

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editorial

- 241** **Medicina de precisión, algo está cambiando en la reumatología**
Francisco J. Blanco-García

Originales

- 243** **Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica**
Luis Ramudo-Cela, Jesús María López-Martí, Daniel Colmeiro-Echeberriá, David de-Uña-Iglesias, José Luis Santomé-Collazo, Lorenzo Monserrat-Iglesias
- 254** **Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente**
Marta Ruiz de Hoyos, Elena Villamañán-Bueno, Emma Fernández de Uzquiano, Pilar Gómez-Salcedo, María del Río-Durango, Jesús Frías-Iniesta
- 272** **Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital**
Gonzalo González-Morcillo, Beatriz Calderón-Hernanz, Juan Manuel Rodríguez-Camacho
- 279** **Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España**
José Ramón González-Porras, Francisco Javier Parrondo García, Eduardo Anguita
- 288** **Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España**
Montserrat Pérez-Encinas, Ana Lozano-Blázquez, Javier García-Pellicer, Inmaculada Torre-Lloveras, José Luis Poveda-Andrés, Miguel Ángel Calleja-Hernández, en representación de la Junta de Gobierno de la SEFH 2011-2019

Caso clínico

- 297** **Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso**
Reyes Serrano-Giménez, Enrique Contreras-Macías, Ana García-Bernal, María José Fobelo-Lozano

Índice Anual

- 300** **Índice Anual**



Farmacia HOSPITALARIA

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

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



Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
Hospital Ramon y Cajal. Madrid
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
mgorgas@vhebron.net

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
mmorenomas@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@ismpp.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
mmangues@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 OCTUBRE 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 promovidas y avaladas por la SEFH o al menos por dos sociedades científicas, o bien promocionadas 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.

Protocolos. Con objeto de hacer más accesible la metodología de la investigación, reducir el sesgo de publicación y mejorar su calidad, facilitando la publicación de los resultados *in extenso*, *Farmacia Hospitalaria* acepta y estimula la publicación de los protocolos de investigación de los estudios que tengan un diseño suficientemente ambicioso o complejo como para que tenga sentido publicar previamente su protocolo (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, *scoping reviews*, estudios observacionales, etc.). Los resultados (totales o parciales) del estudio no podrán haber sido ya publicados, ni aceptados para su publicación en una revista.

Para la realización de los protocolos se recomienda utilizar la guía SPIRIT. <http://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/2013/01/SPIRIT-Checklist-download-8Jan13.pdf>

Es recomendable, de acuerdo con la revisión 2013 de la Declaración de Helsinki, que los protocolos de investigación presentados hayan sido incluidos en los registros oficiales, como por ejemplo PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero/), Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>), Registro Europeo de Ensayos Clínicos (www.clinicaltrialsregister.eu), Registro de Ensayos Clínicos de la FDA (<https://clinicaltrials.gov/>), lo que se mencionará explícitamente si es el caso.

A los protocolos les serán de aplicación las consideraciones generales de responsabilidad ética aplicables a otro tipo de artículos, por lo que deberán contar con el visto bueno reciente (3-6 meses) de los comités éticos correspondientes.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen (palabras máxima)	Texto (palabras máxima)	Tablas y figuras (máxima)	Referencias (máximo)	Autoría (personas máxima)
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	-	-	-	-
Protocolo	Estructurado 350 palabras	2.500 palabras	1	20	6 (excepto si se trata de autoría colectiva)

Normas de presentación

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

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

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

Para la redacción de manuscritos sobre ensayos clínicos, indicar que se han seguido todas las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 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 estas guías:

- Guía STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>

- CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas, disponible en: <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/>
- Guía 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/gsv/v33n2/0213-9111-gs-33-02-203.pdf>
- Guía SPIRIT (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*), para la publicación de protocolos, disponible en <https://www.spirit-statement.org/>

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

Procedimiento de envío

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ft/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 los documentos de consenso, artículos especiales y protocolos 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_pagina_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 importantes 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 llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.

- Las palabras clave deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings (MeSH)* propuestos por la U.S. *National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

Aportación a la literatura científica: En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

Añadir un segundo párrafo (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 período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, intervenciones realizadas, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.

- Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes 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 indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de *p*). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

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

- Los hallazgos más relevantes.
- La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
- El significado y la aplicación práctica de los resultados.
- La opinión sobre el tema de 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 deben ser 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 *U.S. 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 citará 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, Iniesta C, Urbieta E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38(5):398-404. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmatí E, Vázquez A, et al.; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje- Agudo P, Borrego- Izquierdo Y, Robustillo-Cortés MA, Jiménez-Galán R, Calvo-Cidancha 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, Iniesta C, Urbieta E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [consultado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: 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* [revista en Internet]. 2014 [consultado 5/11/2014];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 [consultado 6/11/2014]. 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)

U.S. National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [base de datos en Internet]. Bethesda, MD: U.S. 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, incluso los estudios observacionales de mínima intervención tanto prospectivos como retrospectivos, 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/policies/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 comité ético de investigación clínica. 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.



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 44. Número 6.
Noviembre-Diciembre 2020

Editorial

241 Medicina de precisión, algo está cambiando en la reumatología

Francisco J. Blanco-García

Originales

243 Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica

Luis Ramudo-Cela, Jesús María López-Martí, Daniel Colmeiro-Echeberría, David de-Uña-Iglesias, José Luis Santomé-Collazo, Lorenzo Monserrat-Iglesias

254 Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente

Marta Ruiz de Hoyos, Elena Villamañán-Bueno, Emma Fernández de Uzquiano, Pilar Gómez-Salcedo, María del Río-Durango, Jesús Frías-Iniesta

272 Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital

Gonzalo González-Morcillo, Beatriz Calderón-Hernanz, Juan Manuel Rodríguez-Camacho

279 Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España

José Ramón González-Porras, Francisco Javier Parrondo García, Eduardo Anguita

288 Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España

Montserrat Pérez-Encinas, Ana Lozano-Blázquez, Javier García-Pellicer, Inmaculada Torre-Lloveras, José Luis Poveda-Andrés, Miguel Ángel Calleja-Hernández, en representación de la Junta de Gobierno de la SEFH 2011-2019

Caso clínico

297 Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso

Reyes Serrano-Giménez, Enrique Contreras-Macías, Ana García-Bernal, María José Fobelo-Lozano

300 Índice Anual



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 44. Number 6.

