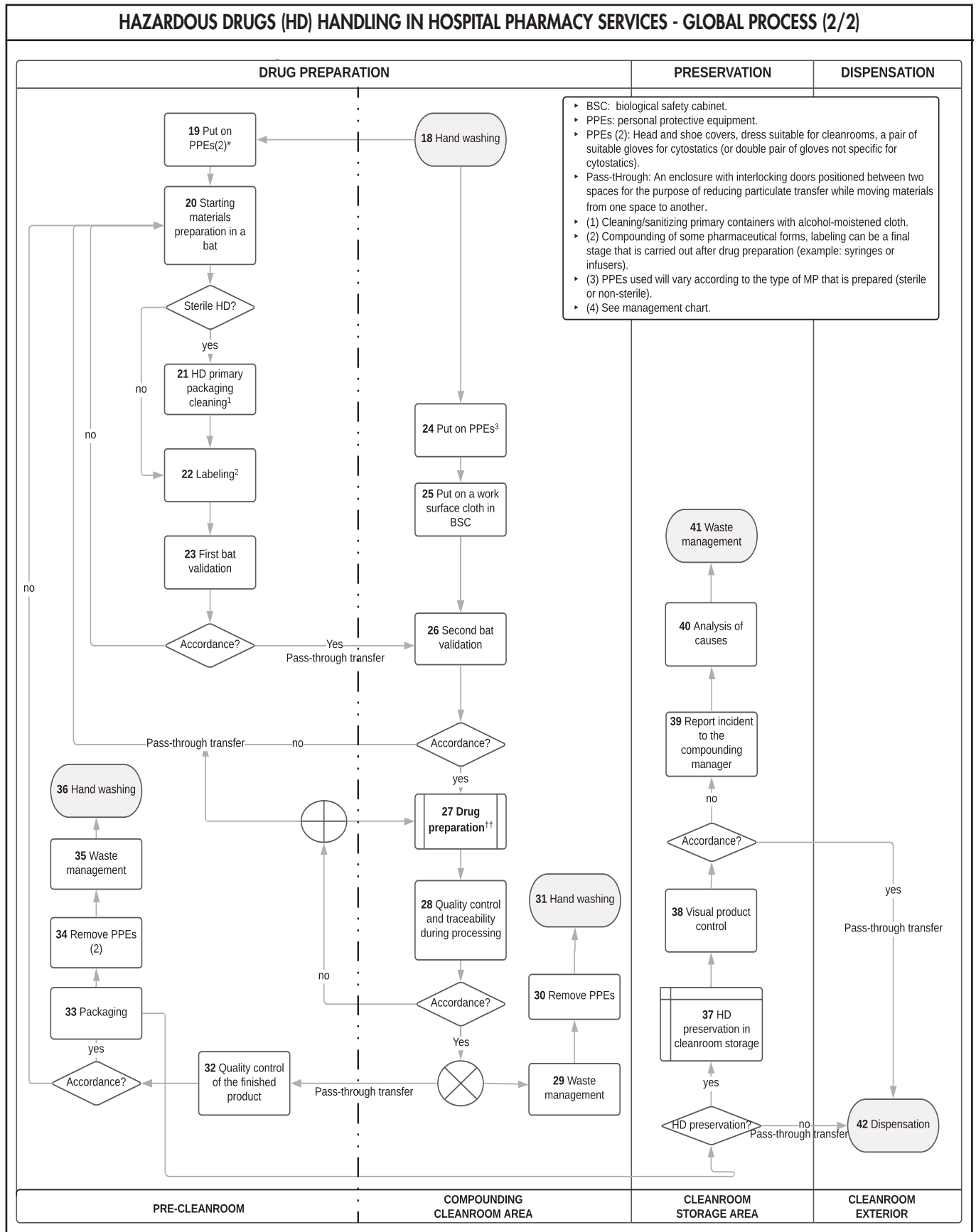


Table 2. Risk management chart by stage

STAGES AND OPERATIONS OF THE STERILE AND NON-STERILE HAZARDOUS DRUG HANDLING PROCESS						
Stage	Number†	Operation	Hazard	Physical	Chemical	Chemical Risk (exposure routes)
Reception and bulk storage	1	Putting on PPEs* (see flowchart)	NO	-	-	-
	2	Unpacking	YES	YES (if there is a broken container, cuts from glass)	YES (exposure if loss of primary container integrity)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous <input type="checkbox"/> Ingestion <input type="checkbox"/> Eyes <input checked="" type="checkbox"/> Injection <input checked="" type="checkbox"/> Inhalation
	3	Visual inspection of contents	NO	-	-	-
	4	Bulk storage in general store	YES	YES (cuts from broken ampules or glass vials)	YES (exposure if loss of packaging integrity, spills, or splashes)	<input type="checkbox"/> Skin or mucous <input type="checkbox"/> Ingestion
	5	Putting the package in airtight container (if packaging conditions are inadequate)	YES	YES (if there is a broken container, cuts from glass)	YES (exposure if spills or loss of primary container integrity)	<input checked="" type="checkbox"/> Eyes <input checked="" type="checkbox"/> Injection <input checked="" type="checkbox"/> Inhalation
	6	Transportation to clean rooms	YES	YES (breakage of the airtight container containing the HD)	YES (exposure if spills or loss of container integrity)	<input checked="" type="checkbox"/> Eyes <input checked="" type="checkbox"/> Injection <input checked="" type="checkbox"/> Inhalation
	7	Waste management	YES	YES (cuts if glass containers)	YES (exposure if loss of packaging integrity, spills)	<input type="checkbox"/> Skin or mucous <input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input type="checkbox"/> Eyes <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Inhalation
	8	Remove PPEs ⁽¹⁾	YES	NO	YES (exposure by contact with HD residues if removal inadequate)	<input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input type="checkbox"/> Eyes <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Inhalation
	9	Hand washing	NO	-	-	-
	10	Putting on PPEs ⁽¹⁾	NO	-	-	-
	11	Discarded (removed from secondary container)	YES	YES (cuts if accidental breakage of the primary glass container)	YES (exposure if loss of packaging integrity, spills, or splashes)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous
	12	Transportation to clean rooms	YES	YES (breakage of the container containing HD and cuts if glass containers)	YES (exposure if spills or loss of container integrity)	<input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input checked="" type="checkbox"/> Eyes <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Inhalation
	13	Storage in clean room	YES	YES (cuts if accidental breakage of the primary glass container)	YES (exposure if loss of packaging integrity, spills, or splashes)	<input type="checkbox"/> Inhalation
	14	External cleaning of primary packaging of usable HDs	YES	NO	YES (exposure by contact with contaminated HD container)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous <input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input type="checkbox"/> Eyes <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Inhalation
	15	Waste management	YES	NO	YES (exposure by contact with HD residues)	Same as operation 7
	16	Remove PPEs ⁽¹⁾	YES	NO	YES (exposure by contact with HD residues if removal inadequate)	Same as operation 8
	17	Hand washing ⁽²⁾	NO	-	-	-

Table 2 (cont.). Risk management chart by stage

STAGES AND OPERATIONS OF THE STERILE AND NON-STERILE HAZARDOUS DRUG HANDLING PROCESS						
Stage	Number†	Operation	Hazard	Physical	Chemical	Chemical Risk (exposure routes)
Preparation (previous stages in common)	18	Hand washing	NO	–	–	–
	19	Putting on PPEs ⁽²⁾ (see flowchart)	NO	–	–	–
	20	Preparation of primary ingredients in tray	YES	YES (cuts if breakage of glass HD container)	YES (exposure if loss of packaging integrity, spills, or splashes)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous <input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input checked="" type="checkbox"/> Eyes
	21	Cleaning of primary HD containers (if processing sterile HD)	YES	YES (cuts if breakage of glass HD container)	YES (exposure if loss of packaging integrity, spills, or splashes)	<input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Inhalation
	22	Labelling	NO	–	–	–
	23	First validation of the tray	NO	–	–	–
	24	Putting on PPEs ⁽³⁾	NO	–	–	–
	25	Placing cloth on work surface	NO	–	–	–
	26	Second validation of the tray	NO	–	–	–
Preparation	††27	27.1. Preparation of syringes for parenteral administration (SC, IM, IT, bolus IV)	YES	YES (cuts if breakage of HD glass containers or ampoules, puncture wounds if using needles ⁽⁴⁾)	YES (exposure if spills, splashes, aerosol generation, or accidental injection)	
		27.2. Preparation of bags for intravenous infusion	YES	YES (cuts if breakage of HD glass containers or ampoules, puncture wounds if using needles ⁽⁴⁾)	YES (exposure if spills, splashes, aerosol generation, or accidental injection)	
		27.3. Preparation of infuser pumps	YES	YES (cuts if breakage of HD glass containers or ampoules, puncture wounds if using needles ⁽⁴⁾)	YES (exposure if spills, splashes, aerosol generation, or accidental injection)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous <input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input checked="" type="checkbox"/> Eyes
		27.4. Preparation of eyedrops	YES	YES (cuts if breakage of HD glass containers or ampoules, puncture wounds if using needles ⁽⁴⁾)	YES (exposure if spills, splashes, aerosol generation, or accidental injection)	<input checked="" type="checkbox"/> Injection <input checked="" type="checkbox"/> Inhalation
		27.5. Preparation of topical forms (creams, ointments, gels)	YES	YES (cuts if breakage of HD glass containers or ampoules, punctures if using needles ⁽⁴⁾ , blunt trauma while crushing, cuts when splitting tablets)	YES (exposure if spills, splashes, aerosol generation, dust inhalation)	
		27.6. Preparation of capsules	YES	YES (blunt trauma if crushing starting HD)	YES (dust inhalation, exposure by contact with skin and mucous membranes)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous <input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input type="checkbox"/> Eyes
		27.7. Modifying solid HDs ⁽⁵⁾	YES	YES (blunt trauma when crushing HD, cuts when splitting tablets)	YES (dust inhalation, exposure by contact with skin and mucous membranes)	<input type="checkbox"/> Injection <input checked="" type="checkbox"/> Inhalation
		27.8. Preparation of suspensions and solutions.	YES	YES (cuts if breakage of HD glass containers or ampoules, punctures if using needles ⁽⁴⁾ , blunt trauma while crushing, cuts when splitting tablets)	YES (exposure if spills, splashes, aerosol generation, dust inhalation)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous <input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input checked="" type="checkbox"/> Eyes
		27.9. Modifying/repackaging of liquid HDs	YES	YES (cuts if breakage of HD glass containers or ampoules, puncture wounds if using needles ⁽⁴⁾)	YES (exposure if spills, splashes, aerosol generation, accidental injection)	<input checked="" type="checkbox"/> Injection <input checked="" type="checkbox"/> Inhalation

Table 2 (cont.). Risk management chart by stage

STAGES AND OPERATIONS OF THE STERILE AND NON-STERILE HAZARDOUS DRUG HANDLING PROCESS						
Stage	Number [†]	Operation	Hazard	Physical	Chemical	Chemical Risk (exposure routes)
Preparation (common final stages)	28	Quality control and traceability during processing (using computerized traceability systems, or double checking (control without using computerized systems).	NO	-	-	-
	29	Waste management	YES	YES (cuts from ampoules or glass vials, puncture wounds from needles)	YES (exposure if spills or splashes)	Same as operation 7
	30	Removal of PPEs ⁽⁶⁾	YES	NO	YES (exposure by contact with HD residues if removal inadequate)	Same as operation 8
	31	Hand washing ⁽²⁾	NO	-	-	-
	32	Quality control of finished product	NO	-	-	-
	33	Packaging	YES	NO	YES (exposure if loss of packaging integrity)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous <input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input checked="" type="checkbox"/> Eyes <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Inhalation
	34	Removal of PPEs ⁽²⁾	YES	NO	YES (contact with HD residue if removal inadequate)	Same as operation 8
	35	Waste management	YES	NO	YES (exposure by contact with HD residues)	Same as operation 7
Preservation	36	Hand washing ⁽²⁾	NO	-	-	-
	37	Preservation (if applicable)	YES	NO	YES (exposure by loss of packaging integrity)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous <input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input checked="" type="checkbox"/> Eyes <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Inhalation
	38	Visual control	NO	-	-	-
	39	Report incident to the compounding manager	NO	-	-	-
	40	Analysis of causes	NO	-	-	-
Dispensation	41	Waste management	NO	-	-	-
	42	Dispensation	YES	NO	YES (exposure by loss of packaging integrity)	<input checked="" type="checkbox"/> Skin or mucous <input checked="" type="checkbox"/> Ingestion <input checked="" type="checkbox"/> Eyes <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Inhalation

[†]Number that identifies each of the operations in the flowchart and facilitates its identification in the table

^{††}see flowchart.

⁽¹⁾ Operation 10 will only be conducted if the person responsible for transporting the HDs from the general store to the clean rooms did not previously wear PPEs in the storage area; ⁽²⁾ Handwashing usually consists of disinfecting them with antiseptic solution when staying in the clean rooms because the work in them has not been completed. If the clean room is vacated, handwashing is done with soap and water; ⁽³⁾ PPEs used for processing will vary depending on the type of HD prepared (sterile or non-sterile); ⁽⁴⁾ Needles are required when preparing pharmaceutical forms from HDs contained in ampoules; ⁽⁵⁾ modify whole solid forms: split, cut, crush tablets, open capsules; ⁽⁶⁾ The removal of PPEs is conducted gradually, while passing through rooms with different degrees of environmental quality, following the standardized work procedure established. BSC, biological safety cabinet; HD, hazardous drug; IM, intramuscular; IT, intrathecal; IV, intravenous; PPE, personal protective equipment; SC, subcutaneous.

achieved due to high workloads and the absence of incentives in the development of this study. Nevertheless, it should be noted that this study represents the initial phase of the identification and description of the process: that is, it is the preliminary phase of a risk analysis which will include the opinions of a wider range of experts. A further limitation is that the description of the process and the identification of hazards was based on the healthcare practices of two hospitals and on theoretical knowledge, concerning which there is a lack of solid evidence. The latter aspect is due to both the lack of published material on adverse events that would allow the identification of hazards, as well as the great heterogeneity of internationally published guidelines¹⁹, thus reducing the external validity and applicability of this study in other settings. However, the model obtained in this study should be highly reproducible given that it was based on the high level of knowledge of the participants in HD handling and the systematic review conducted as a preliminary to the expert consensus. In any case, risk analysis is a dynamic process that has to undergo periodical reassessment based on any nonconformities obtained, such that any bias derived from the subjectivity of the participating experts can be corrected in the future.

Based on the foregoing, we suggest that HDs should be integrated within a standardized management system to improve the safety of patients and health workers, while maximizing resource efficiency and minimizing procedural incidents. Such a system would make it possible to establish a global system with fully characterized stages that would guarantee the quality and safety of the HD handling process in pharmacy services.

Once hazards have been identified, risk assessment should be implemented using a systematic and preventive methodology to estimate the risk and severity of any adverse event.

Funding

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III de Madrid, Spain through the Health Research Project reference number PI16/00788.

Acknowledgments

Expert group

Carmina Wanden-Bergue Lozano: Associate physician of the Home Hospitalization Unit, Hospital General Universitario de Alicante, Spain. Extensive experience in risk assessment. She has participated in competitive

projects on Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) addressing parenteral nutrient mixtures (PI13/00464), which has already been widely disseminated at an international level and led to the registration of patent 09/2014/3148.

Javier Sanz Valero: Public Health Pharmacist. Official Regulatory Control Officer of Public Health of the Department of Health of the Valencian Government. He was recently Auditor of Risk Analysis Systems, with proven experience in process quality audits through the application of risk analysis.

Scientific researcher of the Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III.

Associate Professor at the Universidad Miguel Hernández, Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia.

María Ángeles Bernabeu Martínez: Hospital Pharmacist. Primary care pharmacist. Departamento Hospital General Universitario de Alicante, Spain.

Pedro García Salom: Hospital Pharmacist. Section Head. Hospital General Universitario de Alicante, Spain.

Coordinator of the Working Group on Hazardous Drugs of the Ministry of Health.

Member of the Expert Group of the Ministry of Health, Social Services, and Equality for the development of the "Good Practice Guide for Drug Preparation in Pharmacy Services".

Amparo Burgos San José: Associate hospital pharmacist. Hospital General Universitario de Alicante, Spain Head of the Oncohematology Pharmacy Unit. BCOPS (Board-Certified Oncology Pharmacy Specialist).

Andrés Navarro Ruiz: Hospital Pharmacist. Head of Service. Hospital General Universitario de Elche.

Associate Professor at the Universidad Miguel Hernández. Masters in Pharmacovigilance and Post-authorization Studies. Masters in Pharmaceutical Care.

Conflicts of interest

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

Propose a taxonomy of risks arising from exposure to hazardous drugs in the setting of pharmacy services.

This study will allow hospitals to analyse critical points and establish preventive and corrective measures.

Bibliography

1. De Jong T, Pawlowska-Cyprysiak K, Hildt-Ciupirńska K, Bos E, Nicolescu G, Trifu A, et al. Current and emerging occupational safety and health (OSH) issues in the healthcare sector, including home and community care: European Risk Observatory Report. Luxembourg: European Union Publications Office; 2015.
2. Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud. Cuando los medicamentos son un riesgo. Información para el personal sanitario [Internet]. España: Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social; 2018 [accessed 18/02/2019]. Report No.: AS2017-0047. Available at: <http://istas.net/descargas/guiamedicamentos-peligrosos2018.pdf>
3. Burroughs GE, Connor TH, McDiarmid MA, Mead KR, Power LA, Reed LD. NIOSH Alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2004. Report No.: 2004-165.
4. Rogers B, Emmett EA. Handling Antineoplastic Agents: Urine Mutagenicity in Nurses. *Image J Nurs Sch.* 1987;19:108-13.
5. Fuchs J, Hengstler JG, Jung D, Hilll G, Konietzko J, Oesch F. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat Res.* 1995;342:1723. DOI:10.1016/0165-1218(95)90086-1
6. Undeğer U, Başaran N, Kars A, Güç D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat Res.* 1999;439:277-85. DOI:10.1016/s1383-5718(99)00002-9
7. Norppa H, Sorsa M, Vainio H, Gröhn P, Heinonen E, Holsti L, et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health.* 1980;6:299-301. DOI:10.5271/sjweh.2605
8. Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health.* 1984;10:71-4. DOI:10.5271/sjweh.2355
9. McDiarmid MA, Kolodner K, Humphrey F, Putman D, Jacobson-Kram D. Baseline and phosphoramidate mustard-induced sister-chromatid exchanges in pharmacists handling anti-cancer drugs. *Mutat Res.* 1992;279:99-204. DOI:10.1016/0165-1218(92)90067-a
10. Burgaz S, Ozdamar YN, Karakaya AE. A signal assay for the detection of genotoxic compounds: application on the urines of cancer patients on chemotherapy and of nurses handling cytotoxic drugs. *Hum Toxicol.* 1988;7:557-60.
11. Valanis B, Wollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997;39:574-80. DOI:10.1097/00043764-199706000-00013
12. Valanis B, Wollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999;41:632-8. DOI:10.1097/00043764-199908000-00004
13. Falk K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979;1(8128):1250-1.
14. Bernabeu-Martínez MÁ, García Salom P, Burgos San José A, Navarro Ruiz A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Desarrollo de la gestión del proceso general de la manipulación de los medicamentos peligrosos en las unidades de hospitalización a domicilio. *Hosp Domic.* 2019;3:9-23.
15. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo. Madrid, España: INSHT; 2013.

16. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado, n.º 124 (24 de mayo de 1997).
17. Bonan B, Martelli N, Berhoune M, Maestroni ML, Havard L, Prognon P. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. 2009;21:44-50. DOI:10.1093/intqhc/mzn052
18. Hazardous Drug Consensus Group (HDGC). Consensus Statement on the Handling of Hazardous Drugs Per USP Chapter <800> [Internet]. L. Rad Dillon. USA; 2017 [accessed 20/04/2018]. Available at: http://compoundingtoday.com/Compliance/HDGS_Consensus_Statement.pdf
19. Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13:e0197172. DOI:10.1371/journal.pone.0197172
20. Ramos-Merino M, Álvarez-Sabucedo LM, Santos-Gago JM, Sanz-Valero J. A BPMN Based Notation for the Representation of Workflows in Hospital Protocols. *J Med Syst*. 2018;42:181. DOI:10.1007/s10916-018-1034-2
21. Bernabeu Soria B, Mateo García M, Wanden-Berghe C, Cervera Peris M, Piñeiro Corrales G, Sanz-Valero J. Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital. *Farm Hosp*. 2015;39:358-68. DOI:10.7399/fh.2015.39.6.9689
22. Cervera Peris M, Alonso Roris VM, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz Valero J. Implantación de un sistema mSalud para la gestión y trazabilidad de la nutrición parenteral domiciliaria. *Hosp Domic*. 2017;1:129-39.
23. Erce A, editor. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs: European Policy Recommendations [Internet]. Brussels, Belgium: Rohde Public Policy; 2016 [accessed 16/10/2018]. Available at: <https://bit.ly/2qXKWHG>
24. Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM. Hacia una normalización de la representación de flujogramas en el ámbito hospitalario. *Hosp Domic*. 2019;3:37.
25. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract*. 2007;13 Suppl:1-81.
26. Poveda JL, Zamudio A, Cobos JL, Muedra M, Aparicio J, Barragán MB, *et al*. Documento de Consenso de Sociedades Científicas: Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas. Madrid, España: Sociedades Científicas Españolas; 2015.
27. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado, n.º 104 (1 de mayo de 2001).



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Adherence to treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease

María Calvo-Arbeloa¹, Ana María Insausti-Serrano², Amaya Arrondo-Velasco¹,
María Teresa Sarobe-Carricas¹

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. España. ²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Tudela. España.

Autor para correspondencia

María Calvo Arbeloa
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario de Navarra
Calle Irunlarrea, 3,
31008 Pamplona (Navarra), España.

Correo electrónico:
mariacl1640@gmail.com

Recibido el 13 de septiembre de 2019;
aceptado el 16 de diciembre de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11325

Cómo citar este trabajo

Calvo-Arbeloa M, Insausti-Serrano AM, Arrondo-Velasco A, Sarobe-Carricas MT. Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Farm Hosp. 2020;44(2):62-7.

Resumen

Objetivo: La enfermedad inflamatoria intestinal es un grupo de trastornos crónicos, inflamatorios y recidivantes que afectan al intestino. En la última década, los fármacos biológicos han supuesto un gran cambio en la terapia de esta enfermedad. Adalimumab, golimumab y ustekinumab son tres de ellos que se administran por vía subcutánea tras su dispensación en los servicios de farmacia de los hospitales. Para que se alcance la efectividad del tratamiento es necesaria una adecuada adherencia al mismo. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la adherencia en pacientes que recogían los tres fármacos en el servicio de farmacia de un hospital de tercer nivel.

Método: Se realizó un estudio analítico observacional de corte transversal en el que se incluyó a pacientes que recibían tratamiento con los anteriores fármacos durante al menos cuatro meses. Se recogió la tasa de posesión de la medicación proporcionada por el registro de dispensaciones y se seleccionó a los pacientes que presentaron un valor inferior o igual al 85%. A estos pacientes se les aplicó el cuestionario de medida del cumplimiento terapéutico de Morisky-Green.

Resultados: Se incluyeron 178 pacientes, de los cuales el 60,1% (107) fueron hombres y el 30,9% (55) habían sido tratados con otros fármacos biológicos previamente. La adherencia media, según el registro de dispensaciones, fue del 91,79% y se clasificó a 45 pacientes (25,28%) como mal adherentes ($\leq 85\%$). La no administración en la fecha indica-

Abstract

Objective: Inflammatory bowel disease comprises a group of chronic relapsing inflammatory disorders affecting the bowel. In the last decade, the advent of biological drugs brought about a drastic change in the treatment of the disease. Adalimumab, golimumab and ustekinumab are three biologic agents that patients can self-administer subcutaneously after collecting them from the pharmacy department. However, for the treatment to be effective, adherence is paramount. The purpose of the present study is to evaluate adherence in patients who collected all three drugs from the dispensary of a tertiary care hospital.

Method: A cross-sectional observational analysis was carried out of patients who had been receiving treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab for at least four months. The medication possession ratio was calculated based on information extracted from the pharmacy dispensing records. Patients with a ratio $\leq 85\%$ were enrolled in the study and asked to respond to Morisky-Green Medication Adherence Questionnaire.