November-December 2020

Editorial

- 241 Precision medicine: something is changing in rheumatology
Francisco J. Blanco-García

Originals

- 243 Development and validation of a next-generation sequencing panel for clinical pharmacogenetics
Luis Ramudo-Cela, Jesús María López-Martí, Daniel Colmeiro-Echeberría, David de-Uña-Iglesias, José Luis Santomé-Collazo, Lorenzo Monserrat-Iglesias
- 254 Informed consent process in clinical trials: development of a patient-reported questionnaire
Marta Ruiz de Hoyos, Elena Villamañán-Bueno, Emma Fernández de Uzquiano, Pilar Gómez-Salcedo, María del Río-Durango, Jesús Frías-Iniesta
- 272 Cost-effectiveness of drug therapy prescribed in special situations at hospital
Gonzalo González-Morcillo, Beatriz Calderón-Hernanz, Juan Manuel Rodríguez-Camacho
- 279 Cost-per-responder analysis for eltrombopag and rituximab in the treatment of primary immune thrombocytopenia in Spain
José Ramón González-Porras, Francisco Javier Parrondo García, Eduardo Anguita
- 288 SEFH National Survey-2019: general characteristics, staffing, material resources and information systems in Spain's hospital pharmacy departments
Montserrat Pérez-Encinas, Ana Lozano-Blázquez, Javier García-Pellicer, Inmaculada Torre-Lloveras, José Luis Poveda-Andrés, Miguel Ángel Calleja-Hernández, en representación de la Junta de Gobierno de la SEFH 2011-2019

Clinical case

- 297 Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case
Reyes Serrano-Giménez, Enrique Contreras-Macías, Ana García-Bernal, María José Fobelo-Lozano

300 Annual Index



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Medicina de precisión, algo está cambiando en la reumatología

Precision medicine: something is changing in rheumatology

Francisco J. Blanco-García

Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. España. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña. España.

Autor para correspondencia

Francisco J. Blanco García
Servicio de Reumatología
Complejo Hospitalario Universitario
A Coruña
Xubias, 84
15006 A Coruña, España.Correo electrónico:
fblagar@sergas.esRecibido el 25 de octubre de 2020;
aceptado el 29 de octubre de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11584

Cómo citar este trabajo

Blanco-García FJ. Medicina de precisión, algo está cambiando en la reumatología. *Farm Hosp.* 2020;44(6):241-2.

La medicina "clásica" o de los fenotipos ha conseguido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades utilizando la información clínica (signos y síntomas) además de la información de las pruebas complementarias clásicas (hemograma, bioquímica e inmunología de sangre e imagen). El avance en la biología molecular y el desarrollo tecnológico para el estudio de la misma han constatado la gran complejidad de la biología humana poniendo de manifiesto que cada persona, e incluso algunas veces la enfermedad, es única. Asimismo, nos ha permitido darnos cuenta de que las enfermedades se desarrollan mucho antes de que se manifiesten con los síntomas y los signos que las caracterizan. Hoy también sabemos que el riesgo de padecer una enfermedad y la probabilidad de respuesta a los tratamientos médicos están condicionados en los genes y el ambiente al que estamos expuestos. Todo esto está ocasionando la transformación de la medicina del fenotipo en la medicina del endotipo o molecular, de la medicina del diagnóstico a la medicina de predicción y pronóstico o también llamada personalizada¹. De esta forma, la medicina personalizada de precisión consiste en la práctica clínica que integra el conocimiento molecular con el conjunto de datos clínicos del paciente y su entorno y que permite, por tanto, realizar un diagnóstico más temprano y un tratamiento adaptado a las características individuales de cada paciente. En resumen, lo que se busca con la aplicación de esta medicina es favorecer la prevención y el tratamiento más acertado y seguro para el paciente^{1,2}.

El artículo de Ramudo *et al.* describe el desarrollo y la validación analítica de una plataforma de secuenciación masiva en paralelo o NGS (del inglés: *next generation sequencing*) para la farmacogenética clínica³. Desarrollan un panel que cubre un total de 12.794 pares de bases comprendidas en 389 genes, superando el número de genes de los paneles que se usan en la actualidad. Esto ha sido posible gracias a la aplicación de la NGS, la cual permite analizar miles de variantes en un único estudio. El panel incluye regiones genómicas de gran interés farmacogenético como CYP2D6 y HLA-B. La región CYP2D6 es responsable del metabolismo de aproximadamente un 25% de los fármacos comercializados y su genotipo es esencial para individualizar tratamientos como antidepresivos. La región HLA está asociada a la prevalencia de enfermedades autoinmunes y con las reacciones de hipersensibilidad a fármacos utilizados en estas enfermedades⁴.

En los últimos años el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y, en concreto, las enfermedades reumatológicas ha sufrido importantes avances principalmente con la aparición de las terapias biológicas (bFAME)⁵. Sin embargo, los reumatólogos todavía no disponemos de una herramienta válida para predecir la posibilidad de remisión o fracaso terapéutico tras la instauración del tratamiento con bFAME. El proceso de selección y ajuste terapéutico se basa en ensayo-error y los criterios actuales de evaluación de la respuesta terapéutica son clínicos. La búsqueda de biomarcadores para personalizar y optimizar la terapia en pacientes con enfermedades reumáticas está dando sus primeros resultados^{6,7}. Un reciente metaanálisis⁸ que incluye más de 47 estudios propone que las regiones donde se encuentran los genes CHUK, PTPRC, TRAF1/C5, NFKB1B, FCGR2A e IRAK3, así como IgG Gm1, CD84, SLC9A7, CLEC2D, KCNIP1, ENOX1, GALNTL4, CD69, IL10 y PDE3A-SLCO1C1, se asocian con respuesta terapéutica en la artritis reumatoide. Además, aquellos pacientes con un mayor número de alelos de riesgo tienen un riesgo mayor de falta de respuesta al tratamiento. El desarrollo de herramientas, como la que proponen Ramudo *et al.*³, incluyendo el estudio de estos genes y ampliándolo a otros potenciales candidatos, probablemente permitiría mejorar el tratamiento de nuestros pacientes, haciendo de la medicina personalizada una realidad en el día a día.

Los biomarcadores que se han encontrado asociados a respuesta terapéutica no son exclusivamente genéticos, también se han identificado biomarcadores proteómicos⁹. La presencia de anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPA) se asocia con mejor respuesta al rituximab en los pacientes con artritis reumatoide¹⁰. Recientemente hemos publicado un biomarcador proteico que predice la respuesta a tratamiento con infliximab en los pacientes con AR¹¹ y otro que predice respuesta a la combinación



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.

de condroitín sulfato y glucosamina en pacientes con artrosis de rodilla¹². El biomarcador predictor de respuesta a infliximab es el anticuerpo anti-CENPF (antiproteína centromérica F) y tiene una precisión cuantificada por área bajo la curva (AUC) de 0,756. El biomarcador predictor de respuesta en la artrosis es la proteína orosomucoide 2 (ORM2) con una AUC de 0,806. Estos resultados tienen una gran relevancia clínica porque la eficacia de los SYSDOAS en la artrosis es controvertida. Estos resultados apoyan la existencia de un grupo de pacientes que son respondedores, y lo importante es seleccionar la población que se beneficiaría de este tratamiento, porque mejorarán clínicamente y porque se evitará el uso de otros fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos, que tienen importantes efectos secundarios en estos pacientes.

En resumen, la medicina y también la reumatología en los últimos años, gracias a los avances en la biología molecular, ha experimentado importantes avances en el tratamiento de las enfermedades. El conocimiento generado por las ómicas como la genómica, proteómica, transcriptómica, epigenómica, y con la ayuda de la bioinformática, nos permitirá combinar gran cantidad de datos de los pacientes (*big data*) y crear herramientas que nos ayudarán a usar la medicina personalizada de precisión y predicción. Es nuestra responsabilidad garantizar que cada paciente reciba el tratamiento que necesita en el momento adecuado, ofreciendo la oportunidad de evitar gastos innecesarios y contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario. Para ello es necesario aplicar e implantar la medicina personalizada en la rutina clínica.

Bibliografía

- Pitzalis C, Choy EHS, Buch MH. Transforming clinical trials in rheumatology: towards patient-centric precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):590-9. DOI: 10.1038/s41584-020-0491-4
- Blanco FJ, Ruiz-Romero C. Osteoarthritis: Metabolomic characterization of metabolic phenotypes in OA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:130-2.
- Ramudo-Cela L, López-Martí JM, Colmeiro-Echeberría D, de-Uña-Iglesias D, Santomé-Collazo JL, Monserrat-Iglesias L. Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica. *Farm Hosp*. 2020;44(6):243-53. DOI: 10.7399/fh.11353
- Barbarino JM, Kroetz DL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for human leukocyte antigen B. [Internet]. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(4):205-21 [consultado 15/10/2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25647431>
- Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chazidionysion K, Dougados M, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Emery P, Dornier T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2063-70.
- Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C, Genant HK, Chamberlain Ch, *et al*. Rheumatoid arthritis: a case for personalized health care? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1273-80.
- Tarnowski M, Paradowska-Gorycka A, Dabrowska-Zamojcin E, Czerewaty M, Sluczanska-Glabowska S, Pawlik A. The effect of gene polymorphisms on patient responses to rheumatoid arthritis therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:41-55.
- Ruiz-Romero C, Rego-Pérez I, Blanco FJ. What did we learn from 'omics' studies in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):114-20.
- Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, Lauper K, Mariette X, Morel J, *et al*. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa393>
- Lourido L, Ruiz-Romero C, Picchi F, Diz-Rosales N, Vilaboa-Galán S, Fernández-López C, *et al*. Association of serum anti-centromere protein F antibodies with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):1101-8.
- Blanco FJ, Camacho-Encina M, González-Rodríguez L, Rego-Pérez I, Mateos J, Fernández-Puente P, *et al*. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride in knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019. DOI: 10.1177/2040622319870013



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Precision medicine: something is changing in rheumatology**Medicina de precisión, algo está cambiando en la reumatología**

Francisco J. Blanco-García

Rheumatologist Department, University Hospital Complex, A Coruña. Spain. Biomedical Research Institute, A Coruña. Spain.

Author of correspondenceFrancisco J. Blanco García
Servicio de Reumatología
Complejo Hospitalario Universitario
A Coruña
Xubias, 84
15006 A Coruña, Spain.Email:
fblagar@sergas.esReceived 25 October 2020;
Accepted 29 October 2020.
DOI: 10.7399/fh.11584**How to cite this paper**

Blanco-García FJ. Precision medicine: something is changing in rheumatology. Farm Hosp. 2020;44(6):241-2.

“Classical” or phenotype-based medicine has brought about significant advancements in the diagnosis and treatment of diseases by making use of clinical information (signs and symptoms) as well as the classical complementary tests (hemograms, biochemical analyses, immunologic blood testing and imaging studies). The development of molecular biology, together with the technological innovations required to make it possible, have brought to light the huge complexities inherent in human biology, demonstrating that each individual –and sometimes each disease– is unique. We have also learnt that diseases begin long before any of the signs and symptoms that characterize them become apparent. Nowadays we know that the risk of getting a disease and the likelihood that we may respond to medical treatment are intimately related to our genetic makeup and to the environment around us. All of these developments are transforming traditional phenotype-based medicine and making way for what has been called molecular or endotype-based medicine. We at a point where diagnosis-based medicine is becoming part of our past, and what has been variously designated as predictive, prognostic, or personalized medicine is coming to the fore¹.

Precision personalized medicine is an emerging clinical model that integrates molecular knowledge with information about patients’ clinical conditions and exposure to different environmental factors to obtain an earlier diagnosis and tailor the treatment to each individual’s characteristics. In short, the goal is to promote prevention and ensure that patients get the safest and most appropriate treatment^{1,2}.

Ramudo *et al.* describe the development and analytical validation of a next-generation massively parallel sequencing platform (NGS) applied to clinical pharmacogenetics³. These authors developed a panel covering a total of 12,794 DNA base pairs representing 389 genes, which is more than the number of genes included in the panels in current use. This was possible thanks to the use of next-generation sequencing, which allows an analysis of thousands of variants in one single study. The panel includes genomic regions of great pharmacogenetic interest such as CYP2D6 and HLA-B. The CYP2D6 region is responsible for the metabolism of around 25% of the drugs currently on the market, its genotype being essential for metabolizing antidepressants, among other medications. The HLA region is associated with the prevalence of autoimmune diseases and with hypersensitivity to the drugs used to treat such conditions⁴.

In the last few years, the treatment of autoimmune diseases and, specifically, rheumatologic ones, has experienced a significant evolution, particularly following the emergence of biologic disease-modifying drugs (bDMs)⁵. However, rheumatologists still lack a tool they can reliably use to predict the likelihood of remission or therapeutic failure following initiation of treatment with bDMs. The drug selection and dose titration processes are based on trial and error, and current clinical response evaluation criteria are of a clinical nature. The search for biomarkers that may help personalize and optimize treatment in patients with rheumatic conditions is yielding its first (promising) results^{6,7}. A recent meta-analysis⁸ including over 47 different studies suggests that genes such as CHUK, PTPRC, TRAF1/C5, NFKB1B, FCGR2A and IRAK3, as well as IgG Gm1, CD84, SLC9A7, CLEC2D, KCNIP1, ENOX1, GALNT14, CD69, IL10 and PDE3A-SLCO1C1 are located in regions associated with a positive therapeutic response in patients with rheumatoid arthritis (RA). Moreover, patients with a larger number of risk alleles tend to exhibit a higher risk of failing to respond to treatment. The development of tools such as the one proposed by Ramudo *et al.*³, including an analysis of the stated genes and other potential candidates, could improve the treatment delivered to our patients and make personalized medicine a reality in daily practice.