Results: One-hundred and seventy-eight patients were included, of whom 60.1% (107) were male and 30.9% (55) had been treated previously with other biologics. According to the pharmacy dispensing records, mean adherence was 91.79%, with 45 patients (25.28%) classified as scarcely compliant ($\leq 85\%$). The Morisky-Green Medication Adherence Questionnaire revealed that carelessness about administering the drug

PALABRAS CLAVE

Adherencia terapéutica; Terapia biológica; Adalimumab; Golimumab; Ustekinumab; Enfermedad inflamatoria intestinal.

KEYWORDS

Therapeutic adherence; Biological therapy; Adalimumab; Golimumab; Ustekinumab; Inflammatory bowel disease.



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.

da y el olvido se identificaron como principales razones de la falta de cumplimiento terapéutico según el resultado del test de Morisky-Green. El sexo femenino (*odds ratio* 0,42; $p = 0,013$) y la duración del tratamiento ($p = 0,002$) se asociaron a una peor adherencia a la medicación.

Conclusiones: El porcentaje de adherencia obtenido resultó elevado en la población de estudio, pero se identificaron pacientes mal cumplidores susceptibles de recibir intervenciones para mejorar su adherencia. No obstante, se debería aumentar la potencia estadística para mejorar la validez de los resultados obtenidos.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de trastornos inflamatorios crónicos y recidivantes que afectan principalmente al intestino y que incluyen tres formas clínicas: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada¹. Actualmente se está produciendo un aumento de la incidencia de estas enfermedades, pero su etiología sigue siendo desconocida^{2,3}.

Dentro de su manejo clínico, la calprotectina fecal (CF) es un biomarcador que permite distinguir con precisión la existencia de lesiones en la mucosa y relacionar sus niveles con la respuesta al tratamiento⁴.

El objetivo del tratamiento de estas enfermedades es suprimir la inflamación, curar la mucosa y conseguir la remisión de los síntomas. Para ello, existen en la actualidad una serie de fármacos que se clasifican en dos grupos: terapia no biológica (aminosalicilatos, corticoides, antibióticos, inmunomoduladores, prebióticos y probióticos) y terapia biológica⁵.

En la última década, estos últimos han supuesto un gran cambio en el abordaje terapéutico de la EII. Los aprobados actualmente para ello son: infliximab, vedolizumab, adalimumab, golimumab (sólo en CU) y ustekinumab (sólo en EC). Estos fármacos modulan la inflamación induciendo y manteniendo la respuesta clínica⁶. Según el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), lo más recomendable es emplear un tratamiento convencional y en función del curso evolutivo introducir el tratamiento biológico, excepto ante un inicio agresivo, que se podría empezar con ellos^{7,8}.

Para que un fármaco alcance unos niveles óptimos de efectividad es fundamental una correcta adherencia terapéutica.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define adherencia como el grado en el que el comportamiento de una persona (tomar una medicación, seguir un plan dietético o ejecutar un cambio en su modo de vida) se corresponde con la recomendación acordada con un profesional sanitario.

Un concepto muy próximo al de adherencia, aunque diferente, es el de persistencia, que se define como el tiempo a lo largo del cual se mantiene el tratamiento⁹.

Según una revisión sistemática realizada por López *et al.* en 2013, la adherencia con adalimumab e infliximab es muy variable: entre el 36,8 y el 96%¹⁰.

Una baja adherencia terapéutica puede suponer la pérdida de respuesta clínica y un mayor riesgo de desarrollo de reacciones adversas, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes, así como un incremento del coste sanitario¹¹.

Conocer los factores que pueden influir en la adherencia al tratamiento ayuda a detectar a aquellos pacientes susceptibles de ser mal adherentes y centrar la atención en ellos. Estos factores se clasifican en cuatro categorías: demográficos (sexo, edad, etc.), clínicos (tipo de EII, edad de diagnóstico, etc.), relacionados con el tratamiento (fármaco, vía de administración, etc.) y psicosociales (calidad de vida, percepción de la enfermedad, etc.)¹².

Para medir la adherencia en las enfermedades crónicas hay diferentes métodos, dentro de los cuales los cuestionarios y los registros de dispensación son los más utilizados.

Los cuestionarios validados más utilizados para determinar la adherencia en EII son: el test de Morisky-Green¹³, la escala visual analógica (EVA), la escala de olvido de la medicación¹⁴ y el *5-Medication Adherence Report Scale* (MARS-5)¹⁵, que se utilizan de forma general para determinar la adherencia de las enfermedades crónicas. Validado de forma específica para EII encontramos el *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8)⁶, que fue desarrollado a partir del primero.

at the right time and forgetfulness were the main reasons for therapeutic non-adherence. Female sex (*odds ratio* 0.42; $p = 0.013$) and lengthy treatments ($p = 0.002$) were associated to lower adherence rates.

Conclusions: Although most patients in the studied population were seen to be compliant, low levels of adherence were observed in a number of patients who would benefit from interventions aimed at boosting their adherence. It must be said, however, that the statistical power of this study should be enhanced in order to increase the significance of the results obtained.

El registro de dispensaciones proporciona fácilmente, y a bajo coste, el porcentaje de adherencia a la medicación. Cuando éste es menor del 80%, se asocia a una pérdida de respuesta con los fármacos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF), lo que supone un empeoramiento de la enfermedad¹⁷.

De forma general, se recomienda, para estimar la adherencia, la combinación de dos métodos como el de los registros de dispensaciones y los autocuestionarios¹⁸.

El objetivo general del presente estudio fue evaluar la adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con EII a los que se les dispensa dicho tratamiento en la unidad de pacientes externos del servicio de farmacia de un hospital de tercer nivel utilizando el método de registro de dispensaciones.

Los objetivos secundarios fueron: estudiar la adherencia según el test de Morisky-Green (en el subgrupo de pacientes con adherencia $\leq 85\%$) y relacionarla con los resultados del registro de dispensaciones, identificar factores asociados a la falta de adherencia al tratamiento, evaluar la relación entre adherencia y efectividad del tratamiento según los niveles de CF (en el subgrupo de pacientes con adherencia $\leq 85\%$) y, por último, analizar la persistencia y el motivo de suspensión del tratamiento con otros fármacos biológicos previos.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio analítico observacional de corte transversal entre enero y junio de 2019 en el que se determinó la adherencia al tratamiento a partir del registro de dispensaciones del servicio de farmacia de un hospital de tercer nivel y las posibles causas de falta de la misma a partir del resultado del test de Morisky-Green en el subgrupo de pacientes que presentaron adherencia $\leq 85\%$ en el registro de dispensaciones.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EC o CU en tratamiento con adalimumab, golimumab o ustekinumab desde hace cuatro meses o más. Se seleccionaron los pacientes con una tasa de posesión de la medicación (TPM) inferior o igual al 85% para seleccionar un subgrupo de baja adherencia. Aunque el umbral del 80% es el más comúnmente utilizado en la mayoría de los estudios¹⁰, no hay un nivel establecido para clasificar a pacientes no adherentes. Por tanto, se seleccionó el 85% con el objetivo de mejorar la potencia estadística y los resultados. Se excluyó a aquellos pacientes con enfermedad mental incapacitante.

Las variables recogidas en el total de pacientes fueron: sociodemográficas (edad y sexo) y clínicas (tratamiento, tiempo de tratamiento, uso de otros fármacos biológicos previo y uso de fármacos concomitantes). En el subgrupo de pacientes de baja adherencia se recogieron, además de las anteriores: sociodemográficas (peso, talla, consumo de tabaco, nivel de estudios y actividad laboral) y clínicas (diagnóstico, edad de diagnóstico, duración de la enfermedad en meses, motivo de suspensión de otros biológicos previos, resultado del test de Morisky-Green, interrupción del tratamiento, ingresos hospitalarios, infecciones que requieran retraso en el tratamiento y niveles de CF).

La TPM se obtuvo del registro de dispensaciones haciendo la media de los últimos cuatro meses:

$$TPM = \left[\frac{(n.^{\circ} \text{ unidades dispensadas} - n.^{\circ} \text{ unidades devueltas})}{(n.^{\circ} \text{ unidades prescritas})} \right] \times 100$$

El test de Morisky-Green es un cuestionario autorreferido estandarizado para medir la adherencia terapéutica en base a cuatro preguntas a las que el paciente responde sí/no¹³.

También se analizó si los pacientes habían recibido tratamientos biológicos previos, su motivo de suspensión y su persistencia, que se calculó como la media de meses de duración del tratamiento desde la fecha de inicio de la prescripción hasta el fin de la misma.

Para las determinaciones estadísticas se utilizó el paquete estadístico SSPS versión 25. Se realizó un primer análisis con el total de pacientes y un segundo con el subgrupo de baja adherencia. Se realizó primero un análisis univariante. Se utilizó el ttest para detectar diferencias entre variables continuas o su correspondiente test no paramétrico en función de la normalidad. En el caso de las variables dicotómicas se utilizó la prueba de la χ^2 . Las variables significativas ($p \leq 0,05$) se incluyeron en un modelo de regresión logística.

Los pacientes con adherencia baja incluidos en el estudio ($n = 32$) firmaron el consentimiento informado para poder acceder a sus historias clínicas y cumplimentar el cuestionario. El estudio fue aprobado por el comité ético correspondiente.

Resultados

Los pacientes incluidos en el estudio aparecen reflejados en el diagrama de la figura 1. Primero, se estimó la adherencia de los últimos cuatro meses a través de los registros de dispensación de 178 pacientes. A continuación, se seleccionaron 45 pacientes, aquellos que presentaban una adherencia inferior o igual al 85% y cumplían todos los criterios de inclusión del estudio. De estos pacientes, finalmente 32 fueron incluidos en él.

De los 13 que no participaron, 6 fue por suspensión del tratamiento, 1 paciente ingresó por leucemia aguda, 4 pacientes no acudieron a retirar el tratamiento en las fechas en las que se realizó el estudio y otros 2 pacientes no aceptaron participar en él.

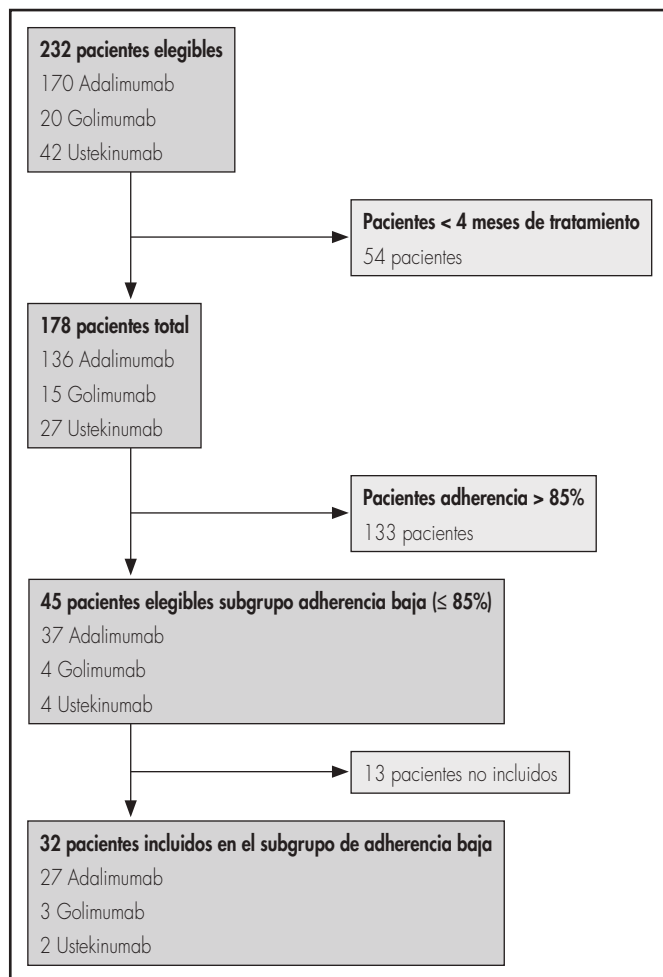


Figura 1. Diagrama de pacientes incluidos.

Del total de pacientes, 107 (60,10%) fueron hombres con una media de edad de 46,08 (14,86) años. De ellos, 136 (76,40%) recibían tratamiento con adalimumab, 15 (8,42%) con golimumab y 27 (15,16%) con ustekinumab. La duración media de estos tratamientos fue de 135,18 (93,33) semanas. Del total, 46 pacientes (25,80%) recibían tratamiento concomitante con mesalazina y 55 (30,90%) habían recibido tratamiento previo con otros biológicos, siendo infliximab (22,50%) el más utilizado. Las características demográficas del subgrupo de baja adherencia se describen en la tabla 1.

Se obtuvo una adherencia media de 91,79% ($\pm 11,62$) para los 178 pacientes incluidos en el estudio. La adherencia media para adalimumab fue de 91,15%, para golimumab de 91,74% y para ustekinumab de 95,05% ($p = 0,045$). El registro de dispensaciones clasificó 45 (25,28%) pacientes como malos adherentes ($\leq 85\%$).

Dentro del grupo de pacientes con adherencia baja ($n = 32$), la adherencia media fue de 75,6% ($\pm 12,95$), no estableciéndose diferencias estadísticamente significativas entre los tres fármacos. Tras aplicar a este grupo de pacientes el test de Morisky-Green, se clasificó a 15 (46,9%) como no cumplidores y a 17 (53,1%) como cumplidores. La primera pregunta sobre el olvido de la medicación fue contestada de manera positiva por 9 pacientes (28,10%), la segunda sobre la administración en la hora indicada fue respondida de forma negativa por 20 pacientes (62,50%). La tercera y la cuarta pregunta fueron contestadas de forma positiva por 1 paciente (3,10%).

Se comparó la relación entre el resultado obtenido según el registro de dispensaciones y el test de Morisky-Green de este grupo de pacientes. La adherencia media de los pacientes clasificados como cumplidores fue de 79,33% ($\pm 10,51$) y la de los pacientes no cumplidores fue de 71,38% ($\pm 14,46$) ($p = 0,064$).

Por último, se estudió la relación entre la adherencia y los factores demográficos y/o clínicos del total de pacientes, así como del subgrupo con mala adherencia. Primero se realizó un análisis univariante incluyendo los factores recogidos en los dos grupos, excepto los tratamientos concomitantes y el tipo de fármaco biológico previo debido al elevado número de categorías. Los resultados aparecen reflejados en las tablas 2 y 3.

En el análisis multivariante solamente el sexo femenino y la duración del tratamiento se asocian a una peor adherencia (Tabla 3).

Discusión

Los resultados del presente estudio reflejan una adherencia al tratamiento elevada (91,79%) según el registro de dispensaciones en el total de pacientes analizados, y clasifican a 45 pacientes (25,28%) como malos adherentes.

Analizando la bibliografía actual, no hay ningún otro trabajo en el que se estudie la adherencia con estos tres fármacos conjuntamente. La primera revisión sistemática sobre la adherencia de los fármacos anti-TNF es de 2013 e incluye 13 estudios con 93.998 pacientes. En ella se obtiene la adherencia para infliximab y adalimumab utilizando el registro de dispensaciones en cuatro estudios. La adherencia media obtenida para adalimumab fue del 83,1% (36,8-96%), dato inferior al 91,15% del presente estudio¹⁰. Otros trabajos más recientes, que utilizan también el registro de dispensaciones, señalan una adherencia menor, del 57% para adalimumab. Quizá esta diferencia con los datos obtenidos en este estudio pueda deberse a que se estudia la misma durante un periodo mayor, de 24 meses¹⁹.

Un estudio de cohortes retrospectivo estadounidense estudia la adherencia a golimumab y adalimumab en 27 y 226 pacientes, respectivamente, obteniendo datos, según el registro de dispensaciones, de un 95% para golimumab, en este caso similar al 91,74% de nuestro estudio, y de un 77% para adalimumab²⁰. Con ustekinumab no se encuentra ningún estudio realizado en pacientes con EI. Sin embargo, un estudio canadiense realizado en psoriasis obtiene una adherencia media del 93,5%, similar al 95,05% de este estudio²¹. No obstante, hay que tener en cuenta que son diferentes situaciones clínicas.

El sexo femenino se asocia a una peor adherencia terapéutica. Este resultado es consistente con otros previos. En la revisión sistemática de López et al. cuatro estudios identifican el sexo femenino con una peor adherencia¹⁰. También un estudio sueco realizado con golimumab identifica a las mujeres como peor adherentes (*hazard ratio* 6,59; intervalo de confianza del 95%: 1,04-41,62)²². Asimismo, con ustekinumab los varones presentan una adherencia superior (*odds ratio* 1,28 [1,08-1,51]; $p = 0,004$)²³.

Tabla 1. Características sociodemográficas del subgrupo de mala adherencia

Variable	Categoría	Mal adherentes (%) (n = 32)	Adalimumab (%) (n = 27)	Golimumab (%) (n = 3)	Ustekinumab (%) (n = 2)
Género	Hombre	14 (43,80)	12 (44,40)	1 (33,30)	1 (50,00)
	Mujer	18 (56,20)	15 (55,60)	2 (66,67)	1 (50,00)
Edad	Media sd	46,28 (12,18)	45,22 (12,04)	48 (15,77)	58 (2,82)
Actividad laboral	Trabaja	24 (75,00)	22 (81,50)	2 (66,67)	0 (0,00)
	No trabaja	8 (25,00)	5 (18,50)	1 (33,30)	2 (100,00)
Tabaco	Fumador	11 (34,40)	10 (37,00)	0 (0,00)	1 (50,00)
	No fumador	21 (65,60)	17 (63,00)	3 (100,00)	1 (50,00)
Nivel de estudios	Sin estudios	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Primarios	5 (15,60)	3 (11,10)	1 (33,30)	1 (50,00)
	Secundarios	14 (43,80)	13 (48,10)	0 (0,00)	1 (50,00)
	Universitarios	13 (40,60)	11 (40,70)	2 (66,67)	0 (0,00)
Peso	Medio sd	68,63 (14,17)	70,56 (14,33)	58 (10,39)	58,5 (4,95)
Talla	Medio sd	167,75 (9,89)	168,56 (10,20)	166 (5,91)	159,5 (10,60)
IMC	Medio sd	24,47 (4,08)	24,93 (4,06)	21,13 (3,19)	23,3 (4,98)
Diagnóstico	EC	24 (75,00)	22 (81,50)	0 (0,00)	2 (100,00)
	CU	8 (25,00)	5 (18,50)	3 (100,00)	0 (0,00)
Edad diagnóstico	Media sd	32,88 (11,59)	33,78 (11,10)	28,67 (17,15)	27 (16,97)
Meses de la enfermedad	Media sd	160,06 (115,13)	136,37 (95,18)	232 (114,05)	372 (169,70)
Tratamientos concomitantes	Corticoides	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Mesalazina	3 (9,40)	2 (7,40)	1 (33,30)	0 (0,00)
	Azatioprina	8 (25,00)	5 (18,50)	2 (66,67)	1 (50,00)
	Metotrexato	1 (3,10)	1 (3,10)	0 (0,00)	1 (50,00)
	Tacrolimus	1 (3,10)	1 (3,40)	0 (0,00)	0 (0,00)
Semanas de tratamiento	Media sd	190,69 (126,73)	191,33 (119,04)	216 (248,29)	144 (0,00)
Uso de biológicos previos	Sí	11 (34,40)	8 (29,60)	1 (33,30)	2 (100,00)
	No	21 (65,60)	19 (70,40)	2 (66,67)	0 (0,00)
Tipo de biológico	Infliximab	11 (34,40)	8 (29,60)	1 (33,30)	2 (100,00)
	Golimumab	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Certolizumab	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Adalimumab	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Otros	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Causa de suspensión	Fallo 1.º	8 (25,00)	6 (22,20)	0 (0,00)	2 (100,00)
	Fallo 2.º	3 (9,40)	2 (7,40)	1 (33,33)	0 (0,00)

EC: enfermedad de Chron; CU: colitis ulcerosa; IMC: índice de masa corporal; sd: desviación estándar.

Tabla 2. Resultados del análisis univariante y multivariante en el total de pacientes

Variable	Análisis univariante				Análisis multivariante ³		
	Prueba de la χ^2	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Sexo¹	6,16	0,42	(0,21-0,84)	0,013*	0,438	(0,216-0,888)	0,022*
Edad²			(-3,65-6,48)	0,583			
Semanas de tratamiento²			(18,64-80,62)	0,002*	0,995	(0,991-0,998)	0,006*
Uso previo de biológicos¹	0,17	0,86	(0,42-1,77)	0,683			

¹Prueba χ^2 o test exacto de Fisher ($n < 5$). ²T test para muestras independientes. ³Regresión logística multivariante. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.* $p \leq 0,05$.

Tabla 3. Resultados del análisis univariante en el subgrupo de pacientes de adherencia baja

Variable	Prueba de la χ^2	OR	IC 95%	Valor p
Sexo ¹	0,16	0,75	(0,18-3,06)	0,688
Edad ²			(-11,44-6,36)	0,565
Actividad laboral ¹	0,38	0,60	(0,12-3,09)	0,691
Tabaco ¹	2,58	3,55	(0,73-13,32)	0,108
Nivel de estudios ^{1*}	0,01	1,05	(0,26-4,32)	0,946
IMC ²			(-2,02-3,94)	0,514
Diagnóstico ¹	0,38	1,67	(0,32-8,59)	0,691
Edad de diagnóstico ²			(-11,41-5,11)	0,441
Meses de la enfermedad ²			(-78,87-90,42)	0,890
Uso concomitante de aminosalicilatos ¹	0,24	1,87	(0,15-22,93)	0,621
Uso concomitante de inmunosupresores ¹	0,276	1,50	(0,33-6,83)	0,712
Uso de biológicos previos ¹	0,744	1,92	(0,43-8,61)	0,388
Semanas de tratamiento ²			(-140,07-38,60)	0,255
Interrupción del tratamiento ¹		1,45	0,25	(0,02-2,71)
Ingresos hospitalarios ¹		0,11	1,39	(0,20-9,71)
Infecciones en los últimos 4 meses ¹		1,88	0,50	(0,35-0,72)
Intensificación del tratamiento ¹		0,376	1,66	(0,32-0,59)
Nivel de CF ($\mu\text{g/g}$) ³				0,105

¹Prueba χ^2 o test exacto de Fisher ($n < 5$). ²T test para muestras independientes. ³Test no paramétrico de U de Mann-Whitney para muestras independientes. *Se agrupan estudios primarios y secundarios por un lado y universitarios por otro. CF: calprotectina fecal; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio.

En nuestro estudio también encontramos que la adherencia disminuye cuanto mayor es el número de semanas de tratamiento. En un estudio español realizado en pacientes tratados con aminosalicilatos, se observó una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,05$) entre la duración del tratamiento y una peor adherencia al mismo²⁴.

En el total de pacientes, 55 (30,9%) habían recibido otros tratamientos previos. El fármaco más frecuentemente utilizado es infliximab (22,5%). En el subgrupo de pacientes mal adherentes, los que habían recibido tratamiento previo fue únicamente con infliximab y en el 72% de los mismos, éste fue retirado por fracaso primario durante las primeras infusiones. En concordancia con nuestro estudio, Chen *et al.*, en un estudio donde analizaron la persistencia a terapias biológicas en EI, señalan que la mayoría de los pacientes comienzan la terapia biológica con adalimumab con una duración media de 1,04 años o infliximab con 0,88 años²⁵. En nuestro estudio, de los 136 pacientes analizados en tratamiento con adalimumab la persistencia al tratamiento fue mayor, con una media de 2,9 años.

Para estudiar de manera más detallada la adherencia y conocer por qué los pacientes son mal cumplidores se realizó el test de Morisky-Green. En uno de los primeros estudios publicados en pacientes que recibían mesalazina también se aplicó este cuestionario, pero los datos no serían comparables con los del presente estudio²⁴. En el estudio de Billioud *et al.* se identificó mediante preguntas sencillas el olvido de la administración de la medicación como la causa de la falta de adherencia en el 24,6% de los pacientes²⁶.

Con el objetivo de estudiar la relación entre la falta de adherencia y la efectividad del tratamiento se recogieron los niveles de CF, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En un estudio llevado a cabo por Sipponen *et al.* se observó que a las 12 semanas de un correcto tratamiento con fármacos anti-TNF, los niveles de CF disminuyeron de forma significativa ($p = 0,001$)²⁷.

El presente estudio presenta varias limitaciones, que se comentan a continuación. La principal es que el periodo en el que se recogió el porcentaje de adherencia proporcionado por el programa informático fue de cuatro meses. Se considera que en terapias crónicas se debe medir la adherencia

durante al menos seis meses²⁸. Además, puede que este dato se encuentre falseado al ser un porcentaje que se calcula en función de las fechas de las dispensaciones, y que si estas no son las correctas puede dar lugar a errores. Otro inconveniente de este método es que el hecho de que el medicamento haya sido dispensado, no quiere decir que el paciente se lo haya administrado correctamente²⁹.

Otra limitación del estudio es la potencia estadística. El número de pacientes clasificados como mal adherentes es muy bajo, por tanto, hay poco poder estadístico para determinar asociaciones en este subgrupo de pacientes. Se podría incluir en el estudio a aquellos pacientes que reciben tratamiento con infliximab o vedolizumab para obtener una visión global de la adherencia con todos los tratamientos biológicos para la EI.

Por último, el test de Morisky-Green es un cuestionario general utilizado para medir la adherencia en las enfermedades crónicas que fue seleccionado por ser sencillo de responder por parte de los pacientes. El MMAS-8 es un cuestionario validado de forma específica en EI, pero en las conclusiones del estudio desarrollado por De Castro *et al.* se señala una baja precisión de esta herramienta para detectar pacientes mal adherentes³⁰.

Por el contrario, una de las principales fortalezas de este estudio es que, al no existir actualmente en la bibliografía ningún otro estudio que recoja la adherencia de los tres fármacos incluidos en él de manera conjunta, es posible tener una visión de cómo es este parámetro en los agentes biológicos subcutáneos usados para el tratamiento de la EI.

Además, tal como recomienda la bibliografía, se combinan dos métodos indirectos para medir la adherencia: el registro de dispensaciones y el test de Morisky-Green¹⁷.

Los pacientes incluidos en el estudio pertenecen a un solo hospital, por lo que estos resultados no pueden generalizarse a la población española o europea, ya que es posible que existan diferencias demográficas, clínicas y en los protocolos de tratamiento.

Como conclusión, el porcentaje de adherencia obtenido en el presente estudio es elevado en la población total, y una cuarta parte de los pacientes son clasificados como malos adherentes. El sexo femenino y la duración del tratamiento se relacionaron con una peor adherencia terapéutica.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Una baja adherencia al tratamiento disminuye su efectividad, empeorando la calidad de vida de los pacientes, incrementando los ingresos hospitalarios y aumentando el gasto sanitario. En la literatura especiali-

zada se encuentran estudios de adherencia realizados en enfermedades inmunológicas, pero la mayoría de ellos recoge los primeros anticuerpos monoclonales que fueron comercializados, como infliximab o adalimumab. En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, no se ha encontrado ningún otro trabajo original que recoja la adherencia de los tres anticuerpos monoclonales de administración subcutánea: adalimumab, golimumab y ustekinumab autorizados para esta indicación.

Conocer cómo es la adherencia a la medicación en este tipo de enfermedades permite detectar pacientes que presentan un mal cumplimiento terapéutico. Sobre estos pacientes, los profesionales sanitarios pueden desarrollar intervenciones con el objetivo de aumentar la adherencia y alcanzar el éxito terapéutico.

Bibliografía

- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6. DOI: 10.3109/00365528909091339
- Fernández A, Hernández V, Martínez-Ares D, Sanromán L, Luisa de Castro M, Ramón Pineda J, *et al.* Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(9):534-40. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.03.001
- Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1088-100. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1088
- Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreira-Iglesias R, Gisbert JP, Domenech E, *et al.* Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(8):514-29. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.029
- Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60(5):571-607. DOI: 10.1136/gut.2010.224154
- Cabriada JL, Vera I, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, *et al.* Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(3):127-46. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.01.002
- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut.* 2010;59(2):141-7. DOI: 10.1136/gut.2009.187120
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991-1030. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002
- Burkhardt PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *J Nurs Scholarsh.* 2003;35(3):207. DOI: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4
- López A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1528-33. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb
- Carter CT, Waters HC, Smith DB. Effect of a continuous measure of adherence with infliximab maintenance treatment on inpatient outcomes in Crohn's disease. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:417-26. DOI: 10.2147/PPA.S31115
- Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, *et al.* A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Adv Ther.* 2015;32(11):983-1028. DOI: 10.1007/s12325-015-0256-7
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:677-4. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
- Severs M, Zuihoff PN, Mangen MJ, van der Valk ME, Siersema PD, Fidder HH, *et al.* Assessing Self-reported Medication Adherence in Inflammatory Bowel Disease: A Comparison of Tools. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2158-64. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000853
- Selinger CP, Eaden J, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, McDonald C, *et al.* Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2199-206. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8a6
- Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:599-604. DOI: 10.1002/ibd.21310
- Van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, Jansen JM, Scheffer RCH, van Tuyll BA, *et al.* Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study. *J Crohns Colitis.* 2016;10(5):549-55. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw002
- Ibarra Barrieta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Barcelona: Euromedice; 2017.
- Wentworth BJ, Buerlein RCD, Tuskey AG, Overby MA, Smolkin ME, Behm BW. Nonadherence to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):2053-61. DOI: 10.1093/ibd/izy102
- Khilfeh I, Guyette E, Watkins J, Danielson D, Gross D, Yeung K. Adherence, Persistence, and Expenditures for High-Cost Anti-Inflammatory Drugs in Rheumatoid Arthritis: An Exploratory Study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(4):461-7. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.4.461
- Hsu DY, Gniadecki R. Patient Adherence to Biologic Agents in Psoriasis. *Dermatology.* 2016;232(3):326-33. DOI: 10.1159/000444581
- Rundquist S, Eriksson C, Nilsson L, Angelison L, Jaghult S, Bjork J, *et al.* Clinical effectiveness of golimumab in Crohn's disease: an observational study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(10-11):1257-63. DOI: 10.1080/00365521.2018.1519597
- Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, Li P, Yu X, Rao P, *et al.* Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1057-65. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.01.048
- Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1528-33. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb
- Chen C, Hartzema AG, Xiao H, Wei YJ, Chaudhry N, Ewelukwa O, *et al.* Real-world Pattern of Biologic Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(8):1417-27. DOI: 10.1093/ibd/izz001
- Billioud V, Laharie D, Filippi J, Roblin X, Oussalah A, Chevaux JB, *et al.* Adherence to Adalimumab Therapy in Crohn's Disease: A French Multicenter Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):152-9. DOI: 10.1002/ibd.21491
- Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, *et al.* Fecal Calprotectin, Lactoferrin, and Endoscopic Disease Activity in Monitoring Anti-TNF-alpha Therapy for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(10):1392-8. DOI: 10.1002/ibd.20490
- McMahon J, Jordan M, Kelley K, Bertagnolio S, Hong S, Wanke C, *et al.* Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: Review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):493-506. DOI: 10.1093/cid/ciq167
- Pages-Puigdemont N, Isabel Valverde-Merino M. Methods to assess medication adherence. *Arts Pharm.* 2018;59(3):163-72. DOI: 10.30827/ars.v59i3.7387
- De Castro ML, Sanromán L, Martín A, Figueira M, Martínez N, Hernández V, *et al.* Valoración de la adhesión terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Comparación entre una escala de autoevaluación y un índice farmacéutico de dispensación de medicamentos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(8):542-51. DOI: 10.17235/reed.2017.5137/2017



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Adherence to treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease

Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

María Calvo-Arbeloa¹, Ana María Insausti-Serrano², Amaya Arrondo-Velasco¹,
María Teresa Sarobe-Carricas¹

¹Pharmacy Department, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. Spain. ²School of Health Sciences, Universidad Pública de Navarra, Tudela. Spain.

Author of correspondence

María Calvo Arbeloa
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario de Navarra
Calle Irunlarrea, 3,
31008 Pamplona (Navarra), Spain.

Email:
mariac1640@gmail.com

Received 13 September 2019;

Accepted 16 December 2019.

DOI: 10.7399/fh.11325

How to cite this paper

Calvo-Arbeloa M, Insausti-Serrano AM, Arrondo-Velasco A, Sarobe-Carricas MT. Adherence to treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease. *Farm Hosp.* 2020;44(2):62-7.

Abstract

Objective: Inflammatory bowel disease comprises a group of chronic relapsing inflammatory disorders affecting the bowel. In the last decade, the advent of biological drugs brought about a drastic change in the treatment of the disease. Adalimumab, golimumab and ustekinumab are three biologic agents that patients can self-administer subcutaneously after collecting them from the pharmacy department. However, for the treatment to be effective, adherence is paramount. The purpose of the present study is to evaluate adherence in patients who collected all three drugs from the dispensary of a tertiary care hospital.

Method: A cross-sectional observational analysis was carried out of patients who had been receiving treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab for at least four months. The medication possession ratio was calculated based on information extracted from the pharmacy dispensing records. Patients with a ratio $\leq 85\%$ were enrolled in the study and asked to respond to Morisky-Green Medication Adherence Questionnaire.

Results: One-hundred and seventy-eight patients were included, of whom 60.1% (107) were male and 30.9% (55) had been treated previously with other biologics. According to the pharmacy dispensing records, mean adherence was 91.79%, with 45 patients (25.28%) classified as scarcely compliant ($\leq 85\%$). The Morisky-Green Medication Adherence Questionnaire revealed that carelessness about administering the drug

Resumen

Objetivo: La enfermedad inflamatoria intestinal es un grupo de trastornos crónicos, inflamatorios y recidivantes que afectan al intestino. En la última década, los fármacos biológicos han supuesto un gran cambio en la terapia de esta enfermedad. Adalimumab, golimumab y ustekinumab son tres de ellos que se administran por vía subcutánea tras su dispensación en los servicios de farmacia de los hospitales. Para que se alcance la efectividad del tratamiento es necesaria una adecuada adherencia al mismo. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la adherencia en pacientes que recogían los tres fármacos en el servicio de farmacia de un hospital de tercer nivel.

Método: Se realizó un estudio analítico observacional de corte transversal en el que se incluyó a pacientes que recibían tratamiento con los anteriores fármacos durante al menos cuatro meses. Se recogió la tasa de posesión de la medicación proporcionada por el registro de dispensaciones y se seleccionó a los pacientes que presentaron un valor inferior o igual al 85%. A estos pacientes se les aplicó el cuestionario de medida del cumplimiento terapéutico de Morisky-Green.

Resultados: Se incluyeron 178 pacientes, de los cuales el 60,1% (107) fueron hombres y el 30,9% (55) habían sido tratados con otros fármacos biológicos previamente. La adherencia media, según el registro de dispensaciones, fue del 91,79% y se clasificó a 45 pacientes (25,28%) como mal adherentes ($\leq 85\%$). La no administración en la fecha indica

KEYWORDS

Therapeutic adherence; Biological therapy; Adalimumab; Golimumab; Ustekinumab; Inflammatory bowel disease.

PALABRAS CLAVE

Adherencia terapéutica; Terapia biológica; Adalimumab; Golimumab; Ustekinumab; Enfermedad inflamatoria intestinal.



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.

at the right time and forgetfulness were the main reasons for therapeutic non-adherence. Female sex (*odds ratio* 0.42; $p = 0.013$) and lengthy treatments ($p = 0.002$) were associated to lower adherence rates.

Conclusions: Although most patients in the studied population were seen to be compliant, low levels of adherence were observed in a number of patients who would benefit from interventions aimed at boosting their adherence. It must be said, however, that the statistical power of this study should be enhanced in order to increase the significance of the results obtained.

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) comprises a group of chronic relapsing inflammatory conditions mainly affecting the bowel. Such conditions are Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC) and indeterminate colitis (IC)¹. Although these conditions have of late shown an increasing incidence, efforts to determine their etiology have so far been fruitless^{2,3}.

As regards clinical management, fecal calprotectin (FC) is a biomarker that makes it possible to accurately identify the presence of mucosal lesions and correlate the extent of mucosal damage to the response to the treatment applied⁴.

The goals of treatment in patients with IBD include inflammation suppression, mucosal healing and symptom remission. To achieve them, clinicians can avail themselves of two classes of drugs: biologics and non-biologics (aminosalicylates, corticosteroids, antibiotics, immunomodulators, prebiotics and probiotics)⁵.

The former class of drugs heralded an about-face in the therapeutic approach to IBD. Currently approved drugs in this category include infliximab, vedolizumab, adalimumab, golimumab (only for UC) and ustekinumab (only for CD). These agents modulate inflammation, inducing and maintaining the clinical response⁶. According to GETECU (Spanish Working Group on CD and UC), first-line treatment in patients with these conditions should be based on conventional (non-biologic) drugs, with biologics to be reserved for patients who fail conventional agents. The exception to this rule would be patients with an aggressive onset, where biologics could be used as first-line treatment^{7,8}.

For a drug to be optimally effective, good therapeutic adherence is of the essence. The World Health Organization (WHO), defines adherence as the extent to which a person's behavior (taking medication, following a diet and/or executing lifestyle changes) corresponds with agreed recommendations from a healthcare provider.

A concept that is akin yet different from adherence is persistence, which is defined as the length of time over which treatment is maintained⁹.

According to a systematic review carried out in 2013 by López *et al.*, adherence to adalimumab and infliximab is highly variable, ranging from 36.8 to 96%¹⁰.

Poor therapeutic adherence could result in the loss of clinical response and a higher risk of developing adverse reactions, which tend to impair the patients' quality of life and increase the healthcare bill¹¹.

An understanding of the factors that may potentially influence treatment adherence could help identify patients likely to be poor adherents so that more attention can be focused on them. These factors can be classified into 4 categories: demographic (sex, age...); clinical (IBD type, age at diagnosis...); treatment-related (type of drug, administration route...); and psychosocial (quality of life, perception of the disease...)¹².

Several methods have been developed to measure adherence in patients with chronic conditions. The most common ones are those based on questionnaires and those based on pharmacy dispensing records.

As regards questionnaires, the most commonly used validated questionnaires to determine adherence in patients with IBP are the following: the Morisky-Green Medication Adherence Questionnaire (MAQ)¹³; the Visual Analog Scale (VAS); the Forget Medicine Scale¹⁴; and the 5-Medication Adherence Report Scale (MARS-5)¹⁵, commonly used to determine adherence in patients with chronic conditions. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale, an IBD-specific scale developed based on the MAQ questionnaire, was also used¹⁶.

The medication possession ratio (MPR) is an easy-to-calculate low-cost tool to determine adherence to a given medication. In the case of anti-TNF

da y el olvido se identificaron como principales razones de la falta de cumplimiento terapéutico según el resultado del test de Morisky-Green. El sexo femenino (*odds ratio* 0,42; $p = 0,013$) y la duración del tratamiento ($p = 0,002$) se asociaron a una peor adherencia a la medicación.

Conclusiones: El porcentaje de adherencia obtenido resultó elevado en la población de estudio, pero se identificaron pacientes mal cumplidores susceptibles de recibir intervenciones para mejorar su adherencia. No obstante, se debería aumentar la potencia estadística para mejorar la validez de los resultados obtenidos.

agents, it has been shown that an MPR < 80% is associated with a loss of response, which results in a poorer prognosis¹⁷.

According to the literature, the most accurate estimation of treatment adherence is usually obtained by combining two methods such as MPR and self-administered questionnaires¹⁸.

The overarching goal of the present study was to use the MPR score to determine adherence to treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab in patients afflicted with IBD who obtained such agents from the pharmacy dispensary of a tertiary care hospital.

Secondary endpoints included a comparison of the adherence rates obtained using the MAQ questionnaire and the MPR scale (in the subgroup of patients where adherence was $\leq 85\%$); an identification of factors responsible for non-adherence; an analysis of the relationship between adherence and effectiveness of treatment (according to the FC levels present) in patients with adherence $\leq 85\%$; and, lastly, an evaluation of persistence and the reasons why previous treatments with biologic agents were discontinued.

Methods

Between January and June 2019, a cross-sectional observational analysis was carried out to determine adherence to treatment drawing upon data obtained from the dispensation records of the pharmacy department of a tertiary care hospital. Potential causes of non-adherence were analyzed based on the answers to the MAQ questionnaire given by the subgroup of patients exhibiting adherence 85% according to the pharmacy dispensing records.

Inclusion criteria were as follows: patients had to be older than 18 years; they were required to have been diagnosed with either CD or UC; and they had to have been on adalimumab, golimumab or ustekinumab for four months or longer. They were also required to have a MPR $\leq 85\%$. Indeed, although most studies use an 80% threshold¹⁰, a decision was made to establish an 85% cutoff in order to enhance the statistical power of the results. Patients with disabling mental illness were excluded.

The variables recorded for the whole patient population were sociodemographic (age, sex) and clinical (type of treatment, length of treatment, previous use of other biologics and use of concomitant drugs). In the poor adherence group the variables analyzed fell into two groups: sociodemographic variables (weight, height, smoking status, educational status and occupational status) and clinical variables (diagnosis, age at diagnosis, duration of the disease [in months], reason for discontinuation of other biologics, MAQ questionnaire results, discontinuation of treatment, hospital admissions, infections requiring deferral of treatment; and FC levels).

The MPR rate was calculated using data from the pharmacy dispensing records corresponding to the previous 4 months. The formula is as follows:

$$MPR = \left[\frac{\text{nr of units dispensed} - \text{nr of units returned}}{\text{nr. of units prescribed}} \right] \times 100$$

MAQ is a standardized self-administered questionnaire designed to measure therapeutic adherence on the basis of four yes/no questions that the patient must answer¹³.

The analysis also investigated whether patients had received any previous biological treatment, the reasons for discontinuing it and their persistence, which was calculated as the length of treatment from the initial to the last prescription issued.

The SPSS 25.0 software package was used for the statistical analysis. An initial analysis was made of the whole patient population, which was followed by a second analysis that only included the low-adherence subgroup. First of all, an univariate analysis was performed. Differences between continuous variables were calculated using either Student's *t*-test or its nonparametric equivalent to identify differences between continuous variables (depending on normality). The chi-squared test was used for categorical variables. Significant variables ($p \leq 0.05$) were included in a logistic regression model.

Prior to filling in the questionnaire, the low adherence patients included in the study ($n = 32$) were required to sign an informed consent form granting the research team access to their clinical records. The study was authorized by the relevant Ethical Committee.

Results

Figure 1 provides details on patient adherence to the different types of treatment. Firstly, the pharmacy dispensation records for the 178 patients who met the inclusion criteria were used to determine their adherence to treatment over the previous four months. The records revealed that 45 of those patients exhibited an adherence rate $\leq 85\%$. Of those 45 patients, only 32 were eventually included in the study.

Of the 13 patients who were not included, 6 had discontinued their treatment, 1 had to be admitted for acute leukemia, 4 did not show up to collect their medication, and another 2 patients refused to participate.

Of the total sample, 107 (60.10%) subjects were male, with a mean age of 46.08 (14.86) years. Of them 136 (76.40%) were treated with adalimumab, 15 (8.42%) with golimumab and 27 (15.16%) with ustekinumab.

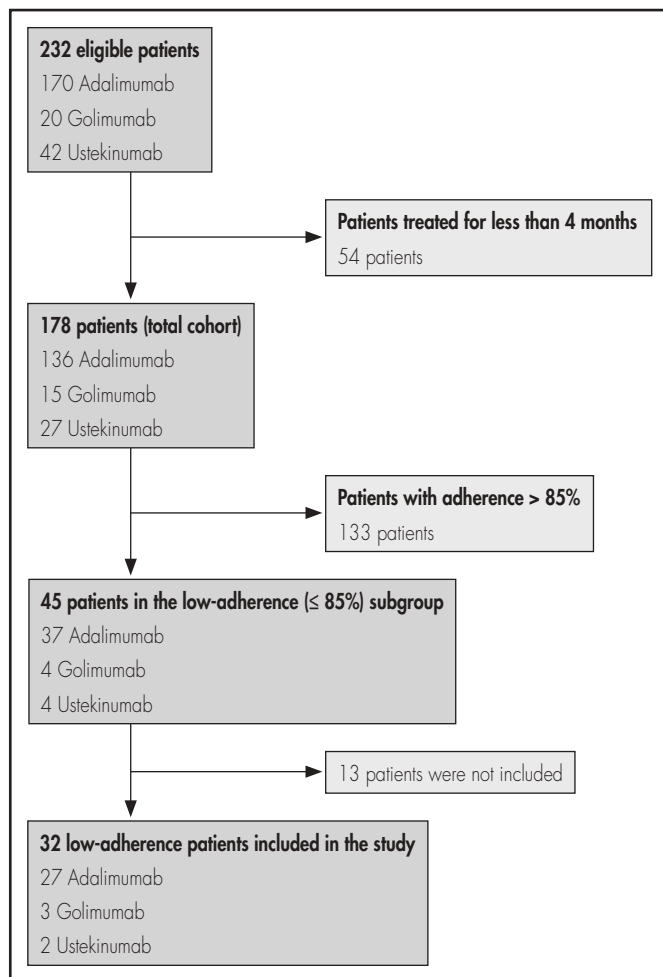


Figure 1. Overview of the study cohort.

Mean duration of treatment was 135.18 (93.33) weeks. Forty-six patients (25.80%) received concomitant treatment with mesalamine and 55 (30.90%) had received previous treatment with other biologics, particularly infliximab (22.50%). The demographics of the poor adherence group are shown in table 1.

A mean adherence rate of 91.79% (± 11.62) was obtained for the 178 patients included in the study. Mean adherence was 91.15% for adalimumab, 91.74% for golimumab and 95.05% for ustekinumab ($p = 0.045$). The pharmacy dispensing records revealed that 45 patients (25.28%) exhibited low levels of adherence ($\leq 85\%$).

Within the subgroup of low adherence patients ($n = 32$), mean adherence was 75.6% (± 12.95), with no statistically significant differences between the drugs. After administering the MAQ questionnaire to this group of patients, 15 were classified as noncompliant (46.9%) and 17 (53.1%) as compliant. The first question about forgetting to take their medication was answered in the affirmative by 9 patients (28.10%) while the second question on taking the medication at the right time was answered negatively by 20 patients (62.50%). The third and fourth questions were answered in the affirmative by 1 patient (3.10%).

The results of the MPR and the MAQ questionnaire were compared for this subgroup of patients. Mean adherence among patients classified as compliant was 79.33% (± 10.51); among non-compliant patients it was 71.38% (± 14.46) ($p = 0.064$).

Lastly, an analysis was made of the relationship between adherence and the demographic and/or clinical factors of both the whole patient population and the low-adherence subgroup. Firstly, an univariate analysis was carried out of the variables studied in both patient groups. Given the high number of variables, concomitant treatments and the type of biologic drug used previously were excluded from the analysis. The results are shown in tables 2 and 3.

On the multivariate analysis, only female sex and the length of treatment were associated to lower adherence levels (table 3).

Discussion

The results of the present study show high levels of adherence (91.79%) for the overall patient sample, with 45 patients (25.28%) identified as scarcely compliant.

No reports exist in the literature that compare the adherence to the three subcutaneously administered agents used to treat IBD. The first systematic review on the adherence to anti-TNF drugs was published in 2013 and includes 13 studies on 93,998 patients. Four of the studies reviewed determined the patients' adherence to infliximab and adalimumab using the MPR. Mean adherence to adalimumab was shown to be 83.1% (36.8-96%), which is lower than the 91.15% adherence rate found in the present study¹⁰. Other, more recent, studies obtained even lower adherence rates for adalimumab (57%) also using the MPR. These differences between earlier studies and the present one could be due to the fact that, in the former, adherence was evaluated over a longer period of time (24 months)¹⁹.

A retrospective cohort study from the United States used the MPR rate to study adherence to golimumab and adalimumab in 27 and 226 patients respectively. It obtained an adherence rate of 95% for golimumab (similar to our 91.74%) and 77% for adalimumab²⁰. As regards ustekinumab, no study was found that looked into adherence in an IBD population. Nonetheless, a Canadian study on psoriasis obtained a mean adherence of 93.5%, similar to the 95.05% found in the present study²¹. However, it must be taken into account that the clinical situations evaluated are different.