The group of biomarkers associated to a therapeutic response are not exclusively of a genetic nature; some proteomic biomarkers have also shown themselves to be capable of predicting response to treatment⁹. The presence of anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) is associated with a better response to rituximab and abatacept in subjects with RA¹⁰. Two



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.

novel protein biomarkers have recently been reported, which are able to predict therapeutic response. The first one, capable of predicting response to infliximab in patients with RA, is the anti-CENPF antibody (centromere protein F), which has a prediction accuracy of 0.756 as measured by AUC (area under the curve)¹¹. The other one, capable of predicting response to the combination of chondroitin sulphate and glucosamine in patients with knee osteoarthritis (OA), is the orosmuroid 2 (ORM2) protein with an AUC of 0.806¹². These findings have great clinical relevance, especially given the controversial efficacy of symptomatic slow action drugs for osteoarthritis (SYSADOAS) in patients with OA. Taking into account that there is a group of patients that exhibit a positive therapeutic response, it is of the essence to select those individuals most likely to benefit from this treatment as this will ensure that they will show a clinical improvement, and make it unnecessary

to administer drugs such as NSAIDs, which are associated with severe side effects.

In a nutshell, medicine in general and rheumatology in particular have in the last few years experienced a phenomenal development as a result of the advances made in the field of molecular biology. The body of knowledge generated by the different -omics (genomics, proteomics, transcriptomics, epigenomics), with the help of bioinformatics, will permit the combination of large amounts of patient data (big data) and the development of the tools required to deliver precision personalized medicine. It is our responsibility to ensure that every patient receives the treatment they need at the right time, avoiding unnecessary expense and contributing to the sustainability of the healthcare system. For those reasons it is essential to apply and implement personalized medicine in daily clinical practice.

Bibliography

1. Pitzalis C, Choy EHS, Buch MH. Transforming clinical trials in rheumatology: towards patient-centric precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):590-9. DOI: 10.1038/s41584-020-0491-4
2. Blanco FJ, Ruiz-Romero C. Osteoarthritis: Metabolomic characterization of metabolic phenotypes in OA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:130-2.
3. Ramudo-Cela L, López-Martí JM, Colmeiro-Echeberría D, de-Uña-Iglesias D, Santomé-Collazo JL, Monserrat-Iglesias L. Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica. *Farm Hosp*. 2020;44(6):243-53. DOI: 10.7399/fh.11353
4. Barbarino JM, Kroetz DL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for human leukocyte antigen B. [Internet]. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(4):205-21 [accessed 15/10/2020]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25647431>
5. Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chazidionysion K, Dougados M, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210715
6. Emery P, Dorer T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2063-70.
7. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Christiansen C, Genant HK, Chamberlain Ch, *et al*. Rheumatoid arthritis: a case for personalized health care? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1273-80.
8. Tarnowski M, Paradowska-Gorycka A, Dabrowska-Zamojcin E, Czerewaty M, Sluczanowska-Glabowska S, Pawlik A. The effect of gene polymorphisms on patient responses to rheumatoid arthritis therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:41-55.
9. Ruiz-Romero C, Rego-Pérez I, Blanco FJ. What did we learn from 'omics' studies in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):114-20.
10. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, Lauper K, Mariette X, Morel J, *et al*. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa393>
11. Lourido L, Ruiz-Romero C, Picchi F, Diz-Rosales N, Vilaboa-Galán S, Fernández-López C, *et al*. Association of serum anti-centromere protein F antibodies with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):1101-8.
12. Blanco FJ, Camacho-Encina M, González-Rodríguez I, Rego-Pérez I, Mateos J, Fernández-Puente P, *et al*. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride in knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019. DOI: 10.1177/2040622319870013



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica

Development and validation of a next-generation sequencing panel for clinical pharmacogenetics

Luis Ramudo-Cela^{1,2}, Jesús María López-Martí¹, Daniel Colmeiro-Echeberría¹, David de-Uña-Iglesias^{1,2}, José Luis Santomé-Collazo¹, Lorenzo Monserrat-Iglesias^{1,2,3}

¹Health in Code S. L., Departamento científico, A Coruña, España. ²Instituto de Investigación Biomédica, A Coruña, España. ³Universidade da Coruña, GRINCAR (Cardiovascular Research Group), A Coruña, España.

Autor para correspondencia

Luis Ramudo Cela
Edificio o Forfín
Hospital marítimo de Oza,
As Xuvias s/n
15006 A Coruña, España.

Correo electrónico:
luis.ramudo@healthincode.com

Recibido el 12 de abril de 2020;
aceptado el 13 de junio de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11353

Cómo citar este trabajo

Ramudo-Cela L, López-Martí JM, Colmeiro-Echeberría D, de-Uña-Iglesias D, Santomé-Collazo JL, Monserrat-Iglesias L. Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica. *Farm Hosp.* 2020;44(6):243-53.

Resumen

La rápida implantación clínica de las técnicas de secuenciación masiva en paralelo se debe a su capacidad para secuenciar un gran número de regiones genéticas con un coste menor a las técnicas convencionales. Sin embargo, su uso en el ámbito de la farmacogenética es, todavía, muy escaso.

Objetivo: Diseño, desarrollo, implementación y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo de farmacogenética orientado a la práctica clínica.

Método: Se desarrolló un panel de sondas de captura híbrida (SureSelect®) para el análisis de las regiones genéticas de interés clínico recopiladas mediante búsqueda bibliográfica. Se empleó la plataforma de secuenciación Illumina HiSeq 1500®. Se desarrolló un algoritmo de análisis bioinformático para la anotación de variantes puntuales, inferencia de haplotipos y determinación de variantes estructurales en los genes de interés. Los resultados obtenidos se validaron con materiales de referencia Coriell® de los repositorios de farmacogenética.

Resultados: El panel desarrollado permite el estudio de un total de 12.794 regiones comprendidas en 389 genes. Los resultados de validación mostraron una sensibilidad superior al 99% para variantes puntuales e inserciones y deleciones pequeñas. La imputación de haplotipos fue coherente con los resultados consenso de los materiales de referencia caracte-

Abstract

The rapid clinical implementation of next generation sequencing techniques is due to its ability to sequence a large number of genetic regions at lower costs than conventional techniques. However, its use in the field of pharmacogenetics is still very limited.

Objective: Design, development, implementation and validation of a clinical pharmacogenetics next-generation sequencing panel.

Method: We developed a panel of hybrid capture probes (SureSelect®) for the analysis of the genetic regions of clinical interest collected by literature search and using Illumina HiSeq 1500® sequencing platform. We developed a bioinformatic algorithm for variant annotation, haplotype inference and determination of structural variants in the genes of interest. The results obtained were validated with Coriell® reference material from the pharmacogenetic repositories.

Results: The developed panel allows the study of a total of 12,794 regions comprised in 389 genes. Validation results showed a sensitivity greater than 99% for single nucleotide variants and small INDELS. Haplotype imputation was consistent with the consensus results in the characterized reference materials. Furthermore, the developed tool was able to correctly identify different types of CYP2D6 copy number variations as well as a wide variety of HLA-B alleles.

PALABRAS CLAVE

Secuenciación de alto rendimiento; Farmacogenética; Medicina de precisión; Biología computacional; CYP2D6; HLA-B; Variaciones del número de copias de ADN.