In this study, female sex was found to be associated to poorer therapeutic adherence, which is in line with earlier findings. In a systematic review, López *et al.* identified four studies where female sex is associated to poorer adherence¹⁰. In the same vein, a Swedish study on golimumab identified women as less compliant (hazard ratio [HR] 6.59; confidence interval [CI]: 95%: 1.04-41.62)²². A study on ustekinumab showed higher adherence levels in men (OR = 1.28 (1.08-1.51) $p = 0.004$)²³.

In this study it was also found that the longer the treatment, the poorer the adherence. A Spanish study on patients treated with aminosalicilates revealed a statistically significant association ($p = 0.05$) between increased duration of treatment and poorer adherence²⁴.

Table 1. Sociodemographic profile of patients in the low-adherence subgroup

Variable	Category	Poor adherents (%) (n = 32)	Adalimumab (%) (n = 27)	Golimumab (%) (n = 3)	Ustekinumab (%) (n = 2)
Sex	Male	14 (43.80)	12 (44.40)	1 (33.30)	1 (50.00)
	Female	18 (55.20)	15 (55.60)	2 (65.67)	1 (50.00)
Age	Mean SD	45.28 (12.18)	45.22 (12.04)	48 (15.77)	58 (2.82)
Occupational status	Employed	24 (75.00)	22 (81.50)	2 (65.67)	0 (0.00)
	Unemployed	8 (25.00)	5 (18.50)	1 (33.30)	2 (100.00)
Smoking status	Smoker	11 (34.40)	10 (37.00)	0 (0.00)	1 (50.00)
	Non-smoker	21 (65.60)	17 (63.00)	3 (100.00)	1 (50.00)
Educational status	No education	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Primary	5 (15.60)	3 (11.10)	1 (33.30)	1 (50.00)
	Secondary	14 (43.80)	13 (48.10)	0 (0.00)	1 (50.00)
	University	13 (40.60)	11 (40.70)	2 (65.67)	0 (0.00)
Weight	Mean SD	68.63 (14.17)	70.56 (14.33)	58 (10.39)	58.5 (4.95)
Height	Mean SD	167.75 (9.89)	168.56 (10.20)	166 (5.91)	159.5 (10.60)
BMI	Mean SD	24.47 (4.08)	24.93 (4.06)	21.13 (3.19)	23.3 (4.98)
Diagnosis	CD	24 (75.00)	22 (81.50)	0 (0.00)	2 (100.00)
	UC	8 (25.00)	5 (18.50)	3 (100.00)	0 (0.00)
Age at diagnosis	Mean SD	32.88 (11.59)	33.78 (11.10)	28.67 (17.15)	27 (15.97)
Duration of disease (months)	Mean SD	160.06 (115.13)	135.37 (95.18)	232 (114.05)	372 (169.70)
Concomitant treatments	Corticosteroids	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Mesalamine	3 (9.40)	2 (7.40)	1 (33.30)	0 (0.00)
	Azathioprine	8 (25.00)	5 (18.50)	2 (65.67)	1 (50.00)
	Methotrexate	1 (3.10)	1 (3.10)	0 (0.00)	1 (50.00)
	Tacrolimus	1 (3.10)	1 (3.40)	0 (0.00)	0 (0.00)
Length of treatment (weeks)	Mean SD	190.69 (125.73)	191.33 (119.04)	216 (248.29)	144 (0.00)
Previous use of biologics	Yes	11 (34.40)	8 (29.60)	1 (33.30)	2 (100.00)
	No	21 (65.60)	19 (70.40)	2 (65.67)	0 (0.00)
Biologic type	Infliximab	11 (34.40)	8 (29.60)	1 (33.30)	2 (100.00)
	Golimumab	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Certolizumab	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Adalimumab	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Others	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Reason for discontinuation	Primary failure	8 (25.00)	6 (22.20)	0 (0.00)	2 (100.00)
	Secondary failure	3 (9.40)	2 (7.40)	1 (33.33)	0 (0.00)

BMI: body mass index; CD: Crohn's disease; SD: standard deviation; UC: ulcerative colitis.

Table 2. Results of the uni- and multivariate analyses of the total patient sample

Variable	Univariate analysis				Multivariate analysis ³		
	Chi squared	OR	CI 95%	p value	OR	CI 95%	p value
Sex ¹	6.16	0.42	(0.21-0.84)	0.013*	0.438	(0.216-0.888)	0.022*
Age ²			(-3.65-6.48)	0.583			
Length of treatment (weeks) ²			(18.64-80.62)	0.002*	0.995	(0.991-0.998)	0.006*
Previous use of biologics ¹	0.17	0.86	(0.42-1.77)	0.683			

¹Chi-squared test or Fisher Exact Test (n < 5). ²Student's t-test for independent samples. ³Multivariate logistic regression. CI: confidence interval; OR: odds ratio.

*p ≤ 0.05.

Table 3. Results of the univariate analysis in the low-adherence subgroup

Variable	Chi squared	OR	CI 95%	p value
Sex ¹	0.16	0.75	(0.18-3.06)	0.688
Age ²			(-11.44-6.36)	0.565
Occupational status ¹	0.38	0.60	(0.12-3.09)	0.691
Smoking status ¹	2.58	3.55	(0.73-13.32)	0.108
Educational status ^{1*}	0.01	1.05	(0.26-4.32)	0.946
BMI ²			(-2.02-3.94)	0.514
Diagnosis ¹	0.38	1.67	(0.32-8.59)	0.691
Age at diagnosis ²			(-11.41-5.11)	0.441
Duration of disease (months) ²			(-78.87-90.42)	0.890
Concomitant use of aminosalicylates ¹	0.24	1.87	(0.15-22.93)	0.621
Concomitant use of immunosuppressors ¹	0.276	1.50	(0.33-6.83)	0.712
Previous use of biologics ¹	0.744	1.92	(0.43-8.61)	0.388
Length of treatment (weeks) ²			(-140.07-38.60)	0.255
Discontinuation of treatment ¹		1.45	0.25	(0.02-2.71)
Hospital admissions ¹		0.11	1.39	(0.20-9.71)
Infections in the last 4 months ¹		1.88	0.50	(0.35-0.72)
Treatment intensification ¹		0.376	1.66	(0.32-0.59)
FC levels (µg/g) ³				0.105

¹Chi-squared test or Exact Fisher Test ($n < 5$). ²Student's t-test for independent samples. ³Mann-Whitney Nonparametric U Test for independent samples. *Subjects with primary and secondary education are grouped separately from those with a university education. BMI: body mass index; CI: confidence interval; FC: fecal calprotectin; OR: odds ratio.

Of the total 178 patients, 55 (30.9%) had received some form of previous treatment. The most commonly used drug was infliximab (22.5%). In the low adherence subgroup, patients who had received previous treatment had only taken infliximab, which had been discontinued in 72% of them as a result of primary failure in the course of the first few infusions. In line with the findings in this study, an analysis of the persistence to biologic agents in IBD by Chen *et al.* showed that the majority of patients begin their biologics-based therapy with either adalimumab, which is maintained for a mean of 1.04 years, or infliximab, which is maintained for 0.88 years²⁵. In our study, the 136 patients on adalimumab exhibited a higher persistence rate, with a mean of 2.9 years.

The MAQ questionnaire was administered in our study in order to obtain a more accurate determination of adherence and to understand who some patients show poor levels of adherence. MAQ was also applied in one of the first studies on patients on mesalamine, but the results obtained were not comparable to those of the present study²⁴. Using a simple set of questions, Billioud *et al.* concluded that forgetfulness in taking the medication was the chief culprit for non-adherence in 24.6% de los patients²⁶.

FC levels were analyzed in order to determine whether lack of adherence played a role in the effectiveness of treatment, but the two parameters did not appear to be related in a statistically significant manner. Sipponen *et al.* found that a 12-week-long treatment with anti-TNF agents resulted in a significant decrease of FC levels ($p = 0.001$)²⁷.

The present study is subject to several limitations. The main one is related to the fact that adherence was monitored over a period of only four months. It has been found that, in the setting of chronic diseases, adherence should be measured over at least six months²⁸. In addition, the percentages presented herein may be slightly distorted as they were calculated on the basis of the date on which the drugs were dispensed, which could have been entered incorrectly. Another shortcoming about this method is that the fact that a drug was dispensed does not necessarily imply that the patient actually administered it²⁹.

Another limitation of this study has to do with its statistical power. The number of patients classified as scarcely compliant was too low for any associations observed in that subgroup of patients to be considered statistically significant. It would be useful to include patients on infliximab or vedolizumab in the analysis as this would provide a broader overview of adherence to all biologic agents in the setting of IBD.

Lastly the MAQ questionnaire was selected because it is an easy-to-respond to, general-purpose questionnaire used to measure adherence in patients with chronic conditions. As regards the MMAS-8, although it is a questionnaire specifically validated for IBD, De Castro *et al.* pointed out that its accuracy in detecting noncompliant patients is questionable³⁰.

On the other hand, one of the strengths of this study lies in the fact that it is the first study to compare the adherence to the three drugs analyzed. It therefore affords a valuable insight into the adherence to the subcutaneous biologic agents used to treat IBD. Moreover, as recommended by other authors, adherence was measured using two indirect methods, namely the MPR rate and the MAQ questionnaire¹⁷.

As all the patients included in this study came from one single hospital, the results cannot be extended to the whole European, or even Spanish, population as there may well be demographic, clinical and treatment protocol-related differences between different sites.

To conclude, the adherence rate obtained in the present study is high for the general population and 75% lower for patients classified as scarcely compliant. Female sex and length of treatment were associated to poorer therapeutic adherence.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

Low adherence to treatment reduces therapeutic effectiveness and negatively impacts patients' quality of life, resulting in increased hospital admissions and higher healthcare costs. Several studies have been published on adherence in the setting of immunological disorders, but most of them focus on one or more of the first monoclonal antibodies that reached the market, such as infliximab or adalimumab. As far as inflammatory bowel disease is concerned,

no original study has yet been published that looks into the adherence to the three subcutaneously administered monoclonal antibodies approved for this indication, i.e. adalimumab, golimumab and ustekinumab.

An understanding of adherence to medication in the inflammatory bowel disease population is crucial to detect patients with poor therapeutic adherence. Once these patients have been identified, healthcare providers can develop interventions geared toward boosting adherence and achieving therapeutic success.

Bibliography

- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6. DOI: 10.3109/00365528909091339
- Fernández A, Hernández V, Martínez-Ares D, Sanromán L, Luisa de Castro M, Ramón Pineda J, *et al.* Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(9):534-40. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.03.001
- Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1088-100. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1088
- Guardiola J, Labatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domenech E, *et al.* Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(8):514-29. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.029
- Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60(5):571-607. DOI: 10.1136/gut.2010.224154
- Cabriada JL, Vera I, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, *et al.* Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(3):127-46. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.01.002
- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut.* 2010;59(2):141-7. DOI: 10.1136/gut.2009.187120
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991-1030. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002
- Burkhardt PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *J Nurs Scholarsh.* 2003;35(3):207. DOI: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4
- López A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1528-33. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb
- Carter CT, Waters HC, Smith DB. Effect of a continuous measure of adherence with infliximab maintenance treatment on inpatient outcomes in Crohn's disease. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:417-26. DOI: 10.2147/PPA.S31115
- Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, *et al.* A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Adv Ther.* 2015;32(11):983-1028. DOI: 10.1007/s12325-015-0256-7
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
- Severs M, Zuihoff PN, Mangan MJ, van der Valk ME, Siersema PD, Fidder HH, *et al.* Assessing Self-reported Medication Adherence in Inflammatory Bowel Disease: A Comparison of Tools. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2158-64. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000853
- Selinger CP, Eaden J, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, McDonald C, *et al.* Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2199-206. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8a6
- Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:599-604. DOI: 10.1002/ibd.21310
- Van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, Jansen JM, Scheffer RCH, van Tuyl BA, *et al.* Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study. *J Crohns Colitis.* 2016;10(5):549-55. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw002
- Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Barcelona: Euromedice; 2017.
- Wentworth BJ, Buerlein RCD, Tuskey AG, Overby MA, Smolkin ME, Behm BW. Nonadherence to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):2053-61. DOI: 10.1093/ibd/izy102
- Khilfeh I, Guyette E, Watkins J, Danielson D, Gross D, Yeung K. Adherence, Persistence, and Expenditures for High-Cost Anti-Inflammatory Drugs in Rheumatoid Arthritis: An Exploratory Study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(4):461-7. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.4.461
- Hsu DY, Gniadecki R. Patient Adherence to Biologic Agents in Psoriasis. *Dermatology.* 2016;232(3):326-33. DOI: 10.1159/000444581
- Rundquist S, Eriksson C, Nilsson L, Angelison L, Jaghult S, Bjork J, *et al.* Clinical effectiveness of golimumab in Crohn's disease: an observational study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(10-11):1257-63. DOI: 10.1080/00365521.2018.1519597
- Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, Li P, Yu X, Rao P, *et al.* Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1057-65. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.01.048
- Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1528-33. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb
- Chen C, Hartzema AG, Xiao H, Wei YJ, Chaudhry N, Ewelukwa O, *et al.* Real-world Pattern of Biologic Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(8):1417-27. DOI: 10.1093/ibd/izz001
- Billioud V, Laharie D, Filippi J, Roblin X, Oussalah A, Chevaux JB, *et al.* Adherence to Adalimumab Therapy in Crohn's Disease: A French Multicenter Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):152-9. DOI: 10.1002/ibd.21491
- Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, *et al.* Fecal Calprotectin, Lactoferrin, and Endoscopic Disease Activity in Monitoring Anti-TNF-alpha Therapy for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(10):1392-8. DOI: 10.1002/ibd.20490
- McMahon J, Jordan M, Kelley K, Bertagnolio S, Hong S, Wanke C, *et al.* Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: Review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):493-506. DOI: 10.1093/cid/ciq167
- Pages-Puigdemont N, Isabel Valverde-Merino M. Methods to assess medication adherence. *Ars Pharm.* 2018;59(3):163-72. DOI: 10.30827/ars.v59i3.7387
- De Castro ML, Sanromán L, Martín A, Figueira M, Martínez N, Hernández V, *et al.* Valoración de la adhesión terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Comparación entre una escala de autoevaluación y un índice farmacéutico de dispensación de medicamentos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(8):542-51. DOI: 10.17235/reed.2017.5137/2017



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad

Disease modifying therapies in multiple sclerosis: cost-effectiveness systematic review

Cristian Eduardo Navarro^{1,2}, Eliana Ordóñez-Callamand³, Juan Pablo Alzate⁴

¹Unidad de Neurología Clínica, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ²Grupo de Investigación en Neurología de la Universidad Nacional de Colombia-NEURONAL, Bogotá, Colombia. ³Unidad de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ⁴Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Autor para correspondencia

Cristian Eduardo Navarro
Unidad de Neurología Clínica,
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia
Ciudad universitaria carrera 30 # 45-03
111321 Bogotá, Colombia.

Correo electrónico:
cenavarroc@unal.edu.co

Recibido el 7 de diciembre de 2019;
aceptado el 28 de diciembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11385

Cómo citar este trabajo

Navarro CE, Ordóñez-Callamand E, Alzate JP. Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad. Farm Hosp. 2020;44(2):68-76.

 **Material adicional-Apéndices:** [Se puede consultar el material adicional-APÉNDICES a este artículo en su versión electrónica.](#)

Resumen

Objetivo: Identificar y describir los estudios de costo-efectividad que evalúan las terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remite.

Método: Revisión sistemática de la literatura en MEDLINE, Embase, Cochrane Library, LILACS, Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry, National Health Service economic evaluation database y Open Grey; búsqueda limitada entre enero de 2010 y diciembre de 2017, se ejecutó en enero de 2018. Se incluyeron modelos de costo-efectividad con perspectiva de pagador para interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer, teriflunomida, fingolimod, dimetilfumarato, natalizumab, alemtuzumab y rituximab. La herramienta Quality of Health Economic Studies fue usada para determinar la calidad de los estudios, el sesgo se evaluó sin una herramienta estandarizada, dada su no existencia. Se analizaron costos directos, años de vida ajustados por calidad y la razón de costo-efectividad incremental. La extracción de los datos y la evaluación de la información se realizaron por cada autor de forma independiente.

Abstract

Objective: To identify and describe cost-effectiveness studies that evaluate disease modifying therapies in the context of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Method: A systematic review of the literature was carried out by searching MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, LILACS, the Tufts Medical Center Cost-Effectiveness Analysis Registry, the National Health Service Economic Evaluation Database and Open Grey. The search was performed in January 2018 and covered articles published between January 2010 and December 2017. The studies reviewed were payer-perspective cost-effectiveness analyses for interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate, teriflunomide, fingolimod, dimethyl fumarate, natalizumab, alemtuzumab and rituximab. The Quality of Health Economic Studies instrument was used to determine the quality of the studies reviewed. Risk of bias was assessed without a standardized tool. An analysis was made of direct costs, quality-adjusted life-years and the incremental cost-effectiveness ratio. Data extraction and evaluation of information were conducted separately by each author.

PALABRAS CLAVE

Análisis de costo-efectividad; Años de vida ajustados por calidad; Esclerosis múltiple; Razón de costo-efectividad incremental; Revisión sistemática; Terapia modificadora de la enfermedad.

KEYWORDS

Cost-effectiveness analysis; Quality-adjusted life-years; Multiple sclerosis; Incremental cost-effectiveness ratio; Systematic review; Disease-modifying therapy.



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.

Resultados: Se encontraron 401 referencias, se incluyeron nueve estudios; hubo variabilidad en múltiples aspectos metodológicos. Según la razón de costo-efectividad incremental (costo), dos trabajos mostraron que ninguna terapia de primera línea fue costo-efectiva, un tercer estudio reporta al interferón beta-1b como dominante sobre placebo (-315.109,45 dólar estadounidense [US\$]) y un cuarto artículo expone a teriflunomida como dominante sobre interferones y acetato de glatiramer (-121.840,37 US\$). Respecto a las terapias de segunda línea, dimetil fumarato fue costo-efectivo en un estudio comparado con acetato de glatiramer e interferón beta-1a y fue dominante en otro trabajo frente a acetato de glatiramer (-158.897,93 US\$) y fingolimod (-92.988,97 US\$). En la tercera línea de tratamiento, natalizumab fue costo-efectivo sobre fingolimod en un artículo, y alemtuzumab fue dominante contra fingolimod (-49.221 US\$) en un segundo estudio. En un tercer ensayo el alemtuzumab fue dominante sobre natalizumab (-1.656.266,07 US\$). Muchos estudios tuvieron sesgo de patrocinador. Ocho artículos obtuvieron alta puntuación de calidad con la herramienta Quality of Health Economic Studies.

Conclusiones: Este trabajo demuestra que existe una gran variabilidad metodológica entre los estudios de costo-efectividad, y algunos de ellos tienen resultados contradictorios. No es posible determinar qué terapia modificadora de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remitente es costo-efectiva.

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, crónica, inflamatoria y diseminada, la cual a largo plazo conlleva degeneración neuroaxonal¹. Su presentación clínica es variada y afecta al sistema piramidal, el extrapiramidal, el cerebeloso, el sensitivo y genera a largo plazo un trastorno neurocognitivo². Tiene una predilección por el sexo femenino en una relación 3:1; y una prevalencia variable según la latitud: Colombia (1,48-4,89/100.000 habitantes)³, Reino Unido (112/100.000), Canadá (55-248/100.000), EE.UU. (65-160/100.000) y España (50/100.000)⁴.

La carga lesional acumulada conlleva discapacidad física y mental, lo que al final provoca que estos pacientes requieran cuidadores y disminuyan los años de vida productivos⁵. A pesar de no entender qué es lo que provoca que se desarrolle la enfermedad, actualmente existen múltiples medicamentos, cada uno con mecanismos de acción y vías de administración diferentes⁶⁻⁹. Se considera que ésta es una enfermedad de alto costo. El valor del gasto oscila dependiendo del fármaco usado, las complicaciones secundarias a la terapia, el número de recaídas y la discapacidad acumulada. En un estudio llevado a cabo entre 2003 y 2008 en Colombia¹⁰, se determinó que durante la fase recurrente-remitente el 91,5% del gasto total corresponde a los costos directos de las terapias modificadoras de la enfermedad; sin embargo, cuando los pacientes se encuentran en la fase secundaria progresiva, los costos directos bajan y aumentan los costos indirectos dados por incapacidades y pensiones de invalidez, donde estos últimos alcanzan a representar el 39,1% del gasto total. En el año 2008 se dispuso de hasta 25.714 US\$ por paciente durante la etapa recurrente-remitente y de hasta 1.237 US\$ por cada recaída. Durante el año 2014, Colombia gastó aproximadamente 42.952.209 US\$ para atender a toda la población con esclerosis múltiple⁵.

Existe una tendencia internacional en la valoración del impacto económico de los tratamientos para determinar qué terapias merecen ser cubiertas por el Estado¹¹. El objetivo es generar servicios sanitarios de calidad en un contexto con limitación de los recursos económicos¹²⁻¹⁴. Se plantea realizar una revisión sistemática de la literatura médica que explore la información publicada a través de modelos de costo-efectividad. Se pretende, además, que los resultados contribuyan a la toma de decisiones clínicas, con un efecto positivo en el uso racional y adecuado de los recursos públicos.

El objetivo primario fue identificar y describir los estudios de costo-efectividad que evalúan las terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remitente.

Los objetivos secundarios fueron describir los estudios que evaluaron terapias consideradas de primera línea, de segunda línea y de tercera línea.

Métodos

Se utilizó una combinación de lenguaje controlado (MeSH, Emtree, DeCS, incluyendo términos explotados) y términos de texto libre (consideran-

Results: Four hundred one references were found; nine studies were included. A great degree of variability was identified for several methodological aspects. Two studies that applied the incremental cost-effectiveness ratio (cost) showed no first-line therapy to be cost-effective. A third study demonstrated dominance of interferon beta-1b over placebo (USD -315,109.45) and a fourth paper showed dominance of teriflunomide over interferons and glatiramer acetate (USD -121,840.37). As regards second-line therapies, dimethyl fumarate was cost-effective in a study that compared it to glatiramer acetate and interferon beta-1a and it was dominant in another study that compared it with glatiramer acetate (USD -158,897.93) and fingolimod (USD -92,988.97). In the third line of treatment, one study showed natalizumab to be cost-effective as compared with fingolimod, and another study showed alemtuzumab to be dominant over fingolimod (USD -49,221). A third trial demonstrated alemtuzumab to be dominant over natalizumab (USD -1,656,266.07). Many of the trials have sponsorship bias. Eight of the trials received a high QHES score.

Conclusions: The present paper shows that cost-effectiveness studies have high levels of methodological variability, some of them reaching contradictory results. As a result, it is not possible to determine which disease-modifying therapy is really cost-effective in the context of relapsing-remitting multiple sclerosis.

do variantes en la escritura, sinónimos, acrónimos y truncaciones) con etiquetas de campo (título y *abstract*), operadores de proximidad (adj) y operadores booleanos (OR, AND). La sensibilidad de la estrategia de búsqueda fue mejorada al incluir palabras claves relevantes para los tipos de estudios a incluir. Se realizaron las búsquedas en: MEDLINE a través de Ovid, Embase a través de Ovid, Cochrane Library, LILACS, Tufts Medical Center Cost-effectiveness Analysis Registry y National Health Service Economic Evaluation database. Para la búsqueda de la "literatura gris", se utilizó Open Grey.

Los términos MeSH (Medical Subject Headings) usados fueron: *Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting*, *Cost Effectiveness Analysis*, *Interferon beta-1a*, *Interferon beta-1b*, *Glatiramer acetate*, *Teriflunomide*, *Fingolimod Hydrochloride*, *Dimethyl Fumarate*, *Natalizumab*, *Alemtuzumab*, *Rituximab*. Los términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) usados fueron: Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, Análisis Costo Efectividad, Interferón beta-1a, Interferón beta-1b, Acetato de Glatiramer, Teriflunomida, Clorhidrato de Fingolimod, Dimetilfumarato, Natalizumab, Alemtuzumab, Rituximab. La búsqueda se realizó el 1 de enero de 2018 y su estrategia detallada se muestra en los apéndices A al G.

Se seleccionaron estudios originales de evaluación económica que tenían modelos de costo-efectividad y costo-utilidad; se evaluaron aquellos cuyo desenlace medido fue la razón de costo-efectividad incremental (RCEI)-costo/años de vida ajustados por calidad (AVAC), independientemente de si el modelo era teórico o basado en ensayos clínicos; estas publicaciones debían tener la información de los desenlaces y de los costos directos. Teniendo en cuenta que los costos varían a lo largo del tiempo, se limitó la búsqueda en el tiempo desde enero de 2010 hasta diciembre de 2017. Las publicaciones debían estar escritas en idioma español o inglés. Los modelos de los estudios debían plantearse desde la perspectiva del pagador¹³. Se tuvieron en cuenta todas las terapias modificadoras de la enfermedad aprobadas ambas por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el año 2017 (medicamentos que también cuentan en Colombia con registro sanitario otorgado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [INVIMA]); el rituximab no cuenta con dicho registro, pero se usa en casos específicos teniendo en cuenta la evidencia científica disponible¹⁵⁻¹⁹. Dada la información publicada por Hauser *et al.*²⁰, se dividieron para efectos de análisis y comparación en tres líneas de tratamiento. No se evaluaron los estudios que no tenían publicada con claridad y en su totalidad la información de los desenlaces y de los costos (como los resúmenes de congresos); tampoco los estudios que determinaron sólo efectos adversos de las terapias modificadoras de la enfermedad mas no sus costos; y también se excluyeron los que analizaron medicamentos aprobados sólo por una de las dos entidades regulatorias también se excluyeron.

Procesamiento de los datos

Dos de los autores realizaron la búsqueda de la literatura de forma independiente y seleccionaron los estudios teniendo en cuenta el título y el

resumen. De manera aislada se realizó una evaluación de la metodología y diseño de los estudios, de su calidad y el riesgo de sesgo. En los casos donde se presentó discordancia entre los hallazgos de los evaluadores, se recurrió a la revisión de un tercer evaluador experto en metodología. La extracción de los datos se llevó a cabo también de forma independiente, la cual incluyó los costos directos (costos de la enfermedad, costos por recaída, costo del medicamento), AVAC, los valores de RCEI y los datos metodológicos (autores, año de publicación, tipo de estudio, patrocinador del estudio, país/contexto, modelo usado, ciclos del modelo, origen de los datos, intervenciones evaluadas, moneda y año, método de evaluación de los efectos, población objeto, horizonte, tasa de descuento, análisis sensibilidad, desenlace evaluado por el modelo, conclusión del estudio). Previendo que pudiera existir heterogeneidad entre los estudios y que sus resultados no se pudieran agrupar, no se planteó realizar metaanálisis^{21,22}. Se utilizó la herramienta virtual CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter (versión 1.5 con actualización: 29 de abril de 2016, <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>) para hacer la conversión y el ajuste estimado de los costos al valor del US\$. Independientemente de los valores de RCEI publicados, se recalcaron cada uno de ellos con base en los datos primarios que arrojó cada modelo. Por medio del programa Microsoft Excel, Office 365® (Microsoft Corporation), se guardó toda la información obtenida en plantillas previamente estructuradas al diseñar el protocolo.

Se escogió el instrumento Quality of Health Economic Studies (QHES) para evaluar la calidad de los estudios²³, ya que se desarrolló específicamente para estudios de costo-efectividad y provee un resultado cuantitativo que permite realizar comparaciones más objetivas. El instrumento está validado y consta de 16 ítems, generando una puntuación entre 0 y 100 (100 representa alta calidad). Cada autor de forma independiente aplicó el instrumento a cada uno de los artículos incluidos en el análisis. No se utilizó la herramienta Consolidated Health Economic Evaluation Reporting

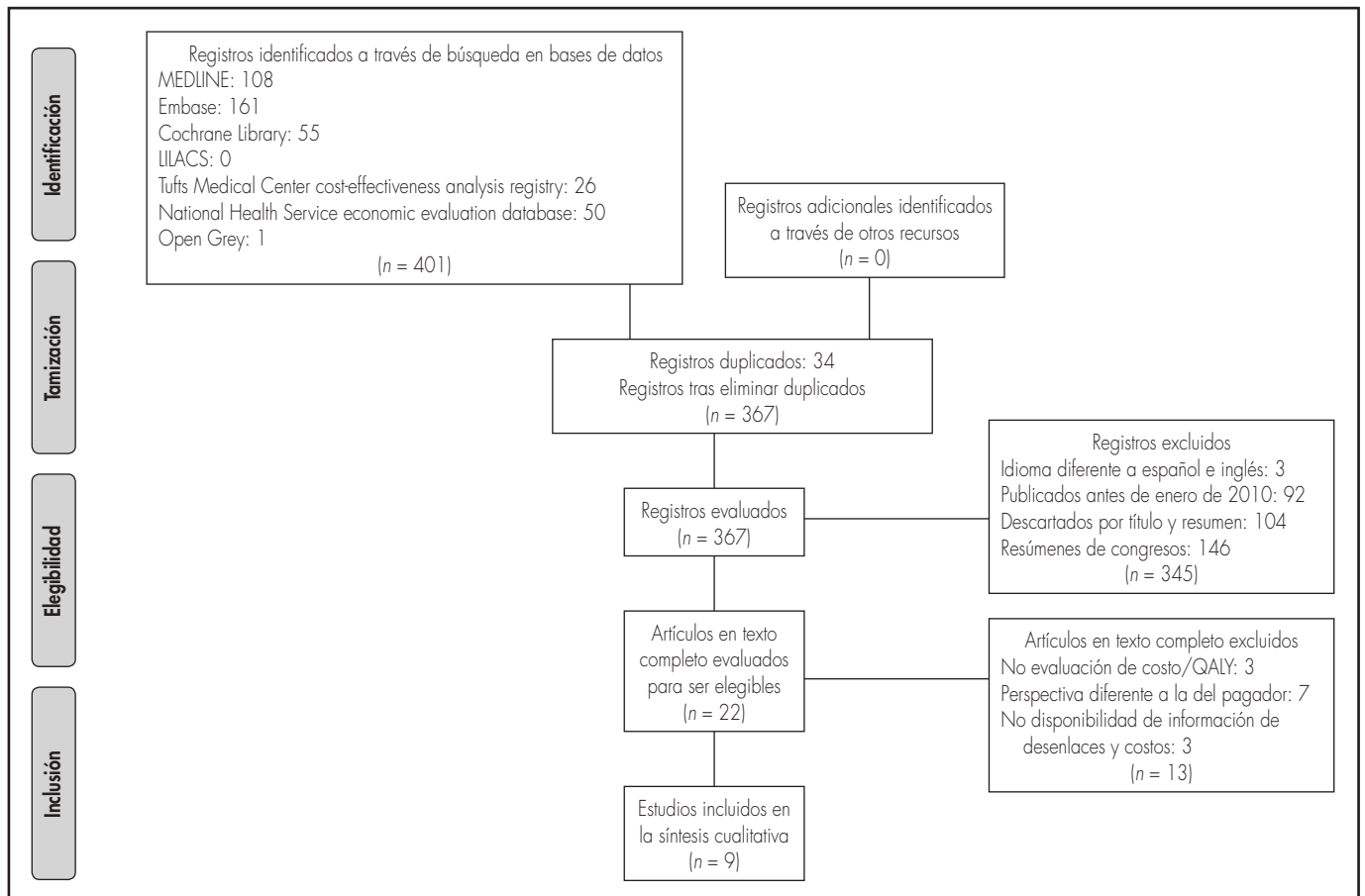
Standards (CHEERS)²⁴ al ser cualitativa y generar dificultad entre los autores para definir si un artículo era de buena calidad o no. La valoración del sesgo de cada estudio se llevó a cabo por cada autor sin una herramienta estandarizada dada su no existencia; se tuvo en cuenta la propuesta de Evers *et al.*²⁵, la cual se especifica en el apéndice L. Las discordancias se analizaron en consenso con el asesor metodológico. Se tuvieron en cuenta los sesgos que puede tener una revisión sistemática como el sesgo de selección de los estudios, el sesgo de información y el sesgo de publicación. La mitigación de los sesgos intrínsecos se realizó de la siguiente forma:

- Sesgo de selección: la estrategia de búsqueda se llevó a cabo por dos autores de manera independiente, los resultados se compararon y las discordancias se resolvieron con el asesor metodológico.
- Sesgo de información: cada autor individualmente hizo la evaluación de la calidad de cada artículo y se llevó a cabo la búsqueda de sesgos. Los resultados discordantes se llevaron a discusión con el asesor metodológico.
- Sesgo de publicación: se realizó búsqueda de "literatura gris" a través de la base de datos Open Grey.

Resultados

Se obtuvieron 401 títulos distribuidos así: MEDLINE con 108 registros, Embase con 161 registros, Cochrane library con 55 registros, LILACS con 0 registros, Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry con 26 registros, National Health Service economic evaluation database con 50 registros y Open Grey con 1 registro. Después de eliminar los duplicados, los publicados antes de enero de 2010, los que eran en idiomas diferentes a español e inglés, los que por su título y resumen no tenían relación con las intervenciones a evaluar o no correspondían a estudios de costo-efectividad y los que eran resúmenes de congresos, se obtuvieron 22 registros a evaluar en su texto completo. Después de revisar los artículos completos, 9 referencias completaron los criterios de inclusión²⁶⁻³⁴ (Figura 1)³⁵. Se excluyeron 13 estudios en total,

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).



por tener un modelo planteado desde la perspectiva de la sociedad^{36,42}, no evaluar RCEI costo/AVAC^{43,45}, realizar evaluación de costos⁴⁶ y no exponer claramente los costos totales de cada fármaco^{47,48}. Los estudios excluidos e incluidos se presentan en el apéndice I a J.

Caracterización de los estudios

De los nueve estudios incluidos en el análisis, siete se realizaron con patrocinio de algún laboratorio farmacéutico^{27,33}. Siete estudios tuvieron el modelo teórico de Markov^{26,29,32,34} y dos realizaron una simulación de eventos discretos^{30,31}. Tres estudios evaluaron fármacos de primera línea^{26,28}, dos analizaron fármacos de segunda línea^{32,33}, un trabajo comparó medicamentos de segunda línea con los de primera²⁹, dos estudiaron medicamentos de tercera línea con uno de segunda línea^{30,31} y otro comparó intervenciones secuenciales desde primera hasta tercera línea terapéutica³⁴. Hubo variabilidad de la moneda usada, algunos usaron dólares, otros euros y otros libras esterlinas. Dentro de los efectos medidos, la calidad de vida se determinó a través del instrumento EuroQol-5D en más de la mitad de los estudios^{27,31,33} y en los demás no se especificó la herramienta usada para calcular los AVAC. El horizonte fue variable, siendo en algunos estudios entre 10-15 años^{27,28} y en otros de 100 años^{30,31}. Las tasas de descuento fueron muy similares, entre 3% y 5% en la mayoría. Las características detalladas por cada estudio se exponen en la tabla 1 y en el apéndice K.

Sesgo de los estudios

Etapa preestudio: Los nueve estudios incluidos tienen el sesgo de perspectiva angosta, ya que tienen la perspectiva del pagador, como se definió en los métodos¹³. Se identificaron cuatro estudios con sesgos por comparador inadecuado; tres estudios con placebo^{26,28} y un estudio que comparó fármacos en el escenario de enfermedad altamente activa, pero en donde el referente no tiene estudios diseñados para demostrar su efectividad en este contexto³¹. Hay sesgo por omisión de costos en tres estudios^{26,27,34} y se identificaron dos estudios con sesgo por recolección intermitente de datos^{26,27}.

Etapa del estudio: No hubo sesgos por valoración inválida, uso de RCEI ordinales o doble contabilización de costos. Se identificaron sesgos por descuento inapropiado y análisis de sensibilidad limitado^{26,27}.

Etapa postestudio: No hubo sesgos con relación a la diseminación y reporte de los análisis. Seis estudios presentan sesgos probables con relación al patrocinador del estudio y los resultados de costo-efectividad presentados²⁸⁻³³; tres estudios de Novartis Pharmaceuticals, productor de fingolimod^{30,32}; dos estudios de Biogen Idec, productor de dimetil fumarato y natalizumab^{29,33}, y un estudio de Sanofi Genzyme, productor de teriflunomida²⁸. Un estudio patrocinado por Biogen Idec no mostró resultados que favorecieran al interferón beta-1a²⁷. Los sesgos particulares a cada estudio se presentan en el apéndice M.

Calidad de los estudios incluidos

La puntuación obtenida por los estudios fue buena (Tabla 2); ninguno estuvo en la categoría de más baja calidad, sólo un estudio quedó dentro de la categoría 2²⁶ y las otras ocho publicaciones quedaron en la categoría 4 de más alta calidad metodológica^{27,34} (Tabla 2). Todos los estudios expusieron el objetivo de forma clara; también midieron los costos de forma apropiada y describieron claramente la metodología; expusieron el modelo económico junto con los componentes del numerador y denominador de los RCEI; y todos justificaron sus conclusiones basados en los resultados y declararon el origen de su financiación. Casi todas las publicaciones^{26,28,31,33,34} fallaron en discutir los sesgos potenciales y su implicación en los resultados.

Razón de costo-efectividad incremental de los estudios

La heterogeneidad en los protocolos y los resultados de cada estudio no permitieron realizar un análisis estadístico agrupado, por lo cual se presentan los resultados con un análisis descriptivo (Tabla 3). Se designó

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	País Año	Modelo	Ciclos	Moneda Año	Horizonte	Origen de AVAC	Descuento	Patrocinador
26	Irán 2012	Teórico de Markov	Mensuales	Dólar 2011	Tiempo de vida no especificado	No especificado	Costos: 7,2% Efectos: 7,2%	Ninguno
27	EE.UU. 2011	Teórico de Markov	Anuales	Dólar 2005	10 años	SF-36	Costos: 3,0% Efectos: no especificado	Biogen Idec National Institutes of Health
28	Finlandia 2017	Teórico de Markov	Anuales	Euro 2013-2014	15 años	EQ-5D	Costos: 3,0% Efectos: 3,0%	Sanofi Genzyme
29	Canadá 2016	Teórico de Markov	Anuales	Dólar canadiense 2013	20 años	EQ-5D	Costos: 3,0% Efectos: 5,0%	Biogen Idec
30	Reino Unido 2016	Simulación de eventos discretos	No aplica	Libra esterlina 2015	100 años	EQ-5D	Costos: 3,5% Efectos: 3,5%	Novartis Pharmaceuticals
31	Reino Unido 2017	Simulación de eventos discretos	No aplica	Libra esterlina 2015	100 años	EQ-5D	Costos: 3,5% Efectos: 3,5%	Novartis Pharmaceuticals
32	Reino Unido 2014	Teórico de Markov	Anuales	Libra esterlina 2013-2014	50 años	No especificado	Costos: 3,5% Efectos: 75,0% a 2 años, 50,0% a 5 años	Novartis Pharmaceuticals
33	EE.UU. 2015	Teórico de Markov	Anuales	Dólar 2015	20 años	EQ-5D	Costos: 3,0% Efectos: 3,0%	Biogen Idec
34	EE.UU. 2017	Teórico de Markov	Anuales	Dólar 2014	20 años	No especificado	Costos: 3,0% Efectos: 3,0%	Ninguno

AVAC: años de vida ajustados a calidad; EQ-5D: Cuestionario de calidad de vida EuroQol-5D; SF-36: Cuestionario de calidad de vida SF-36.

Tabla 2. Calificación de la calidad de los estudios según la herramienta *Quality of Health Economic Studies* (QHES)

QHES	Estudio (referencia)								
	26	27	28	29	30	31	32	33	34
Criterio (No = 0 puntos)									
P1 (7)	7	7	7	7	7	7	7	7	7
P2 (4)	0	4	4	4	4	4	4	4	4
P3 (8)	0	0	8	8	8	8	8	8	8
P4 (1)	0	0	1	1	1	0	0	1	1
P5 (9)	0	9	9	9	9	9	9	9	9
P6 (6)	6	6	6	6	6	0	6	6	6
P7 (5)	0	5	5	5	5	5	5	5	5
P8 (7)	0	0	7	7	7	7	7	7	7
P9 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P10 (6)	6	6	6	6	6	6	6	6	6
P11 (7)	0	7	7	7	0	7	0	7	0
P12 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P13 (7)	0	7	7	7	7	7	7	7	7
P14 (6)	0	6	0	0	0	0	6	0	0
P15 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P16 (3)	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Total	46	84	94	94	87	87	92	94	87
Calidad del estudio	Baja	Más alta	Más alta	Más alta	Más alta	Más alta	Más alta	Más alta	Más alta

la línea terapéutica a la que pertenece el estudio de acuerdo con el medicamento empleado como referente para el análisis farmacoeconómico; si el referente fuera placebo, se clasificaron de acuerdo con la línea de tratamiento a la cual corresponden la mayoría de los fármacos evaluados. Hay tres estudios que analizaron primera línea de tratamiento^{26,28}, segunda línea cinco estudios^{29,33} y tercera línea un estudio³⁴.

• Medicamentos de primera línea:

Tres estudios incluyeron interferón beta-1a subcutáneo (s.c.) e intramuscular (i.m.) e interferón beta-1b^{26,28} comparados con placebo. Dos de ellos evaluaron acetato de glatiramer^{27,28}; mientras que teriflunomida y dimetil fumarato se analizaron en un estudio²⁸. El umbral en el estudio de Imani *et al.*²⁶ fue elegido de forma arbitraria e informa que ninguna de las terapias modificadoras de la enfermedad se encuentra bajo el umbral de costo dispuesto a pagar. En los estudios de Noyes *et al.*²⁷ y Soini *et al.*²⁸ no se definió el umbral de costo-efectividad; en el primero ninguna de las terapias fue costo-efectiva, y en el segundo el interferón beta-1b fue dominante frente a placebo, y la teriflunomida fue dominante frente a acetato de glatiramer y los interferones. Los valores de costos, AVAC, umbrales y RCEI se presentan en la tabla 3.

• Medicamentos de segunda línea:

Se evaluó dimetil fumarato en tres estudios^{29,32,33}, fingolimod en cuatro estudios^{30,33}, acetato de glatiramer en dos estudios^{29,33}, e interferón beta-1a s.c., natalizumab y alemtuzumab en un estudio cada uno^{29,30,32}. El umbral de costo-efectividad elegido estuvo entre 20.000 y 50.000 US\$ en cuatro artículos^{29,32} y no fue definido en uno de los trabajos³³. En el estudio de Su *et al.*²⁹ dimetil fumarato fue una opción costo-efectiva comparado con acetato de glatiramer e interferón beta-1a s.c.; paralelamente, este mismo fármaco resultó ser dominante en el estudio de Mauskopf *et al.*³³ frente a acetato de glatiramer y fingolimod. En el estudio de Maruszczak *et al.*³² el fingolimod fue costo-

efectivo en el 73% de los casos al compararse con dimetil fumarato. Finalmente, natalizumab fue costo-efectivo sobre fingolimod en el trabajo de Montgomery *et al.*³⁰ y el alemtuzumab fue dominante sobre fingolimod en otro trabajo del mismo autor³¹ (Tabla 3).

• Medicamentos de tercera línea:

El estudio de Bin Sawad *et al.*³⁴ comparó interferón beta-1a i.m., natalizumab y alemtuzumab con el manejo sintomático, considerándolas estrategias escalonadas según su potencia terapéutica; se planteó un umbral de costo-efectividad de 50.000-100.000 US\$. Ninguna de las terapias modificadoras de la enfermedad fue costo-efectiva para dicho umbral, pero el alemtuzumab resultó dominante frente a natalizumab independientemente del umbral de costo dispuesto a pagar (Tabla 3).

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que el placebo fue costo-efectivo frente a medicamentos de primera línea^{26,27}. Sólo un estudio que comparó los fármacos entre sí favoreció el uso de teriflunomida sobre todas las terapias²⁸. Para la segunda línea de tratamiento, el dimetil fumarato resultó costo-efectivo^{29,33}, mientras que fingolimod, alemtuzumab y natalizumab también lo fueron, cada uno en un trabajo por separado^{30,32}. En esa misma línea terapéutica, dos estudios compararon dimetil fumarato y fingolimod, y cada uno obtuvo resultados diferentes por el modelo planteado. Respecto a la tercera línea de tratamiento, alemtuzumab fue dominante frente a natalizumab³⁴.

La aplicación e interpretabilidad de los resultados debe hacerse con cuidado, ya que hay una gran variabilidad en los valores de RCEI incluso tratándose de la misma terapia y el mismo comparador. Lo anterior depende de: 1) los parámetros elegidos para desarrollar el modelo farmacoeconómico, 2) la elección de la terapia comparadora, y 3) el umbral de costo

Tabla 3. Resultados de los estudios que evaluaron la razón de costo-efectividad incremental (RCEI costo/AVAC)

Estudio	Costo*	AVAC	Umbral**	RCEI = Costo/AVAC
Estudios con terapias de primera línea				
26	Total de por vida por paciente	Interferón beta 1a i.m.: 9.285	Arbitrario 53.649,18 US\$ (50.000 \$)	Interferón beta 1a i.m. vs. placebo: 651.726,97 US\$
	Interferón beta 1a i.m.: 154.717,79 US\$ Interferón beta 1a s.c.: 269.592,47 US\$ Interferón beta 1b: 321.121,43 US\$ Placebo: 21.765,47 US\$	Interferón beta 1a s.c.: 9.279 Interferón beta 1b: 9.285 Placebo: 9.081		Interferón beta 1a s.c. vs. placebo: 1.251.651,37 US\$ Interferón beta 1b vs. placebo: 1.474.660,26 US\$
27	Total por 10 años por paciente	Interferón beta 1a i.m.: 6.692	No especificado	Interferón beta 1a i.m. vs. placebo: 1.255.296,26 US\$
	Interferón beta 1a i.m.: 563.626,85 US\$ Interferón beta 1a s.c.: 585.462,76 US\$ Interferón beta 1b: 593.269,22 US\$ Acetato de glatirameró: 573.889,25 US\$ Placebo: 322.609,95 US\$	Interferón beta 1a s.c.: 6.626 Interferón beta 1b: 6.673 Acetato de glatirameró: 6.582 Placebo: 6,5		Interferón beta 1a s.c. vs. placebo: 2.086.133,34 US\$ Interferón beta 1b vs. placebo: 1.564.504,36 US\$ Acetato de glatirameró vs. placebo: 3.064.381,64 US\$
28	Total por paciente	Interferón beta 1a i.m.: 7.456	No especificado	Interferón beta 1a i.m. vs. placebo: 272.570,47 US\$ Interferón beta 1a s.c. vs. placebo: 64.586,29 US\$ Interferón beta 1b vs. placebo: -315.109,45 US\$ Acetato de glatirameró vs. placebo: 279.180,66 US\$ Teriflunomida vs. placebo: 26.992,16 US\$ Dimetil fumarato vs. placebo: 37.768,56 US\$ Teriflunomida vs. interferón beta 1a i.m.: -89.727,55 US\$ Teriflunomida vs. interferón beta 1a s.c.: -53.046,92 US\$ Teriflunomida vs. interferón beta 1b: -112.768,85 US\$ Teriflunomida vs. acetato de glatirameró: -121.840,37 US\$ Teriflunomida vs. dimeitil fumarato: 84.748,76 US\$ Teriflunomida vs. placebo: 26.992,16 US\$
	Interferón beta 1a i.m.: 402.073,95 US\$ Interferón beta 1a s.c.: 385.053,42 US\$ Interferón beta 1b: 452.451,97 US\$ Acetato de glatirameró: 408.204,65 US\$ Teriflunomida: 378.475,60 US\$ Dimetil fumarato: 386.018,24 US\$ Placebo: 368.002,64 US\$	Interferón beta 1a s.c.: 7.595 Interferón beta 1b: 7.063 Acetato de glatirameró: 7.475 Teriflunomida: 7.719 Dimetil fumarato: 7.808 Placebo: 7.331		
Estudios con terapias de segunda línea				
29	Total por DMT Dimetil fumarato: 204.270,04 US\$ Acetato de glatirameró: 184.658,08 US\$ Interferón beta 1a s.c.: 201.795,22 US\$	Dimetil fumarato: 5.885 Acetato de glatirameró: 5.357 interferón beta 1a s.c.: 5.610	42.017,21 US\$ (50.000 \$)	Dimetil fumarato vs. acetato de glatirameró: 37.074,31 US\$ Dimetil fumarato vs. interferón beta 1a s.c.: 8.968,15 US\$
30	Total Natalizumab: 491.454,49 US\$ Fingolimod: 487.663,79 US\$	Natalizumab: 6,35 Fingolimod: 6,18	29.123,13 US\$- 43.684,69 US\$ (20.000-30.000 £)	Natalizumab vs. fingolimod: 22.298,21 US\$
31	Total Alemtuzumab: 290.189,57 US\$ Fingolimod: 300.033,77 US\$	Alemtuzumab: 4,64 Fingolimod: 4,44	29.030,89 US\$- 43.546,33 US\$ (20.000-30.000 £)	Alemtuzumab vs. fingolimod: -49.221 US\$
32	Total Fingolimod: 528.396,27 US\$ Dimetil fumarato: 514.065,39 US\$	Fingolimod 4,7 Dimetil fumarato: 3,93	44.487,41 US\$ (30.000 £)	Fingolimod vs. dimeitil fumarato: 18.611,53 US\$
33	Total por 20 años por paciente Dimetil fumarato 858.666,84 US\$ Acetato de glatirameró 930.170,91 US\$ Fingolimod 892.049,88 US\$	Dimetil fumarato: 6.856 Acetato de glatirameró: 6.406 Fingolimod: 6.497	No especificado	Dimetil fumarato vs. acetato de glatirameró: -158.897,93 US\$ Dimetil fumarato vs. fingolimod: -92.988,97 US\$
Estudios con terapias de tercera línea				
34	Total por 20 años por paciente Manejo sintomático: 164.346,40 US\$ Interferón beta 1a: 562.639,41 US\$ Natalizumab: 717.476,43 US\$ Alemtuzumab: 684.351,11 US\$	Manejo sintomático: 10,49 Interferón beta 1a: 10,66 Natalizumab: 10,69 Alemtuzumab: 10,71	50.995,99 US\$- 101.991,98 US\$ (50.000-100.000 \$)	Interferón beta 1a i.m. vs. manejo sintomático: 2.342.900,06 US\$ Natalizumab vs. interferón beta 1a i.m.: 5.161.233,95 US\$ Alemtuzumab vs. natalizumab: -1.656.266,07 US\$

* Costos directos convertidos a precio del dólar estadounidense (US\$) para el año 2016.