KEYWORDS

High-throughput nucleotide sequencing; Pharmacogenetics; Precision medicine; Computational biology; CYP2D6; HLA-B; DNA copy number variations.



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.

rizados. Además, la herramienta desarrollada pudo identificar correctamente diferentes tipos de variaciones de número de copias de CYP2D6, así como una variedad de alelos de HLA-B.

Conclusiones: Esta tecnología representa una alternativa adecuada para su empleo asistencial con ventajas frente a las técnicas convencionales en su rendimiento de producción y sus capacidades de estudio de genes complejos (CYP2D6, HLA-B).

Introducción

La farmacogenética es la disciplina que estudia la influencia del genotipo en la respuesta a los medicamentos. La farmacogenética clínica propone estrategias individualizadas para el manejo de los medicamentos en base al genotipo de cada paciente. El fin último de la farmacogenética es la mejora de los resultados en salud de los tratamientos farmacológicos, eficacia y efectos adversos, así como la mejora en relación coste-beneficio; por tanto, se trata de una estrategia para el uso racional del medicamento¹.

La incorporación de los datos genéticos en los procesos asistenciales debe sustentarse en una buena tecnología de secuenciación de alta calidad, así como en procesos de análisis e interpretación de resultados estandarizados. El desarrollo en los últimos años de las técnicas de secuenciación masiva en paralelo o NGS (del inglés: *next-generation sequencing*) ha supuesto un salto tecnológico disruptivo. Se ha pasado de la capacidad de analizar decenas de variantes a la posibilidad de estudiar decenas de miles de variantes en un único estudio. Su incorporación a los procesos de diagnóstico médico es cada vez más frecuente; sin embargo, en el ámbito de la farmacogenética se continúa empleando tecnologías convencionales como reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, métodos de extensión de *primer* tales como TaqMan® (ThermoFisher®) o MassARRAY® (Sequenom®)^{2,3}.

El empleo de estas tecnologías convencionales no permite un estudio en profundidad de todas las regiones genéticas de interés y obliga a estudiar solamente un subconjunto de ellas. Diversas revisiones y estudios comparativos enfocados a las técnicas de farmacogenética han puesto de manifiesto que existen discrepancias en el análisis e interpretación de los resultados entre los diferentes laboratorios y tecnologías. Estas discrepancias se han atribuido a que los diversos laboratorios analizan regiones genéticas diferentes sin incluir todo el espectro de variantes de interés^{4,6}. Todo ello, des-

Conclusions: This technology represents an appropriate alternative for its clinical use with advantages over conventional techniques in its throughput and complex gene study capabilities (CYP2D6, HLA-B).

graciadamente, reduce el valor clínico de los estudios, motiva la desconfianza en los resultados, dificultando y retrasando la incorporación de una farmacogenética de más valor en la práctica clínica asistencial.

En este artículo se expone el diseño, desarrollo, implementación y validación de un panel de secuenciación NGS de farmacogenética orientado a la práctica clínica.

Métodos

Definición de las regiones genéticas de interés clínico

La selección de las regiones de interés se realizó mediante búsqueda bibliográfica. Una región se consideró clínicamente relevante si su análisis aporta información que pueda modificar la estrategia terapéutica asistencial para un fármaco (por ejemplo, selección del tratamiento, dosificación, seguimiento del paciente). Las fuentes bibliográficas principales empleadas comprenden guías de práctica clínica de sociedades científicas farmacogenéticas, fichas técnicas de agencias reguladoras del medicamento y bases de datos relacionadas con la genética que se detallan en la tabla 1. Las principales plataformas de farmacogenética convencional analizadas fueron Affymetrix DMET® y Agena Bioscience iPLEX®. Ciertas regiones genéticas como CYP2D6 o HLA-B requirieron de un diseño específico. Para CYP2D6 se diseñaron sondas para la captura de todas las regiones codificantes y para las regiones de alta homología (CYP2D7 y CYP2D8) con el objeto de estudiar variaciones en el número de copias o CNV (del inglés: *copy number variation*) y variantes estructurales. Para HLA-B se realizó un diseño de sondas frente a las secuencias de referencia de la base de datos IMGT/HLA⁷ similar a la aproximación de Wittig et al.⁸.

Tabla 1. Fuentes de información

Clasificación	Fuente	Url	
Sociedad científica elaboradora de guías de práctica clínica	CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium	https://cpicpgx.org/
	DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group	https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1
	CPNDS	Canadian Pharmacogenetics Group for Drug Safety	http://cpnds.ubc.ca/
Agencias reguladoras del medicamento	FDA	U. S. Food and Drug Administration	https://www.fda.gov/
	EMA	European Medicines Agency	https://www.ema.europa.eu/en
	AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	https://www.aemps.gob.es/
Bases de datos relacionadas con farmacogenética, genética médica y genética de poblaciones	PharmGKB	Pharmacogenomics Knowledge Base	https://www.pharmgkb.org/
	PharmVar	Pharmacogene Variation Consortium	https://www.pharmvar.org/
	PharmaADME		http://www.pharmaadme.org/joomla/
	ClinVar		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/
	dbSNP	Single Nucleotide Polymorphism Database	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/
	gnomAD	Genome Aggregation Database	https://gnomad.broadinstitute.org/
	EVS	Exome Variant Server	http://evs.gs.washington.edu/EVS/
Predictores bioinformáticos de los efectos de una mutación sobre una proteína	SIFT	Sorting Intolerant From Tolerant	https://sift.bii.a-star.edu.sg/
	PMut	Pathogenic Mutation Prediction	http://mmb.pcb.ub.es/PMut/
	CADD	Combined Annotation Dependent Depletion	https://cadd.gs.washington.edu/

Diseño de las sondas de captura y proceso de secuenciación

Se diseñaron sondas de captura híbrida para dichas regiones genéticas con *software* SureSelect® Design Tool (Agilent). Las muestras se han sometido a un proceso de extracción de ADN genómico automatizada (Qiasymphony SP®, Qiagen®). La preparación del ADN genómico se ha realizado mediante el protocolo SureSelect XT® (Agilent Technologies®), en combinación con un panel de sondas SureSelect Custom Target Enrichment®, que captura selectivamente las regiones genómicas de interés. La secuencia se realizó con equipos Illumina HiSeq 1500®. Todos los procedimientos se han llevado a cabo siguiendo las especificaciones de los fabricantes^{9,11}.