** Umbral convertido a precio de dólar estadounidense (US\$) 2016 y expresado como costo/AVAC (umbral publicado en el estudio).

AVAC: años de vida ajustados a calidad; DMT: Disease-Modifying Therapy; i.m.: vía intramuscular; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; s.c.: vía subcutánea.

dispuesto a pagar. Por otro lado, existen algunas similitudes, como el uso de la misma herramienta para determinar calidad de vida y las tasas de descuento. Los fármacos de primera línea fueron los más analizados, y éstos pueden tener un costo de adquisición más bajo comparándolos con las terapias más recientes. Tres publicaciones^{26,28} tuvieron como comparador al placebo, el cual llega a tener un costo más bajo. Aquellos trabajos que evaluaron los mismos fármacos toman diferentes fuentes de datos, lo que afecta a su comparabilidad. Adicionalmente, se emplearon distintos modelos para el análisis económico (teórico de Markov, analíticos de decisión y de simulación de eventos discretos). Hay diferencia en la moneda usada en cada escenario, el valor de los costos, el horizonte del modelo y los desenlaces evaluados. Todo lo anterior implica un reto para el presente estudio a la hora de extraer los datos, seleccionar los más relevantes y que sean estos comparables, al menos desde el punto de vista descriptivo. Todos los estudios tuvieron sesgos, presentándolos en elementos intrínsecos al modelo; hubo sesgo de patrocinador, que obliga a hacer un análisis más riguroso del método y de los resultados. La evaluación hecha con la herramienta QHES indicó que la mayoría de los estudios son de la más alta calidad intentando exponer la información de la manera más clara posible.

En Colombia, los medicamentos aprobados no tienen una restricción que impida su uso como primera línea de tratamiento, lo que contribuye a poder ofrecer una terapia personalizada a cada paciente. Para hacer un uso más racional de los recursos económicos (conociendo que los anticuerpos monoclonales y el fingolimod son más costosos) es usual separar las terapias en diferentes líneas que permitan hacer un escalonamiento gradual según las necesidades del paciente y el perfil de seguridad de cada fármaco. Teniendo en cuenta este enfoque terapéutico local (información no publicada) se hizo una modificación a lo propuesto por Hauser *et al.*²⁰ para llevar a cabo el análisis de la información. Se consideraron en primera línea las terapias inyectables y la teriflunomida según su menor efectividad y mayor seguridad, así como la existencia de estudios para síndrome clínico aislado. En segunda línea se contemplaron dimetil fumarato y fingolimod por su mayor potencia respecto a los inyectables, independientemente de la mejor seguridad teórica del dimetil fumarato. En tercera línea se ubicaron los anticuerpos monoclonales por su mayor efectividad, mayor riesgo de efectos adversos y costos en el país. Independientemente de la comparación que se pueda plantear derivada de la clasificación de las terapias, la heterogeneidad de los modelos de los estudios siempre limitará de forma importante comparar los resultados de los RCEI.

Existen tres revisiones sistemáticas previas que evaluaron desenlaces farmacoeconómicos en el tratamiento de la esclerosis múltiple⁴⁹⁻⁵¹. En la revisión de Clegg *et al.* se evaluó la efectividad de las terapias utilizadas en todas las variantes, incluyendo medicamentos no modificadores de la enfermedad como metotrexato, ciclofosfamida y azatioprina⁴⁹. Sólo encontraron estudios farmacoeconómicos de costo-efectividad y costo-utilidad para interferón beta-1a, interferón beta-1b y acetato de glatiramer, con una significativa variabilidad y con desenlaces altamente heterogéneos que son difíciles de interpretar fuera de su contexto. En cuanto a las revisiones de Yamamoto *et al.*⁵⁰ e Iannazzo *et al.*⁵¹, los hallazgos son similares a los del presente trabajo; sin embargo, incluyeron estudios con perspectiva de sociedad, lo cual aumentó más la heterogeneidad de los resultados y limitó generar conclusiones¹³. Adicionalmente, en el último estudio⁵¹ el método de conversión de los precios no es el más recomendado. Si bien en la presente revisión se documentaron dificultades con la heterogeneidad de la información, se identificó un rango completo de alternativas terapéuticas, así como más estudios con comparadores activos. Por ende, el presente trabajo intenta analizar todas las terapias modificadoras de la enfermedad autorizadas por los dos grandes entes reguladores en el mundo (EMA y FDA).

Desde el punto de vista del paciente, lo que más interesa es el potencial de cada fármaco para disminuir la discapacidad, mejorar la calidad de vida y prolongar los años de vida productivos. En consecuencia con lo anterior, en una evaluación farmacoeconómica se deberían incluir los desenlaces que son de importancia para el paciente y a largo plazo para el pagador. Desafortunadamente, la medición de estos costos indirectos

no es fácil ante la escasez de datos y la imprecisión de los valores y utilidades. Esto condujo a la decisión de limitar la perspectiva del presente trabajo para obtener resultados comparables entre estudios. La perspectiva de pagador es más angosta, teniendo desenlaces que son de mayor interés al sistema de salud, por ende se reduce el impacto social que con las conclusiones se pretende generar. Una de las limitaciones más importantes del presente estudio es la dificultad de no poder determinar el impacto social y económico real de las terapias, ya que son muchas las variables a medir y ninguno de los estudios logra tal alcance. Lo anterior es especialmente cierto para Latinoamérica, ya que no se obtuvo ninguna evaluación de costo-efectividad diseñada para esta población. Extrapolar y adaptar la información obtenida con modelos y monedas de otros países se hace difícil y tal vez resulta inapropiado, por lo cual, independientemente de los resultados que se pudieran obtener, generar una política en salud para un país determinado sin datos locales no es factible. Otra limitación es el sesgo de selección, al excluir estudios en otro idioma diferente al español e inglés, sólo fue un manuscrito en idioma ruso (repetido tres veces) el que no entró dentro del análisis y este por su modelo (expuesto en el resumen) probablemente no afectaría a los resultados. La restricción de la búsqueda entre los años 2010 y 2017 podría suponer otra limitante para el presente trabajo, pero teniendo en cuenta que hay mucha fluctuación en el valor de la moneda a lo largo de los años y que el ajuste de la inflación no siempre es preciso, incluir estudios más antiguos impactaría sobre un modelo de costo-efectividad.

Se requieren estudios planteados con modelos lo más homogéneos posible (respecto a la perspectiva, moneda, horizonte, tasa de descuento, población objeto, ciclos del modelo, intervenciones a evaluar, desenlaces a medir, libres de sesgo de patrocinador) y que tengan en cuenta los factores que realmente impactan en la vida de los pacientes, como la discapacidad y los años de vida laboralmente productivos.

El presente estudio demuestra que, dada la gran variabilidad metodológica de los estudios de costo-efectividad y a pesar del intento de homogeneizarlos con la perspectiva de pagador, no es posible determinar qué terapia modificadora de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remitente es más costo-efectiva frente a las otras. Se evidenció que algunos estudios tienen resultados contradictorios entre sí. Dado que no hay suficiente evidencia para responder la pregunta de investigación, se requieren más estudios, con mayor uniformidad en la metodología para en el futuro intentar obtener una recomendación de prescripción razonable y efectiva para el paciente y para el gasto del sistema de salud.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Dra. Myriam Saavedra (profesora de la Unidad de Neurología Clínica de la Universidad Nacional de Colombia) por su orientación y apoyo durante la ejecución del proyecto.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

El estudio realizado describe los análisis de costo-efectividad más recientes desde la perspectiva del pagador e intenta exponer los resultados de la mejor manera posible (usando la misma moneda, la misma perspectiva y los mismos desenlaces).

Se demuestra que por la variabilidad metodológica existente entre los estudios, no es posible determinar qué fármaco es más costo-efectivo.

Se requiere uniformidad en la metodología para obtener una recomendación que apoye la toma de decisiones desde el punto de vista de la costo-efectividad.

Bibliografía

- Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:225-38.
- Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess*. 2002;6(10):1-73.
- Toro J, Sarmiento OL, Díaz Del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007;28:33-8.
- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001;22(2):117-39.
- Jiménez-Pérez CE, Zarco-Montero LA, Castañeda-Cardona C, Otlárola Esteban M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(4):385-90.
- National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. *NICE Clin Guidel* CG186 2014;(October 8):1-28.
- Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015;0:1-7.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(17):777-88.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-37.
- Romero M, Arango C, Alvis N, Suárez JC, Duque A. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. *Value Heal*. 2011;14(Suppl 5):S48-50.
- Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JGG. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):507-14.
- Zarate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Rev Med Chil*. 2010;138(Supl 2):93-7.
- Moreno Viscaya M, Mejía Mejía A, Castro Jaramillo HE. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014.
- Drummond M, Sculpher M, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programme. 3.º ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):63-70.
- Bar-Or A, Calabresi PA, Amlod D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008;63(3):395-400.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88.
- Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(20):2074-81.
- Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950-8.
- Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol*. 2013;74(3):317-27.
- Gomersall JS, Jadotte YT, Xue Y, Lockwood S, Riddle D, Preda A. Conducting systematic reviews of economic evaluations. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):170-8.
- Van Mastrigt GAPG, Hilgsmann M, Arts JJC, Broos PH, Kleijnen J, Evers SMAA, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: a five-step approach (part 1/3). *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016;16(6):689-704.
- Chiou C, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care*. 2003;41(11):32-44.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *BMC Med*. 2013;11:80-5.
- Evers S, Hilgsmann M, Adarkwah CC. Risk of bias in trial-based economic evaluations: Identification of sources and bias-reducing strategies. *Psychol Health*. 2015;30(1):52-71.
- Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol*. 2012;11(3):87-90.
- Noyes K, Bajorska A, Chappel A, Schwid SR, Mehta LR, Weinstock-Guttman B, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*. 2011;77(4):355-63.
- Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2017;39(3):537-557.e10.
- Su W, Kansal A, Vicente C, Deniz B, Sarda S. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J Med Econ*. 2016;6998:1-10.
- Montgomery SM, Maruszczak MJ, Slater D, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. A discrete event simulation to model the cost-utility of fingolimod and natalizumab in rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *J Med Econ*. 2017;20(5):474-82.
- Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ*. 2017;20(9):962-73.
- Maruszczak MJ, Montgomery SM, Griffiths MJS, Bergvall N, Adlard N. Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England. *J Med Econ*. 2015;18(11):874-85.
- Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2016;19(4):432-42.
- Bin Sawad A, Seoane-Vasquez E, Rodríguez-Monguio R, Turkistani F. Cost-effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2017;6(2):97-108.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Med Econ*. 2012;15(3):424-33.
- Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian MA, Henry D, et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *Daru*. 2013;21(1):50.
- Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(4):353-62.
- Pan F, Goh JW, Cutter G, Su W, Pleimes D, Wang C. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther*. 2012;34(9):1966-76.
- Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-β1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015;29(1):71-81.
- Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1 α for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(6):1088-96.
- Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Cost-effectiveness of treatments for relapsing remitting multiple sclerosis: A French societal perspective. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150703.
- Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1 α for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the ComBiRx study. *J Med Econ*. 2014;17(3):215-22.
- O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ*. 2015;18(4):295-302.
- Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. *Clin Ther*. 2010;32(4):717-28.
- Palace J, Duddy M, Bregenzer T, Lawton M, Zhu F, Boggild M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: A clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):497-505.
- Agashivala NV, Dastani HB, Carlton R, Sarnes E. Cost-effectiveness of fingolimod in treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Pharm Benefits*. 2011;3(6):320-8.

48. Bozkaya D, Livingston T, Migliaccio-Walle K, Odom T. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2017;20(3):297-302.
49. Clegg A, Bryant J. Immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(4):623-39.
50. Yamamoto D, Campbell JD. Cost-effectiveness of multiple sclerosis disease-modifying therapies: A systematic review of the literature. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:1-13.
51. Iannazzo S, Iliza AC, Perrault L. Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis: A Systematic Literature Review of Cost-Effectiveness Studies. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(2):189-204.



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Disease modifying therapies in multiple sclerosis: cost-effectiveness systematic review

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad

Cristian Eduardo Navarro^{1,2}, Eliana Ordóñez-Callamand³, Juan Pablo Alzate⁴

¹Unit of Clinical Neurology, Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ²Grupo de Investigación en Neurología de la Universidad Nacional de Colombia-NEURONAL, Bogotá, Colombia. ³Unit of Internal Medicine, Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ⁴Instituto de Investigaciones Clínicas, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Author of correspondence

Cristian Eduardo Navarro
Unidad de Neurología Clínica,
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia
Ciudad universitaria carrera 30 # 45-03
111321 Bogotá, Colombia.

Email:
cenavarroc@unal.edu.co

Received 7 December 2019;
Accepted 28 December 2019.
DOI: 10.7399/fh.11385

How to cite this paper

Navarro CE, Ordóñez-Callamand E, Alzate JP. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: cost-effectiveness systematic review. Farm Hosp. 2020;44(2):68-76.



Additional material-Appendices: [Additional material-APPENDICES to this article can be consulted in its electronic version.](#)

Abstract

Objective: To identify and describe cost-effectiveness studies that evaluate disease modifying therapies in the context of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Method: A systematic review of the literature was carried out by searching MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, LILACS, the Tufts Medical Center Cost-Effectiveness Analysis Registry, the National Health Service Economic Evaluation Database and Open Grey. The search was performed in January 2018 and covered articles published between January 2010 and December 2017. The studies reviewed were payer-perspective cost-effectiveness analyses for interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate, teriflunomide, fingolimod, dimethyl fumarate, natalizumab, alemtuzumab and rituximab. The Quality of Health Economic Studies instrument was used to determine the quality of the studies reviewed. Risk of bias was assessed without a standardized tool. An analysis was made of direct costs, quality-adjusted life-years and the incremental cost-effectiveness ratio. Data extraction and evaluation of information were conducted separately by each author.

KEYWORDS

Cost-effectiveness analysis; Quality-adjusted life-years; Multiple sclerosis; Incremental cost-effectiveness ratio; Systematic review; Disease-modifying therapy.

PALABRAS CLAVE

Análisis de costo-efectividad; Años de vida ajustados por calidad; Esclerosis múltiple; Razón de costo-efectividad incremental; Revisión sistemática; Terapia modificadora de la enfermedad.

Resumen

Objetivo: Identificar y describir los estudios de costo-efectividad que evalúan las terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remitente.

Método: Revisión sistemática de la literatura en MEDLINE, Embase, Cochrane Library, LILACS, Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry, National Health Service economic evaluation database y Open Grey; búsqueda limitada entre enero de 2010 y diciembre de 2017, se ejecutó en enero de 2018. Se incluyeron modelos de costo-efectividad con perspectiva de pagador para interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer, teriflunomida, fingolimod, dimetilfumarato, natalizumab, alemtuzumab y rituximab. La herramienta Quality of Health Economic Studies fue usada para determinar la calidad de los estudios, el sesgo se evaluó sin una herramienta estandarizada, dada su no existencia. Se analizaron costos directos, años de vida ajustados por calidad y la razón de costo-efectividad incremental. La extracción de los datos y la evaluación de la información se realizaron por cada autor de forma independiente.



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.

Results: Four hundred one references were found; nine studies were included. A great degree of variability was identified for several methodological aspects. Two studies that applied the incremental cost-effectiveness ratio (cost) showed no first-line therapy to be cost-effective. A third study demonstrated dominance of interferon beta-1b over placebo (USD -315,109.45) and a fourth paper showed dominance of teriflunomide over interferons and glatiramer acetate (USD -121,840.37). As regards second-line therapies, dimethyl fumarate was cost-effective in a study that compared it to glatiramer acetate and interferon beta-1a and it was dominant in another study that compared it with glatiramer acetate (USD -158,897.93) and fingolimod (USD -92,988.97). In the third line of treatment, one study showed natalizumab to be cost-effective as compared with fingolimod, and another study showed alemtuzumab to be dominant over fingolimod (USD -49,221). A third trial demonstrated alemtuzumab to be dominant over natalizumab (USD -1,656,266.07). Many of the trials have sponsorship bias. Eight of the trials received a high QHES score.

Conclusions: The present paper shows that cost-effectiveness studies have high levels of methodological variability, some of them reaching contradictory results. As a result, it is not possible to determine which disease-modifying therapy is really cost-effective in the context of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Introduction

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that results in neuroaxonal degeneration in the long term¹. Clinical presentation is variable as the disease may affect the pyramidal, extrapyramidal, cerebellar and/or sensitive systems, and result in a neurocognitive disorder in the long term². It has a 3:1 predilection for women and a latitude-dependent prevalence: Colombia (1.48-4.89 per 100,000 inhabitants)³, United Kingdom (112 per 100,000 inhabitants), Canada (55-248 per 100,000 inhabitants), USA (65-160 per 100,000 inhabitants) and Spain (50 per 100,000 inhabitants)⁴.

The accumulating burden of disease results in physical and mental disability, which eventually makes patients dependent on caregivers and reduces their productive lifespan⁵. Although little is known about what causes the disease, a plethora of different medications are currently available, each with its own mechanism of action and routes of administration^{6,9}. Multiple sclerosis is considered a high-cost disease. The actual cost varies depending on the type of drug used, the complications associated with the given therapy, the relapse rate, and the accumulated disability. A study carried out between 2003 and 2008 in Colombia¹⁰, reported that 91.5% of the expenditure during the relapsing-remitting phase corresponded to the direct cost of disease-modifying therapies (DMTs). Such direct costs, however, tend to go down when patients have moved to the secondary progressive phase. Nevertheless, it is during this phase that indirect costs (associated to disability and disability support) usually experience a significant increase, accounting for 39.1% of the overall expense. In 2008, the cost per patient in Colombia was up to USD 25,714 during the relapsing-remitting phase and up to USD 1,237 for each relapse. In 2014, Colombia spent approximately USD 42,952,209 on treatments for their multiple sclerosis population⁵.

There is a global trend toward evaluating the economic impact of different treatments in order to determine which should be reimbursed¹¹. The purpose is to generate high-quality healthcare services within a context of limited economic resources^{12,14}. The purpose in this paper is to carry out a systematic review of the literature in order to analyze the information published through cost-effectiveness models. The ambition is that the conclusions drawn from this study might contribute to clinical decision-making, thus having a beneficial effect on the rational and appropriate use of public resources.

The main goal of this study was to identify and describe cost-effectiveness studies that evaluated DMTs in the context of relapsing-remitting multiple sclerosis.

The secondary goal was to review the studies that evaluated first, second and third-line therapies.

Methods

A combination of controlled vocabulary (MeSH, Emtree, DeCS, including exploded terms) and free-text terms (considering spelling variants,

Resultados: Se encontraron 401 referencias, se incluyeron nueve estudios; hubo variabilidad en múltiples aspectos metodológicos. Según la razón de costo-efectividad incremental (costo), dos trabajos mostraron que ninguna terapia de primera línea fue costo-efectiva, un tercer estudio reportó al interferón beta-1b como dominante sobre placebo (-315.109,45 dólar estadounidense [US\$]) y un cuarto artículo expone a teriflunomida como dominante sobre interferones y acetato de glatiramer (121.840,37 US\$). Respecto a las terapias de segunda línea, dimetil fumarato fue costo-efectivo en un estudio comparado con acetato de glatiramer y interferón beta-1a y fue dominante en otro trabajo frente a acetato de glatiramer (-158.897,93 US\$) y fingolimod (-92.988,97 US\$). En la tercera línea de tratamiento, natalizumab fue costo-efectivo sobre fingolimod en un artículo, y alemtuzumab fue dominante contra fingolimod (-49.221 US\$) en un segundo estudio. En un tercer ensayo el alemtuzumab fue dominante sobre natalizumab (-1.656.266,07 US\$). Muchos estudios tuvieron sesgo de patrocinador. Ocho artículos obtuvieron alta puntuación de calidad con la herramienta Quality of Health Economic Studies.

Conclusiones: Este trabajo demuestra que existe una gran variabilidad metodológica entre los estudios de costo-efectividad, y algunos de ellos tienen resultados contradictorios. No es posible determinar qué terapia modificadora de la enfermedad en esclerosis múltiple recurrente-remitente es costo-efectiva.

synonyms, acronyms and truncation) with field labels (title and abstract), proximity operators (adj) and boolean operators (OR, AND) were used. The sensitivity of the search strategy was enhanced including keywords that were relevant to the types of studies to be considered. Searches were performed in: MEDLINE (through Ovid), Embase (through de Ovid), the Cochrane Library, LILACS, the Tufts Medical Center Cost-Effectiveness Analysis Registry and the National Health Service Economic Evaluation Database. Open Grey was used for "grey literature" searches.

The MeSH (Medical Subject Headings) terms used were: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Cost Effectiveness Analysis, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatiramer acetate, Teriflunomide, Fingolimod Hydrochloride, Dimethyl Fumarate, Natalizumab, Alemtuzumab and Rituximab. DeCS (*Descriptores en Ciencias de la Salud*) terms included were: *Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, Análisis de Costo-Efectividad, Interferón beta-1a, Interferón beta-1b, Acetato de glatiramer, Teriflunomida, Clorhidrato de fingolimod, Dimetilfumarato, Natalizumab, Alemtuzumab, Rituximab*. The search was performed on 1 January 2018 and the strategy followed is described in the appendixes A to G.

Original economic evaluation studies were selected if included cost-effectiveness and cost-utility models. An analysis was conducted of those where the endpoint measured was the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), i.e. cost/quality-adjusted life-years (QALY). Regardless of whether the model was purely theoretical or was based on clinical trials, the publications had to include information about patient outcomes and the direct costs of the treatments administered. Considering that costs typically vary over time, the search was limited to the period January 2010-December 2017. Publications could be written in English or in Spanish. The analyses had to be performed from the payer's perspective¹³. All kinds of DMTs approved by both the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) for 2017 were taken into consideration (these drugs are also authorized for use in Colombia by the Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [INVIMA]). Although Rituximab has not been officially licensed, its use is authorized in specific cases taking into account the available scientific evidence^{15,19}. Following Hauser *et al.*²⁰, drugs were divided into three lines of treatment for analysis and comparison purposes. Studies where the information on outcomes and/or costs was not made clear (such as congress abstracts) were not evaluated. Nor did we evaluate studies that focused only on the adverse effects of DMTs but not on their cost, or those that analyzed drugs approved by only one of the two regulatory agencies mentioned.