Análisis e interpretación de datos

Se empleó un algoritmo de análisis bioinformático de desarrollo propio que permite la anotación de variantes de tipo *SNP* (del inglés: *single nucleotide polymorphism*), *INDEL* (inserciones-delecciones) y variantes estructurales o *CNV*, estas últimas mediante el análisis comparativo de la profundidad de lecturas^{12,14}. Las variantes identificadas se combinan con el sistema de gestión del conocimiento de desarrollo propio que asocia a cada variante valores específicos de calidad e información, datos estructurales y de *SNP* como dbSNP, 1000 genomas¹⁵ EVS, así como datos de frecuencia de los alelos en distintas poblaciones, o valores de predictores bioinformáticos como SIFT, PMut, CADD (Tabla 1)^{12,14}. A partir de las fuentes de información (Tabla 1), especialmente PharmVar y PharmGKB, se desarrollaron tablas en el sistema de gestión del conocimiento para realizar una inferencia automatizada de haplotipos basadas en datos de variantes tipo *SNP* y pequeñas *INDEL*. La inferencia de haplotipos de CYP2D6 se realiza con un módulo que filtra los alineamientos procedentes de CYP2D7 y CYP2D8; este filtrado tiene el objeto de evitar artefactos en las gráficas de cobertura procedentes de las lecturas en regiones homólogas¹⁶. Además, este módulo normaliza los datos de profundidad de lecturas con una muestra control con un número de copias CYP2D6 conocido y secuenciada en la misma placa de análisis. Esta normalización tiene el objeto de evitar artefactos debido a la presencia de *CNV* en otras muestras secuenciadas en la misma placa¹⁷. La inferencia de alelos HLA-B se realiza con un módulo específico basado en el desarrollo de Wittig *et al.*⁸.

Validación analítica de los resultados con materiales de referencia

La determinación de *SNP* y pequeñas *INDEL* (< 20 pb) se validó con la muestra Coriell® NA12878. La muestra se procesó por triplicado y los resultados obtenidos se compararon con los datos de referencia disponibles para este material resultantes de la integración de varios conjuntos de datos procedentes de la secuenciación del genoma completo en diferentes plataformas de secuenciación masiva¹⁸. Mediante este análisis se obtuvieron los valores medianos de sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) analíticas, así como los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN). Se realizó este análisis con tres filtros diferentes de calidad usando dos parámetros de calidad NGS "Qual" (del inglés: *quality score*) y "DP" (del inglés: *sequencing depth* o profundidad de lecturas): alta [Qual > 49 & DP > 29], intermedia [Qual > 49 & DP > 14], baja [Qual > 0 & DP > 0]¹⁹.

La determinación de haplotipos farmacogenéticos basados en *SNP* y pequeñas *INDEL* se validó con la muestra Coriell® NA12878. Los resultados obtenidos se compararon con los datos de referencia para este material resultantes de la integración de varios conjuntos de datos generados con distintas plataformas de farmacogenética (proyecto GeTRM)^{20,21}. Estos datos incluyen los siguientes genes: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, GSTM1, GSTP1, GSTT1, NAT1, NAT2, SLC15A2, SLC22A2, SLC10B1, SLC22B1, TPMT, UGT1A1, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17, VKORC1. HLA-B y CYP2D6, por su complejidad, se incluyeron un mayor número de probandos, las muestras Coriell® NA12878, NAO2016, NA17254 y NA17281, que incluyen distintos tipos de variantes estructurales de CYP2D6 y alelos HLA-B de interés clínico (HLA-B*58:01)^{8,20,21}. Mediante este análisis se obtuvo la concordancia entre los haplotipos determinados y los haplotipos de referencia.

Resultados

Regiones genéticas de interés incluidas en el panel

El panel desarrollado incluye un total de 12.794 pares de bases comprendidas en 389 genes. En la tabla suplementaria 1 se incluyen el tamaño de la región en pares de bases que se estudia para cada gen y la cobertura promedio de la región. Estas regiones se clasificaron en tres grupos: *genes principales*, *secundarios* y *candidatos*, siguiendo los criterios internos que se detallan a continuación:

- *Genes principales* (17): CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, F5, G6PD, HLA-B, IFNL3, RARG, SLC28A3, SLC10B1, TPMT, UGT1A1, UGT1A6, VKORC1. Son genes descritos en las guías de práctica clínica elaboradas por los principales consorcios clínicos de farmacogenética (Tabla 1). Por lo tanto, cuentan con los niveles de evidencia más altos y para todos ellos se han publicado estrategias de dosificación personalizada en base al genotipo.
- *Genes secundarios* (50): ABCB1, ABCG2, ABCG2, ACE, ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADRB1, ADRB2, AHR, ALDH1A1, ALOX5, ASS1, COMT, CPS1, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A4, DRD2, GSTM1, GSTP1, GSTT1, HMGCR, KCNJ11, MTHFR, NAT1, NAT2, NQO1, NR1H2, P2RY1, P2RY12, POLG, PTGIS, SCN1A, SLC15A2, SLC19A1, SLC22A1, SLC22A6, SLC6A4, SLC10B3, SULT1A1, TYMS, UGT2B15, UGT2B17, UGT2B7, VDR. Los genes secundarios, a pesar de no estar incluidos en guías de práctica clínica, consideramos que pueden tener interés clínico según las fuentes de datos consultadas (Tabla 1). En este grupo destacan los listados de biomarcadores farmacogenéticos de la Food and Drug Administration, genes PharmGKB con niveles de evidencia de 2 o superior, categorías A y B de prioridad CPIC o genes core del listado pharmaADME. Aunque no se han publicado estrategias para la individualización del tratamiento en base al genotipo, consideramos que la presencia de variantes en estos genes puede ser de utilidad para la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes individuales tras un hallazgo clínico.
- *Genes candidatos*: corresponde a regiones genómicas incluidas en alguna de las principales plataformas farmacogenómicas empleadas habitualmente en la práctica clínica^{22,23}, o regiones descritas clasificadas en las fuentes de información empleadas (Tabla 1) con niveles de evidencia inferiores a los otros grupos, por ejemplo, PharmGKB nivel 3 o 4, CPIC C/D. Su estudio se contempla en un contexto de investigación. El listado completo de genes y regiones se encuentra en el suplemento del artículo.

Validación de la determinación de *SNP* y pequeñas *INDEL*

Los resultados de la determinación de variantes genéticas de tipo sustituciones puntuales (*SNP*) y pequeñas inserciones/delecciones (*INDEL*) ≤ 20 pb se muestran en la tabla 2. La sensibilidad y especificidad analíticas del

Tabla 2. Validación de la determinación de variantes genéticas de tipo sustituciones puntuales (*SNP*) y pequeñas inserciones/delecciones (*INDEL*) < 20 pb

Calidad de secuencia	Alta	Media	Baja
Verdaderos positivos (VP)	553	572	573
Falsos negativos (FN)	0	0	4
Falsos positivos (FP)	0	0	0
Verdaderos negativos (VN)	12.241	12.222	12.217
Valor predictivo positivo (VPP)	> 99,99%	> 99,99%	> 99,99%
Valor predictivo negativo (VPN)	> 99,99%	> 99,99%	99,97%
Sensibilidad (Se)	> 99,99%	> 99,99%	99,31%
Especificidad (Sp)	> 99,99%	> 99,99%	> 99,99%

la muestra NA12878 se procesó por triplicado y los resultados se compararon con los datos de referencia generados en diferentes plataformas de secuenciación masiva¹⁸; se muestra la mediana de los valores para las tres ejecuciones. Los filtros de calidad de secuencia se definieron como alta [Qual > 49 & DP > 29], intermedia [Qual > 49 & DP > 14] o baja [Qual > 0 & DP > 0].

ensayo fueron superiores al 99%. Por otro lado, los VPP y VPN fueron superiores también al 99% para todos los valores de calidad analizados.