Data processing

Two of the authors conducted the literature search independently, screening papers by title and abstract. Separately, an analysis was conducted of the methodology, design, quality and bias risk of each of the manuscripts. In

the event of discrepancy between the two authors, the assistance of a third evaluator (methodological advisor) was enlisted. Data extraction was also carried out independently, including direct costs (disease-associated costs, relapse costs, medication costs), QALYs, ICER values and methodological data (authors, year of publication, type of study, study sponsor, country/context, model used, model cycles, origin of data, evaluated interventions, currency and year, method used for effect evaluation, target population, time horizon, discount rate, sensitivity analysis, outcome as evaluated by the model, conclusion of the study). Given the risk that there may be some degree of heterogeneity across studies and that the results might prove impossible to group together, it was decided not to perform a meta-analysis^{21,22}. The CCE-MG-EPPI-Centre Cost Converter virtual tool (v 1.5, updated 29 April 2016, <http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>) was used to convert the different amounts reported in different currencies to a common currency (the US dollar). All ICER values were recalculated in the light of the primary data provided by the model. The Microsoft Office 365 Excel software® (Microsoft Corporation) was used to store all the information obtained in templates structured at the time of designing the protocol.

The QHES instrument (Quality of Health Economic Studies) was selected to evaluate the quality of the studies²³. The tool was developed specifically for cost-effectiveness analyses and provides a quantitative result that allows for more objective comparisons. It is a validated instrument made up of 16 items that provides a score between 0 and 100, where 100 represents the highest quality. Each author independently applied the instrument to each one of the articles included in the analysis. A decision was made not to use the CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) tool²⁴ as it is a qualitative instrument that does not prove useful in helping authors decide whether an article is high quality or not. The risk of bias of each study was evaluated by each author

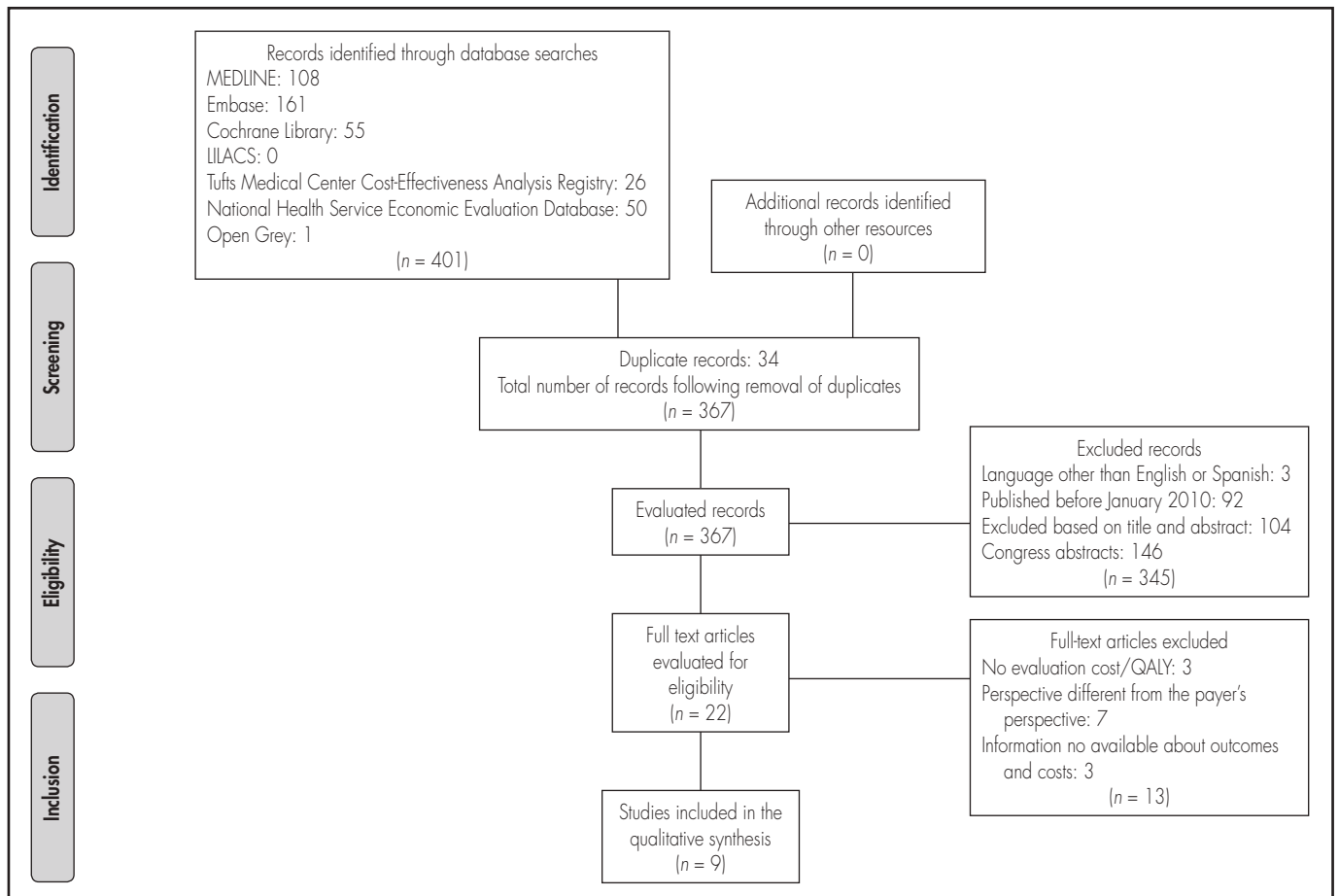
without any tool as there are no standardized instruments available for this purpose. The authors took into consideration the proposal by Evers *et al.*²⁵ (specified in the appendix I). Discrepancies were analyzed in conjunction with a methodological advisor. Biases typical of a systematic review such as the study selection bias, the information bias and the publication bias were carefully considered. Mitigation of intrinsic biases was performed as follows:

- Selection bias: each of two authors followed an independent search strategy; the results were compared and discrepancies were resolved with the help of the methodological advisor.
- Information bias: each author independently evaluated the quality of each manuscript and carried out a bias search. Discordant results were discussed with the methodological advisor.
- Publication bias: the "grey literature" search was performed with the aid of the Open Grey database.

Results

A total of 401 manuscripts were reviewed: 108 from MEDLINE, 161 from Embase, 55 from the Cochrane library, 0 from LILACS, 26 from the Tufts Medical Center Cost-Effectiveness Analysis Registry, 50 from the National Health Service Economic Evaluation Database and 1 from Open Grey. After removing duplicate records, manuscripts published before January 2010, those written in languages different from English and Spanish, those where the title and/or abstract had no bearing with the interventions to be analyzed, those who did not correspond to cost-effectiveness studies; and those that were congress abstracts, a total of 22 articles were left to be evaluated in their full form. After reviewing those full texts, 9 references were found to meet the inclusion criteria²⁶⁻³⁴ (figure 1)³⁵. A total of 13 studies were excluded as they were approached from a social perspective³⁶⁻⁴²; they did

Figure 1. PRISMA flowchart (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).



not calculate the ICER (cost/QALY) when evaluating costs^{43,46}, or failing to clearly specify the total cost of each drug^{47,48}. Included and excluded studies are presented in the appendix I to J.

Study characterization

Of the nine studies included in the analysis, seven were conducted under the sponsorship of a pharmaceutical company^{27,33}. Seven studies were based on Markov's model^{26,29,32,34}, and two on a simulation of discrete events^{30,31}. Three studies analyzed first-line drugs^{26,28}, two looked into second-line medications^{32,33}, one study compared second-line with first-line medications²⁹, two compared third-line medications with one second-line drug^{30,31}, and another compared sequential interventions from the first to the third line³⁴. There was significant variability in the currencies used: some studies used US dollars (USD), others euros (EUR) and others used pound sterling (GBP). As regards the effects measured, quality of life was determined using the EuroQol-5D instrument in over half the studies^{27,31,33}, the others leaving the tool used to calculate QALYs unspecified. The time horizon was variable; in some cases it was between 10-15 years^{27,28} while in others it was 100 years^{30,31}. Discount rates were very similar, mostly between 3% and 5%. The specific details of each study are shown in table 1 and the appendix K.

Bias

Pre-study phase: All nine studies reviewed present a narrow perspective bias as they were all conceived from the payer's point of view, as specified in the Methods section¹³. Four studies were found to contain an inappropriate comparison bias: three compared drugs with placebo^{26,28} and one study compared two drugs in the context of highly-active multiple sclerosis but no studies were cited that demonstrated the effectiveness of the control drug in that setting³¹. A cost omission bias was detected in three studies^{26,27,34} and an intermittent data collection bias was observed in two studies^{26,27}.

Study phase: There were no cases with an invalid valuation bias. Nor were there ordinal ICER biases or double counting of costs. Inappropriate discount and limited sensitivity analysis biases were identified^{26,27}.

Post-study phase: No biases were identified with respect to the dissemination and reporting of the analyses. Six studies contained a potential bias with respect to the study's sponsor and the cost-effectiveness results presented^{28,33}. Three studies were sponsored by Novartis Pharmaceuticals, manufacturer of fingolimod^{30,32}, two studies were sponsored by Biogen Idec, manufacturer of dimethyl fumarate and natalizumab^{29,33}, and one study was sponsored by Sanofi Genzyme, manufacturer of teriflunomide²⁸. A study sponsored by Biogen Idec showed no results in favor of interferon beta-1a²⁷. The specific biases associated with each study are shown in the appendix M.

Quality of the studies included

Overall, studies obtained satisfactory quality scores (Table 2). None of them was in the low quality category and only one was rated as "class 2"²⁶. The remaining eight publications were considered to be "class 4", the highest quality rating^{27,34} (Table 2). All the studies expounded their purpose clearly, calculated costs appropriately and made a straightforward description of the methodology used. They also provided details of the economic model used and of the numerator and denominator components of the ICER. All of them justified their conclusions based on the results obtained and disclosed their funding sources. Most publications^{26,28,31,33,34} failed to discuss potential biases and their relationship with the results obtained.

Incremental cost-effectiveness ratio of the studies

As the protocols and the outcomes of each study were too heterogeneous to allow a statistical analysis of grouped data, the results are presented using a descriptive analysis approach (Table 3). The line of therapy evaluated in each study was clearly designated as a function of the drug

Table 1. Characteristics of the studies included

Study	Country Year	Model	Cycles	Currency Year	Time horizon	Tool used to estimate QALY	Discount	Sponsor
26	Iran 2012	Markov's model	Monthly	USD 2011	Unspecified lifespan	Unspecified	Cost: 7.2% Effects: 7.2%	None
27	USA 2011	Markov's model	Yearly	USD 2005	10 years	SF-36	Cost: 3% Effects: Unspecified	Biogen Idec National Institutes of Health
28	Finland 2017	Markov's model	Yearly	EURO 2013-2014	15 years	EQ-5D	Cost: 3% Effects: 3%	Sanofi Genzyme
29	Canada 2016	Markov's model	Yearly	CAD 2013	20 years	EQ-5D	Cost: 3% Effects: 5%	Biogen Idec
30	UK 2016	Discrete event simulation model	Not applicable	GBP 2015	100 years	EQ-5D	Cost: 3.5% Effects: 3.5%	Novartis Pharmaceuticals
31	UK 2017	Discrete event simulation model	Not applicable	GBP 2015	100 years	EQ-5D	Cost: 3.5% Effects: 3.5%	Novartis Pharmaceuticals
32	UK 2014	Markov's model	Yearly	GBP 2013-2014	50 years	Unspecified	Cost: 3.5% Effects: 75% at 2 yrs, 50% at 5 yrs	Novartis Pharmaceuticals
33	USA 2015	Markov's model	Yearly	USD 2015	20 years	EQ-5D	Cost: 3% Effects: 3%	Biogen Idec
34	USA 2017	Markov's model	Yearly	USD 2014	20 years	Unspecified	Costs: 3% Effects: 3%	None

CAD: Canadian dollar; EQ-5D: EuroQol-5D quality of life questionnaire; EURO: euros; GBP: pound sterling; QALY: quality-adjusted life-years; SF-36: SF-36 quality of life questionnaire; USD: US dollar.

Table 2. Quality rating of the articles included in the study using the QHES (Quality of Health Economic Studies) tool

QHES Criterion (NO = 0 points)	Study (reference)								
	26	27	28	29	30	31	32	33	34
P1 (7)	7	7	7	7	7	7	7	7	7
P2 (4)	0	4	4	4	4	4	4	4	4
P3 (8)	0	0	8	8	8	8	8	8	8
P4 (1)	0	0	1	1	1	0	0	1	1
P5 (9)	0	9	9	9	9	9	9	9	9
P6 (6)	6	6	6	6	6	0	6	6	6
P7 (5)	0	5	5	5	5	5	5	5	5
P8 (7)	0	0	7	7	7	7	7	7	7
P9 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P10 (6)	6	6	6	6	6	6	6	6	6
P11 (7)	0	7	7	7	0	7	0	7	0
P12 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P13 (7)	0	7	7	7	7	7	7	7	7
P14 (6)	0	6	0	0	0	0	6	0	0
P15 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P16 (3)	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Total	46	84	94	94	87	87	92	94	87
Quality of the study	Low	Higher	Higher	Higher	Higher	Higher	Higher	Higher	Higher

used as a control for the pharmacoeconomic analysis; when the control drug was a placebo, the study was considered to be concerned with the line of therapy which the drugs evaluated belonged to. Three studies analyzed the first line of treatment^{26,28}, five studies looked at the second line^{29,33}, and one study focused on the third line³⁴.

• First-line medications:

Three studies compared subcutaneous (SC) and intramuscular (IM) interferon beta-1a and interferon beta-1b^{26,28} with placebo. Two of those studies also evaluated glatiramer acetate^{27,28} while one study analyzed teriflunomide and dimethyl fumarate²⁸. Imani *et al.*²⁶, who chose their cost-effectiveness threshold in a random manner, reported that none of the DMTs analyzed stood below the willingness to pay (WTP) per QALY threshold. Noyes *et al.*²⁷ and Soini *et al.*²⁸ did not define a cost-effectiveness threshold. In the first study, none of the therapies was cost-effective; while in the second interferon beta-1b was shown to be dominant over placebo, and teriflunomide proved to be dominant over glatiramer acetate and interferons. Cost, QALY, threshold and ICER values are presented in table 3.

• Second-line medications:

Dimethyl fumarate was evaluated in three studies^{29,32,33}; fingolimod in four studies^{30,33}; glatiramer acetate in two studies^{29,33}; and SC interferon beta-1a, natalizumab and alemtuzumab in one study each^{29,30,32}. The selected cost-effectiveness threshold stood between USD 20,000 and 50,000 in four articles^{29,32}; one of the studies failed to establish a cost-effectiveness threshold³³. According to Su *et al.*²⁹ dimethyl fumarate was a cost-effective option as compared with glatiramer acetate and SC interferon beta-1a; Mauskopf *et al.*³³ showed this drug to be dominant over glatiramer acetate and fingolimod. According to Maruszczak *et al.*³²,

fingolimod was cost-effective in 73% of cases when compared with dimethyl fumarate. Montgomery *et al.*³⁰ showed natalizumab to be more cost-effective than fingolimod, and the same author demonstrated alemtuzumab to be dominant over fingolimod in another study³¹ (Table 3).

• Third-line medications:

Bin Sawad *et al.*³⁴ compared IM interferon beta-1a, natalizumab and alemtuzumab with symptomatic management, considering them stages along an increasing therapeutic potency medication journey. They established a cost-effectiveness threshold of USD 50,000-100,000. Although none of the DMTs turned out to be cost-effective with respect to that threshold, alemtuzumab did prove dominant over natalizumab, regardless of the WTP per QALY threshold (Table 3).

Discussion

The results of the present study show that placebo was cost-effective as compared with first-line medications^{26,27}. Only one study, which compared the different drugs to one another, favored the use of teriflunomide over all the other therapies²⁸. For the second line of treatment, dimethyl fumarate proved cost-effective^{29,33}; fingolimod, alemtuzumab and natalizumab were also cost-effective, each in one separate study^{30,32}. Also in the second line, two studies compared dimethyl fumarate with fingolimod, each obtaining different results as a function of the model applied. With respect to the third line, alemtuzumab was found to be dominant over natalizumab³⁴.

Interpretation and application of these results need to be made with caution as ICER values exhibited a wide variability, even within one same treatment and using the same control medication. This variability is heavily dependent on 1) the parameters selected to develop the pharmacoeconomic model; 2) the choice of the control medication; and 3) the WTP per

Table 3. Results of the studies evaluating the incremental cost-effectiveness ratio (cost/QALY)

Study	Cost*	QALY	Threshold**	ICER = Cost/QALY
Studies on first-line therapies				
26	Total lifetime cost per patient: IM interferon beta 1a: USD 154,717.79; SC interferon beta 1a: USD 269,592.47; Interferon beta 1b: USD 321,121.43 Placebo: USD 21,765.47	IM interferon beta 1a: 9,285 SC interferon beta 1a: 9,279 Interferon beta 1b: 9,285 Placebo: 9,081	Random USD 53,649.18 (USD 50,000)	IM interferon beta 1a vs. placebo: USD 651,726.97 SC interferon beta 1a vs. placebo: USD 1,251,651.37 Interferon beta 1b vs. placebo: USD 1,474,660.26
27	Total 10-year cost per patient: IM interferon beta 1a: USD 563,626.85 SC interferon beta 1a: USD 585,462.76 Interferon beta 1b: USD 593,269.22 Glatiramer acetate: USD 573,889.25 Placebo: USD 322,609.95	IM interferon beta 1a: 6,692 SC interferon beta 1a: 6,626 Interferon beta 1b: 6,673 Glatiramer acetate: 6,582 Placebo: 6.5	Unspecified	IM interferon beta 1a vs. placebo: USD 1,255,296.26 SC interferon beta 1a vs. placebo: USD 2,086,133.34 Interferon beta 1b vs. placebo: USD 1,564,504.36 Glatiramer acetate vs. placebo: USD 3,064,381.64
28	Total per patient: IM interferon beta 1a: USD 402,073.95 SC interferon beta 1a: USD 385,053.42 Interferon beta 1b: USD 452,451.97 Glatiramer acetate: USD 408,204.65 Teriflunomide: USD 378,475.60 Dimethyl fumarate: USD 386,018.24 Placebo: USD 368,002.64	IM interferon beta 1a: 7,456 SC interferon beta 1a: 7,595 Interferon beta 1b: 7,063 Glatiramer acetate: 7,475 Teriflunomide: 7,719 Dimethyl fumarate: 7,808 Placebo: 7,331	Unspecified	IM interferon beta 1a vs. placebo: USD 272,570.47 SC interferon beta 1a vs. placebo: USD 64,586.29 Interferon beta 1b vs. placebo: USD -315,109.45 Glatiramer acetate vs. placebo: USD 279,180.66 Teriflunomide vs. placebo: USD 26,992.16 Dimethyl fumarate vs. placebo: USD 37,768.56 Teriflunomide vs. IM interferon beta 1a: USD -89,727.55 Teriflunomide vs. SC interferon beta 1a: USD -53,046.92 Teriflunomide vs. interferon beta 1b: USD -112,768.85 Teriflunomide vs. glatiramer acetate: USD -121,840.37 Teriflunomide vs. dimethyl fumarate: USD 84,748.76 Teriflunomide vs. placebo: USD 26,992.16
Studies on second-line therapies				
29	Total DMTs Dimethyl fumarate: USD 204,270.04 Glatiramer acetate: USD 184,658.08 SC interferon beta 1a: USD 201,795.22	Dimethyl fumarate: 5,885 Glatiramer acetate: 5,357 SC interferon beta 1a: 5,610	USD 42,017.21 (USD 50,000)	Dimethyl fumarate vs. glatiramer acetate: USD 37,074.31 Dimethyl fumarate vs. SC interferon beta 1a: USD 8,968.15
30	Total Natalizumab: USD 491,454.49 Fingolimod: USD 487,663.79	Natalizumab: 6.35 Fingolimod: 6.18	USD 29,123.13-43,684.69 (GBP 20,000-30,000)	Natalizumab vs. fingolimod: USD 22,298.21
31	Total Alemtuzumab: USD 290,189.57 Fingolimod: USD 300,033.77	Alemtuzumab: 4.64 Fingolimod: 4.44	USD 29,030.89-43,546.33 (GBP 20,000-30,000)	Alemtuzumab vs. fingolimod: USD -49,221
32	Total Fingolimod: USD 528,396.27 Dimethyl fumarate: USD 514,065.39	Fingolimod 4.7 Dimethyl fumarate: 3.93	USD 44,487.41 (GBP 30,000)	Fingolimod vs. dimethyl fumarate: USD 18,611.53
33	Total 20-year cost per patient Dimethyl fumarate USD 858,666.84 Glatiramer acetate USD 930,170.91 Fingolimod USD 892,049.88	Dimethyl fumarate: 6,856 Glatiramer acetate: 6,406 Fingolimod: 6,497	Unspecified	Dimethyl fumarate vs. glatiramer acetate: USD -158,897.93 Dimethyl fumarate vs. fingolimod: USD -92,988.97
Studies on third-line therapies				
34	Total 20-year cost per patient: Symptomatic management: USD 164,346.40 Interferon beta 1a: USD 562,639.41 Natalizumab: USD 717,476.43 Alemtuzumab: USD 684,351.11	Symptomatic management: 10.49 Interferon beta 1a: 10.66 Natalizumab: 10.69 Alemtuzumab: 10.71	USD 50,995.99-101,991.98 (USD 50,000-100,000)	IM interferon beta 1a vs. symptomatic management: USD 2,342,900.06 Natalizumab vs. IM interferon beta 1a: USD 5,161,233.95 Alemtuzumab vs. natalizumab: USD -1,656,266.07

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life-years.

* Direct costs converted to 2016 United States dollars.

** Threshold converted to 2016 United States dollars and expressed as cost/QALY (threshold published in the study).

QALY threshold established. On the other hand, there are a few similarities such as the use of one same tool to calculate quality of life and discount rate values. First-line drugs were the most commonly analyzed probably because their cost tends to be lower than that of the most innovative therapies. Three publications²⁶⁻²⁸ used placebo, which is usually the least costly of all medications, as the control drug. Studies that evaluated the same drugs took their data from different sources, which may interfere with their comparability. Moreover, different models were used for the economic analysis (Markov's model, decision analysis model and discrete event simulation model). There were also differences in terms of the currencies used in the different cases, the amounts of the costs, the models' time horizons and the outcomes evaluated. All of this poses a significant challenge for the current study in terms of extracting the data and selecting the most relevant of those data making sure they are comparable, at least from a descriptive point of view. All the studies had biases inherent in the model used; there were cases of sponsorship bias, which required a rigorous analysis of both the model itself and the results obtained. The evaluation made using the QHES instrument revealed that the majority of studies were of the highest quality and sought to present information as clearly as possible.

In Colombia, the approval granted to the drugs used to treat relapsing-remitting multiple sclerosis does not preclude their use in the first-line setting, which makes it possible to offer each patient a customized treatment. Based on an understanding that monoclonal antibodies and fingolimod are the most costly of all the drugs in this category, the authorities tend to promote a more rational use of financial resources by separating therapies into different lines so as to gradually increase therapeutic potency according to the patients' requirements and each drug's safety profile. Taking into account this local therapeutic approach (unpublished information), a modification was made to the proposal by Hauser *et al.*²⁰ to execute the information analysis. First-line treatments were considered to include injectable therapies and teriflunomide given their lower effectiveness and higher safety, and the existence of trials with patients with clinically isolated syndrome. The second line included dimethyl fumarate and fingolimod given their higher potency as compared to injectables, regardless of the higher safety profile theoretically associated with dimethyl fumarate. The third line included monoclonal antibodies because of their higher effectiveness, higher risk of adverse effects and higher cost in the country. Regardless of the comparison that could be drawn based on the classification of the different medications, the heterogeneity of the models used inevitably poses a significant limitation on the comparison of the different ICER values.