Validación de la determinación de alelos farmacogenéticos (haplotipos)

Los resultados de la determinación de haplotipos farmacogenéticos con la muestra Coriell® NA12878 se muestra en la tabla 3. Se dispone de datos de referencia para 28 genes (cada uno con 2 haplotipos, 56 haplotipos)^{20,21}; los resultados fueron diferentes en cuatro genes: *CYP2D6*, *NAT2*, *SLCO1B1* y *UGT2B17*. Para los genes *CYP2D6*, *NAT2* y *SLCO1B1* las diferencias fueron debidas a que la plataforma NGS desarrollada posee un número mayor de regiones genéticas y por lo tanto supera las capacidades de detección de las plataformas empleadas en el proyecto GeT-RM^{20,21}. Para *CYP2D6*, la plataforma NGS desarrollada detectó la presencia de un reordenamiento de tipo híbrido D6/D7 en tándem, descrito en publicaciones anteriores^{24,25}. Para *NAT2* la técnica fue capaz de detectar el alelo *12, este alelo sólo está incluido en la plataforma Agena Bioscience iPLEX

ADME PGx Pro®. Para *SLCO1B1* nuestra técnica identificó dos combinaciones posibles de haplotipos *1A/*15 y *1B/*5; este resultado es similar al que determina la plataforma Affimetrix DMET® y se debe a la inclusión de los subalelos *1A y *1B. Para el caso de *UGT2B17* nuestra técnica no detectó la presencia del haplotipo *2, que corresponde con una delección del gen. Este requisito no se incluyó en las especificaciones del diseño. Teniendo esto en cuenta, la concordancia general en la determinación de alelos es superior al 98%. Si el análisis se restringe a aquellos genes incluidos en las principales guías de práctica clínica (Tabla 1), la concordancia se eleva hasta el 100%.

Validación de los resultados de la identificación de variantes estructurales en CYP2D6

La técnica basada en el estudio comparativo de profundidad de lecturas desarrollada fue capaz de identificar adecuadamente las variantes estructurales presentes en las cuatro muestras control seleccionadas. Los resultados del análisis gráfico de coberturas para *CYP2D6* se muestran en la figura 1.

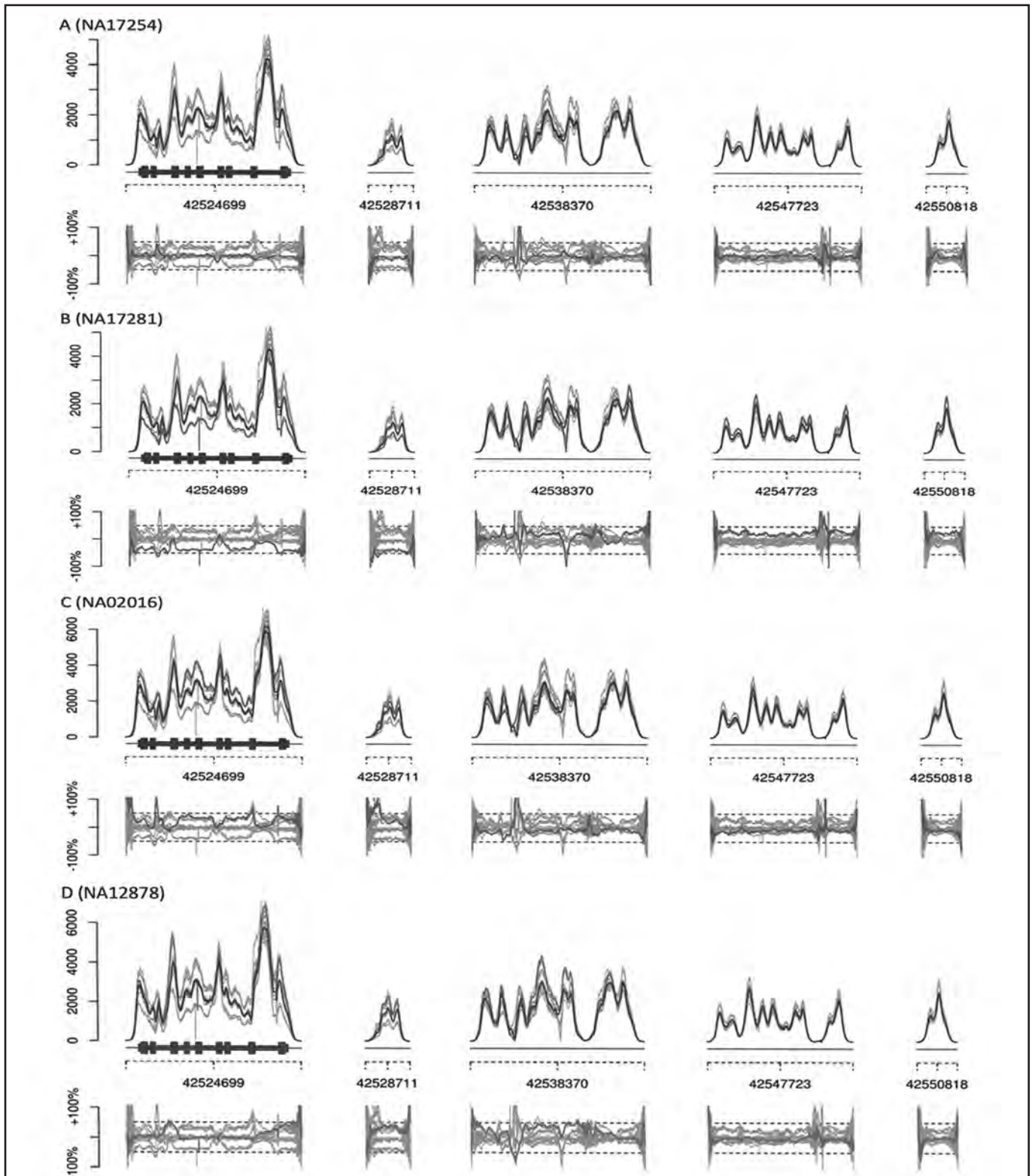
Tabla 3. Validación de la determinación de alelos farmacogenéticos (haplotipos)