Three previous systematic reviews looked into pharmaco-economic outcomes in the context of multiple sclerosis treatment⁴⁹⁻⁵¹. Clegg *et al.* set about investigating the effectiveness of therapies used within the different lines of treatment, including such non-disease-modifying drugs as methotrexate, cyclophosphamide and azathioprine⁴⁹. They only found pharmaco-economic cost-effectiveness and cost-utility studies for interferon beta-1a, interferon beta-1b and glatiramer acetate, with significant variabilities and highly heterogeneous outcomes that are difficult to interpret out of context. As regards the reviews by Yamamoto *et al.*⁵⁰ and Iannazzo *et al.*⁵¹, although findings are similar to those of the present study, the authors included studies with a social perspective, which further increased the heterogeneity of results and limited the strength of any conclusions drawn¹³. Additionally, in Iannazzo *et al.*⁵¹, the method used to convert prices is not ideal. Although the present review specifies the difficulties inherent in working with heterogeneous information, it, at the same time, identifies a full range of therapeutic options as well as further studies with active control medications. The present study therefore seeks to analyze the whole range of DMTs authorized by the two most important regulatory agencies worldwide (EMA and FDA).

From the patient's point of view, the most interesting thing to determine would be each drug's potential to reduce disability, improve quality of life and extend the individual's productive lifespan. Accordingly, an effective pharmaco-economic assessment should include outcome measures that are important for both the patient and the payer in the long term. Unfor-

tunately measuring these indirect costs is not easy given the scarcity of data and the vagueness of values and utilities. For this reason, a decision was made to limit the scope of the present paper in order to obtain results that would be comparable across different studies. The payer's perspective is usually narrower, with outcomes that tend to be of greater interest to the healthcare system, which reduces the social impact created by the conclusions obtained. One of the most significant limitations of the present study is the inability to determine the real economic and social impact of the different therapies given the large number of variables to be considered. Indeed, none of the studies reviewed achieved such a large scope, especially in Latin America where no cost-effectiveness evaluation was found for the local population. Adapting and extrapolating the information obtained to other countries' models and currencies is difficult and could even be inappropriate. This means that apart from the results that could be obtained, it is not feasible to generate a healthcare policy for a specific country without local data. Another limitation of this study is the selection bias resulting from having excluded studies written in languages different from Spanish and English. Only one (Russian language) manuscript (repeated three times) was excluded from the analysis, but given the model used (mentioned in the abstract) it is unlikely that it would have affected the results. Restricting searches to the period between 2010 and 2017 could also be construed as another limitation of the present paper, but taking into account that currencies tend to fluctuate significantly over time and that adjustments for inflation are not always correctly made, including older studies would have a strong impact of a cost-effectiveness model.

Further studies are required, designed on the basis of as homogeneous a set of models as possible (in terms of perspective, currency, time horizon, discount rate, target population, model cycles, interventions to be evaluated, outcomes to be measured), which are free from sponsorship bias and which take into consideration the factors that have the greatest impact on patients' lives such as disability and productive life years.

The present study shows that, in spite of the effort to homogenize the high level of methodological variability of cost-effectiveness studies, it is not possible to determine which DMTs are the most cost-effective in the multiple sclerosis relapsing-remitting setting. Some of the studies in the literature even provide mutually contradictory results. Given the dearth of evidence available to answer the research question, further and more methodologically uniform studies are required to provide reasonable and effective cost-related recommendations to patients and to the healthcare system at large.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The authors would like to thank Myriam Saavedra MD MSc PhD (professor of the Unit of Clinical Neurology of the Universidad Nacional de Colombia) for her guidance and support during the preparation of this study.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The present study looks into the most recent payer-perspective cost-effectiveness analyses of the different disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis in an attempt to provide a clear overview of the findings obtained (same currency, same perspective, same outcomes).

Given the methodological variability across the different studies, it is not possible to determine which drug is the most cost-effective.

Methodological uniformity is required to come up with a recommendation that supports decision-making with respect to cost-effectiveness.

Bibliography

- Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:225-38.
- Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess*. 2002;6(10):1-73.
- Toro J, Sarmiento OL, Díaz Del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007;28:33-8.
- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001;22(2):117-39.
- Jiménez-Pérez CE, Zarco-Montero LA, Castañeda-Cardona C, Otálora Esteban M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(4):385-90.
- National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. NICE Clin Guidel CG186 2014;(October 8):1-28.
- Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015;0:1-7.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(17):777-88.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-37.
- Romero M, Arango C, Alvis N, Suárez JC, Duque A. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. *Value Heal*. 2011;14(Suppl 5):S48-50.
- Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JGG. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):507-14.
- Zarate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Rev Med Chil*. 2010;138(Supl 2):93-7.
- Moreno Viscaya M, Mejía Mejía A, Castro Jaramillo HE. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014.
- Drummond M, Sculpher M, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programme. 3.º ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):63-70.
- Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008;63(3):395-400.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88.
- Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;87(20):2074-81.
- Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950-8.
- Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol*. 2013;74(3):317-27.
- Gomersall JS, Jadotte YT, Xue Y, Lockwood S, Riddle D, Preda A. Conducting systematic reviews of economic evaluations. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):170-8.
- Van Mastrigt GAPG, Hilgsmann M, Arts JJC, Broos PH, Kleijnen J, Evers SMAA, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: a five-step approach (part 1/3). *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016;16(6):689-704.
- Chiou C, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care*. 2003;41(11):32-44.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *BMC Med*. 2013;11:80-5.
- Evers S, Hilgsmann M, Adarkwah CC. Risk of bias in trial-based economic evaluations: Identification of sources and bias-reducing strategies. *Psychol Health*. 2015;30(1):52-71.
- Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol*. 2012;11(3):87-90.
- Noyes K, Bajorska A, Chappel A, Schwid SR, Mehta LR, Weinstock-Guttman B, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*. 2011;77(4):355-63.
- Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2017;39(3):537-557.e10.
- Su W, Kansal A, Vicente C, Deniz B, Sarda S. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J Med Econ*. 2016;6998:1-10.
- Montgomery SM, Maruszczak MJ, Slater D, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. A discrete event simulation to model the cost-utility of fingolimod and natalizumab in rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *J Med Econ*. 2017;20(5):474-82.
- Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ*. 2017;20(9):962-73.
- Maruszczak MJ, Montgomery SM, Griffiths MJS, Bergvall N, Adlard N. Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England. *J Med Econ*. 2015;18(11):874-85.
- Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2016;19(4):432-42.
- Bin Sawad A, Seoane-Vasquez E, Rodríguez-Monguio R, Turkistani F. Cost-effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2017;6(2):97-108.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-relapsing multiple sclerosis patients. *J Med Econ*. 2012;15(3):424-33.
- Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian MA, Henry D, et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *Daru*. 2013;21(1):50.
- Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(4):353-62.
- Pan F, Goh JW, Cutter G, Su W, Pleimes D, Wang C. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther*. 2012;34(9):1966-76.
- Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-β1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015;29(1):71-81.
- Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1 α for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(6):1088-96.
- Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Cost-effectiveness of treatments for relapsing remitting multiple sclerosis: A French societal perspective. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150703.
- Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1 α for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the ComBiRx study. *J Med Econ*. 2014;17(3):215-22.
- O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs. fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ*. 2015;18(4):295-302.
- Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. *Clin Ther*. 2010;32(4):717-28.
- Palace J, Duddy M, Bregenzer T, Lawton M, Zhu F, Boggild M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: A clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):497-505.
- Agashivala NV, Dastani HB, Carlton R, Sarnes E. Cost-effectiveness of fingolimod in treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Pharm Benefits*. 2011;3(6):320-8.

48. Bozkaya D, Livingston T, Migliaccio-Walle K, Odom T. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2017;20(3):297-302.
49. Clegg A, Bryant J. Immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(4):623-39.
50. Yamamoto D, Campbell JD. Cost-effectiveness of multiple sclerosis disease-modifying therapies: A systematic review of the literature. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:1-13.
51. Iannazzo S, Iliza AC, Perrault L. Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis: A Systematic Literature Review of Cost-Effectiveness Studies. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(2):189-204.

**CASO CLÍNICO**

Artículo bilingüe inglés/español

Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezomib**Guillain-Barré syndrome of a patient under bortezomib treatment**María Mar Herráez-Albendea¹, Almudena Amorós-Paredes²,
Marta Arteta-Jiménez²¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real. España.**Autor para correspondencia**María Mar Herráez Albendea
C/ Julio Palacios, 29, escalera B,
planta 13, puerta D
28029, Madrid, España.Correo electrónico:
marherraez@gmail.comRecibido el 5 de octubre de 2019;
aceptado el 3 de enero de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11340**Cómo citar este trabajo**

Herráez-Albendea MM, Amorós-Paredes A, Arteta-Jiménez M. Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezomib. Farm Hosp. 2020;44(2):77-8.

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculoneuropatía autoinmune que afecta a los nervios periféricos y raíces nerviosas, presentándose como una parálisis flácida, arrefléxica ascendente, que puede ocasionar fallo respiratorio y muerte. La clínica desarrollada puede revertirse si se conoce la causa y se realiza un diagnóstico temprano. Existen factores desencadenantes reconocidos como son las infecciones, vacunas, procesos neoplásicos, embarazo y cirugía; sin embargo, la relación con fármacos como bortezomib se ha recogido ocasionalmente en la bibliografía como evento previo a la aparición de esta entidad^{1,2}.

Bortezomib es un fármaco inhibidor reversible del proteasoma indicado en monoterapia o en combinación en el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico, así como pacientes refractarios o en recaída, y en el linfoma de células del manto. La inhibición del proteasoma altera las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular provocando una detención del mismo y la apoptosis³. Los efectos secundarios principalmente comunicados por este fármaco afectan al sistema gastrointestinal, siendo otros la debilidad, la neuropatía periférica y la disminución del recuento plaquetario, manifestaciones frecuentes que pueden presentarse de forma aislada o combinada. Describimos el caso de una paciente diagnosticada de MM IgA kappa estadio II del Sistema Internacional de estadios (ISS), estadio Durie-Salmon (DS) II-A con amiloidosis secundaria con afectación cardiaca y renal en tratamiento con el esquema bortezomib-lenalidomida-dexametasona⁴ (VRD) que desarrolla un SGB en el curso del tratamiento.

Descripción del caso

Mujer de 77 años con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con olmesartán medoxomilo 20 mg/amlodipino 5 mg cada 24 horas diagnosticada de MM IgA-kappa con amiloidosis secundaria con afectación cardiaca y renal en tratamiento con esquema VRD ajustado al inicio de cada ciclo según el aclaramiento de creatinina y valores hematológicos (bortezomib 1,3 mg/m²/subcutáneo los días +1, +4, +8 y +11 de cada ciclo, lenalidomida 10 mg vía oral/día desde el día +1 al día +21 de cada ciclo y dexametasona 20 mg/oral desde el día +1 al día +4 y desde el día +9 al día +12 de cada ciclo). Coincidiendo con el día +8 del segundo ciclo, la paciente refiere haber presentado una caída casual, así como acorchamiento y debilidad de las extremidades inferiores, de predominio proximal, no asociada a pérdida de conocimiento, relajación de esfínteres ni otra sintomatología. La exploración neurológica puso de manifiesto arreflexia aquilea y rotuliana simétrica, no desarrollando alteraciones autonómicas ni pérdida de la sensibilidad. El estudio analítico mostró leucocitos 3.600 mm³, neutrófilos 1.400/mm³, plaquetas 93.000 mm³, creatinina 1,6 mg/dl (estimación del filtrado glomerular de 33,06 ml/min) y β2-microglobulina 5 mg/l, el resto de parámetros determinados fueron normales. Se realizó una punción lumbar, observando disociación albúmino-citológica (proteínas 2,58 g/l, leucocitos 0, glucosa 53 mg/dl), siendo el resultado de la tinción de Gram y los cultivos negativos, descartando la presencia de células malignas en el estudio histopatológico. Los estudios electrofisiológicos mostraron velocidades de conducción motora disminuidas en los nervios periféricos de ambas extremidades inferiores, con amplitud normal y prolongación de las latencias

PALABRAS CLAVE

Mieloma múltiple; Síndrome de Guillain-Barré; Bortezomib; Neuropatía; Efectos adversos.

KEYWORDS

Multiple myeloma; Guillain-Barre syndrome; Bortezomib; Neuropathy; Adverse reactions.



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.

distales. El electromiograma describió trazados neurógenos de amplitud disminuida con pérdida parcial intensa de potenciales de unidad motora de los músculos pedio y abductor del dedo gordo, sin actividad espontánea de denervación, así como trazados neurógenos de amplitud disminuida y con pérdida parcial intensa de potenciales de unidad motora del músculo cuádriceps, sin actividad espontánea de denervación. Se realizó una resonancia magnética nuclear, en la que se observaron signos de microangiopatía isquémica crónica.

La paciente fue diagnosticada de SGB, suspendiendo inmediatamente el tratamiento con bortezomib debido a que las complicaciones neurotóxicas con este fármaco se encuentran claramente establecidas, iniciándose la administración de inmunoglobulina intravenosa 0,4 g/kg/día durante cinco días, consiguiendo una recuperación clínica completa y manteniendo el resto del esquema terapéutico, dado que se observó una mejoría progresiva de la clínica neurológica desarrollada tras la suspensión de bortezomib.

Discusión

Bortezomib es un inhibidor del proteasoma extensamente utilizado en el tratamiento del MM, así como en el linfoma de células del manto. Los efectos neurotóxicos inducidos por bortezomib y lenalidomida son muy variables, pudiendo en algunos casos confundirse con enfermedades neurológicas o con progresión de la enfermedad hematológica. Los síntomas pueden aparecer tras las primeras dosis o meses después del tratamiento; no obstante, aunque para la mayoría de los pacientes que los desarrollan no presentan un riesgo inmediato, éstos deben evaluarse cuidadosamente. Se han recogido casos graves de neurotoxicidad inducida por bortezomib, como edema cerebral, accidente isquémico transitorio, coma, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, neuropatía autónoma e incluso hiperactividad psicomotora, entre otros, considerados éstos como efectos adversos raros.

El SGB es una polirradiculoneuropatía aguda autoinmune que afecta a nervios periféricos y raíces nerviosas de la médula espinal. La paciente

desarrolló la clínica en el día +8 del segundo ciclo del esquema VRD, no existiendo otros factores precipitantes como infecciones, vacunas, procesos neoplásicos, embarazo ni cirugía. La debilidad distal y la arreflexia desarrollada junto con los signos neurofisiológicos y alteración del líquido cefalorraquídeo fueron los síntomas que permitieron sospechar el diagnóstico de SGB^{5,6}. El hecho de una mejoría clínica tras suspender el fármaco y recibir tratamiento con inmunoglobulinas sugieren un efecto asociado con esta complicación. La relación temporal entre el uso de bortezomib y la clínica desarrollada en el caso descrito, manteniendo lenalidomida, parece ser muy sugestivo de una relación causal entre ambas^{7,8}.

El caso que presentamos y la escasa bibliografía publicada indican que, aunque este efecto adverso no se encuentra recogido en ficha técnica, el SGB es un posible efecto secundario potencialmente grave con una alta tasa de morbilidad y mortalidad, dado que puede producirse en el transcurso del tratamiento con bortezomib, por lo que se debe prestar atención a esta complicación, como se ha notificado en la bibliografía, en el caso publicado en 2015 por Dai *et al.* y en 2019 por Xu *et al.* Se considera que es importante tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las neuropatías para que de este modo se pueda establecer un diagnóstico y tratamiento adecuado lo más precozmente posible. En este caso, el MM podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de SGB inducido por bortezomib. En conclusión, aunque es un efecto adverso raro, se debe considerar la asociación de SGB inducido por bortezomib, incluso después del primer ciclo de tratamiento. Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia de Castilla-La Mancha.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Xu YL, Zhao WH, Tang ZY, Li ZQ, Long Y, Cheng P, *et al.* Guillain-Barre syndrome in a patient with multiple myeloma after bortezomib therapy: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;7(18):2905-9. DOI: 10.12998/wjcc.v7i18.2905
- Dai X, Sun X, Ni H, Zhu X. Guillain Barre syndrome in a multiple myeloma patient after the first course of bortezomib therapy: A case report. *Oncol Lett.* 2015;10(5):3064-6. DOI: 10.3892/ol.2015.3634
- European Medicines Agency. Ficha técnica de bortezomib (Velcade®) [internet] [consultado 25/11/2019]. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_es.pdf
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, *et al.* Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl_4):iv52-61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096
- Fujimura H. The Guillain-Barre syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:383-402. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00021-7
- Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2294-304. DOI: 10.1056/NEJMra1114525
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, *et al.* Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol.* 2006;24:3113-20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7779
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. DOI: 1038/clpt.1981.154



CLINICAL CASE

Bilingual edition English/Spanish

Guillain-Barré syndrome of a patient under bortezomib treatment

Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezomib

María Mar Herráez-Albendea¹, Almudena Amorós-Paredes²,
Marta Arteta-Jiménez²

¹Hematology and Hemotherapy Service, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real. Spain. ²Pharmacy Service, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real. Spain.

Author of correspondence

María Mar Herráez Albendea
C/ Julio Palacios, 29, escalera B,
planta 13, puerta D
28029, Madrid, Spain.

Email:
marherraez@gmail.com

Received 5 October 2019;
Accepted 3 January 2020.
DOI: 10.7399/fh.11340

How to cite this paper

Herráez-Albendea MM, Amorós-Paredes A, Arteta-Jiménez M. Guillain-Barré syndrome of a patient under bortezomib treatment. Farm Hosp. 2020;44(2):77-8.

Introduction

Guillain-Barré Syndrome (GBS) is an autoimmune polyradiculoneuropathy that affects the peripheral nerves and nerve roots, presenting itself as a flaccid, ascending reflex paralysis, which can cause respiratory failure and death. This can be reversed if the cause is known and an early diagnosis is made. There are recognized triggers such as infections, vaccines, neoplastic processes, pregnancy and surgery. However, the ratio with drugs such as bortezomib has occasionally been included in the literature as an event prior to the occurrence of said entity^{1,2}.

Bortezomib is a reversible proteasome inhibitor drug indicated for either monotherapy or combined therapy in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma (MM) adult patients, as well as refractory or relapsing patients and in mantle cell lymphoma. Proteasome inhibition alters the regulatory proteins that control the progression of the cell cycle causing its arrest and apoptosis³. The most reported side effect by using this drug affects the gastrointestinal system, others are weakness, peripheral neuropathy and decreased platelet count –frequent manifestations that can occur in monotherapy or in combination–. This paper describes the case of a patient diagnosed with MM IgA Kappa International Staging System (ISS)-Stage II, Durie-Salmon Stage (DS) II-A with secondary amyloidosis and cardiac and renal involvement under bortezomib-lenalidomide-dexamethasone⁴ (VRD) therapy, developing GBS in the course of treatment.

Case description

Seventy-seven-year-old woman with a personal history of arterial hypertension on olmesartan medoxomil 20 mg/amlodipine 5 mg every 24 hours, diagnosed with MM IgA-Kappa with secondary amyloidosis and cardiac and renal involvement on VRD treatment, adjusted at the beginning of each cycle according to creatinine clearance and hematological values (bortezomib 1.3 mg/m²/subcutaneous on days +1, +4, +8 and +11 of each cycle, lenalidomide 10 mg orally/day from day +1 to day +21 of each cycle and dexamethasone 20 mg/oral from day +1 to day +4 and from day +9 to day +12 of each cycle). On the +8 day of the second cycle, the patient reported an accidental fall as well as clamping and weakness of both lower limbs, of proximal predominance, not associated with loss of consciousness, sphincter relaxation or other symptoms. The neurological examination revealed aquileia and patellar reflexes, not developing autonomic alterations or loss of sensation. The analytical study showed leukocytes 3,600 mm³, neutrophils 1,400/mm³, platelets 93,000 mm³, creatinine 1.6 mg/dL (glomerular filtration estimate of 33.06 mL/min), β₂-microglobulin 5 mg/L, while the remaining parameters were normal. A lumbar puncture was performed observing albumino/cytological dissociation (proteins 2.58 g/L, leukocytes 0, glucose 53 mg/dL). This resulted in Gram staining and negative cultures, ruling out the presence of malignant cells in the histopathologic study. Electrophysiological studies showed decreased motor conduction velocities in

KEYWORDS

Multiple myeloma; Guillain-Barre syndrome; Bortezomib; Neuropathy; Adverse reactions.

PALABRAS CLAVE

Mieloma múltiple; Síndrome de Guillain-Barré; Bortezomib; Neuropatía; Efectos adversos.



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.

the peripheral nerves of lower limbs, with normal amplitude and prolongation of distal latencies. The electromyogram described neurogenic traces of diminished amplitude with intense partial loss of motor unit potentials of the big toe's and abductor muscles –with no spontaneous denervation activity–, as well as neurogenic traces of diminished amplitude and intense motor unit potentials partial loss in the quadriceps muscle, with no spontaneous denervation activity. A nuclear magnetic resonance was performed observing signs of chronic ischemic microangiopathy.

The patient was diagnosed with GBS, bortezomib treatments was immediately stopped due to neurotoxic complications clearly established with this drug. Thus, the administration of intravenous immunoglobulin 0.4 g/kg/day for five days was initiated, resulting in a complete clinical recovery and maintaining the remaining therapeutic scheme –since a progressive improvement of the neurological symptomatology was observed after the suspension of bortezomib–.

Discussion

Bortezomib is a proteasome inhibitor widely used in the MM treatment, as well as in mantle cell lymphoma. The neurotoxic effects induced by bortezomib and lenalidomide are very variable. In some cases, they are confused with neurological diseases or with progression of their hematological disease. Symptoms may appear after the first doses or months after treatment. However, even though the majority of patients who develop them do not present an immediate risk, they should be carefully evaluated. Serious cases of bortezomib-induced neurotoxicity have been reported, such as cerebral edema, transient ischemic accident, coma, imbalance of the autonomic nervous system, autonomic neuropathy, and even psychomotor hyperactivity, among others, the latter being considered as rare adverse effects.

GBS is an acute autoimmune polyradiculoneuropathy that affects the spinal cord's peripheral nerves and nerve roots. The patient developed

the symptomatology on day +8 of the second cycle of the VRD scheme, with no other precipitating factors such as infections, vaccines, neoplastic processes, pregnancy or surgery. The symptoms that allowed us to suspect the diagnosis of GBS were distal weakness and developed dysflexia, along with neurophysiological signs and cerebrospinal fluid alteration^{5,6}. Clinical improvement after discontinuation of the drug and receiving treatment with immunoglobulins suggests an effect associated with this complication. The temporal ratio between the use of bortezomib and the developed symptomatology in the described case maintaining lenalidomide seems to be a very suggestive causal link between both^{7,8}.

The case presented and the scarce published literature indicate that, although this adverse effect is not included in the summary product characteristics, GBS is a possible potentially serious side effect with a high morbidity and mortality rate, since it may occur during the course of bortezomib treatment. Therefore, attention should be paid to this complication, as reported in the literature, such as the case published in 2015 by Dai *et al.* and in 2019 by Xu *et al.* It is considered important to take into account the differential diagnosis of neuropathies, so that an appropriate diagnosis and treatment can be established as early as possible. In this case, MM could be a risk factor for the development of GBS induced by bortezomib. In conclusion, although it is a rare adverse effect, the association of GBS induced by bortezomib should be considered, even after the first treatment cycle. This case has been notified to the Pharmacovigilance Center of Castilla-La Mancha.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Bibliography

1. Xu YL, Zhao WH, Tang ZY, Li ZQ, Long Y, Cheng P, *et al.* Guillain-Barre syndrome in a patient with multiple myeloma after bortezomib therapy: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;7(18):2905-9. DOI: 10.12998/wjcc.v7i18.2905
2. Dai X, Sun X, Ni H, Zhu X. Guillain Barre syndrome in a multiple myeloma patient after the first course of bortezomib therapy: A case report. *Onco Lett.* 2015;10(5):3064-6. DOI: 10.3892/ol.2015.3634
3. European Medicines Agency. Ficha técnica de bortezomib (Velcade®) [internet] [accessed 11/25/2019]. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_es.pdf
4. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avez-Loiseau H, *et al.* Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl_4):iv52-61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096
5. Fujimura H. The Guillain-Barre syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:383-402. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00021-7
6. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2294-304. DOI: 10.1056/NEJMra1114525
7. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, *et al.* Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol.* 2006;24:3113-20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7779
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. DOI: 1038/clpt.1981.154