Gen	Alelos de referencia	Alelos identificados por la técnica
CYP1A1	*1/*1	*1/*1
CYP1A2	*1F/*1F	*1F/*1F
CYP2A6	*1/*1	*1/*1
CYP2B6	*1/*1	*1/*1
CYP2C8	*1/*3	*1/*3
CYP2C9	*1/*2	*1/*2
CYP2C19	*1/*2	*1/*2
CYP2D6	*3/*4	*3/*4 + híbrido D6/D7
CYP2E1 [1]	*5/*7	*5/*7
CYP3A4	*1/*1	*1/*1
CYP3A5	*3/*3	*3/*3
CYP4F2	*1/*1	*1/*1
DPYD	*1/*4	*1/*4
GSTM1	*B/*B	*B/*B
GSTP1 [2]	*A/*C,*B/*D	*A/*C,*B/*D
GSTT1	*A/*B	*A/*B
NAT1	*4/*4	*4/*4
NAT2	*4/*5	*12/*5
SLC15A2	*1/*1	*1/*1
SLC22A2	*1/*1	*1/*1
SLCO1B1	*1/*15	*1A/*15 o *1B/*5
SLCO2B1	WT / WT	*1/*1
TPMT	*1/*1	*1/*1
UGT1A1	*1/*28	*1/*28
UGT2B7	*1/*2	*1/*2
UGT2B15 [1]	*4/*4	*4/*4
UGT2B17	*2/*2	*1/*1
VKORC1 c.-1639G>A (rs9923231)	GA	GA

[1] Los resultados GeT-RM para la muestra NA12878 y los genes *CYP2E1* y *UGT2B15* indican "no consensus". Esto se debe a las diferencias en las dos técnicas empleadas: Affimetrix DMET® y Agena Bioscience iPLEX®. El estudio iPLEX® no es capaz de detectar el alelo *CYP2E1**4 ni el *UGT2B15**5. Por lo tanto, en la tabla se incluyen los resultados de Affimetrix DMET®.

[2] Para *GSTP1* el resultado consenso es ambiguo, esto es, se establecen dos combinaciones de alelos posibles para una combinación de variantes determinada.

Figura 1. Gráficas de profundidad de lecturas y profundidad de lecturas normalizada.



Las líneas grises intermedias representan la profundidad de lecturas de muestra analizada, las líneas grises más oscuras representan la profundidad de lecturas de la muestra control frente a la que se normaliza la profundidad de lecturas, las líneas grises más claras representan el resto de las muestras analizadas en la misma placa. La profundidad de lecturas se representa en las regiones genómicas de CYP2D6 y sus pseudogenes CYP2D7 y CYP2D8. Las muestras analizadas son (A) NA17254 con genotipo CYP2D6*4/*41 coherente con dos copias de CYP2D6, (B) NA17281 con genotipo CYP2D6*5/*9 coherente con una delección en uno de los alelos, (C) NA02016 con genotipo CYP2D6*2x2/*17 coherente con una duplicación en uno de los alelos y (D) NA12878*3/*4+68 coherente con un híbrido D6/D7 en tándem.

Tabla 4. Resultados de la identificación de alelos HLA-B

Muestra Coriell NA	Alelos consenso	Alelos identificados por la técnica
NA17281	*39:06/*56:01	*39:06:02/*56:01:01
NA17254	*08:01/*35:01	*08:01:01/*35:01:01
NA02016	*53:01/*58:01	*53:01:01/*58:01:01
NA12878	*08:01/*56:01	*08:01:01/*56:01:01

La muestra NA17254 con el genotipo CYP2D6*4/*41 presenta dos alelos de CYP2D6, se trata de la muestra control frente a la que se normaliza la profundidad de lecturas de CYP2D6. NA17281 con el genotipo CYP2D6*5/*9 presenta una delección de uno de los alelos CYP2D6, la profundidad de lecturas normalizada tuvo decremento de aproximadamente un 50%. NA02016 con el genotipo CYP2D6*2x2/*17 tiene una duplicación de uno de los alelos, tuvo un incremento del 50% en la profundidad de lecturas. La muestra NA12878 con el genotipo*3/*4+68 tiene un híbrido D6/D7 en tándem, tuvo un incremento de 50% en la profundidad de lecturas en una parte de la región de CYP2D6 y una parte de la región de CYP2D7.

Validación de los resultados de la identificación de variantes en HLA

La técnica desarrollada para la imputación de los alelos en la región de HLA-B fue capaz de identificar adecuadamente los alelos presentes en las tres muestras control seleccionadas. La tabla 4 muestra los alelos consenso establecidos y los resultados obtenidos por nuestra técnica.

Discusión

En este artículo se describe el desarrollo y la validación analítica de una plataforma de secuenciación NGS para la farmacogenética clínica, así como los resultados obtenidos con las herramientas bioinformáticas empleadas en la interpretación de los datos.

El panel desarrollado cubre un total de 12.794 pares de bases comprendidas en 389 genes. Este tamaño es muy superior al de las plataformas convencionales más exhaustivas que se emplean habitualmente: Affymetrix DMET® (1.936 marcadores), Agena Bioscience® (Sequenom®), iPLEX ADME PGx Pro® (270 marcadores), Illumina VeraCode ADME® (184 marcadores) y Roche Amplichip® (36 alelos CYP2D6 y CYP2C19)^{22,23}.

Los resultados obtenidos en las muestras control fueron coherentes con los resultados de referencia del proyecto GeT-RM. Las diferencias obtenidas se deben a una capacidad superior de nuestra plataforma, salvo en el caso de *UGT2B7*. Para este gen se han descrito variantes estructurales de tipo delección que requería un diseño específico en nuestra plataforma. Dicho diseño se descartó en las especificaciones, ya que no ha sido incluido en ninguna de las principales guías de práctica clínica farmacogenéticas.

Ciertas regiones genómicas de gran interés farmacogenético como *CYP2D6* y *HLA-B* son complejas de estudiar. *CYP2D6* es responsable del metabolismo de aproximadamente un 25% de los fármacos comercializados²⁶ y su genotipo es esencial para individualizar tratamientos antidepresivos como paroxetina²⁷, antipsicóticos como aripiprazol²⁸, tamoxifeno²⁹, antieméticos como ondansetrón³⁰ o analgésico como codeína³¹, entre otros. La dificultad para su análisis genético radica en la existencia de dos regiones con muy alta homología, *CYP2D7* y *CYP2D8*, y a la existencia de variantes tipo *CNV* y reordenamientos con los pseudogenes (híbridos de tipo conversión y en tándem con alelos funcionales). Se han publicado otras herramientas para el análisis bioinformático de *CYP2D6* que obtienen buenos resultados en el análisis de variantes tipo *SNP* o pequeñas *INDEL*, pero con limitaciones en la determinación de variantes estructurales, especialmente híbridos^{16,17,24,32,33}. Para este fin, tal y como se expone en la sección de materiales y métodos, la técnica NGS desarrollada realiza un filtrado de lecturas procedentes de las regiones homólogas y normaliza la profundidad de lecturas frente a una muestra control conocida. La plataforma NGS desarrollada ha identificado de manera adecuada diferentes

tipos de variantes estructurales y *CNV* analizados en materiales de referencia y proporciona unas gráficas con la profundidad de lecturas que muestran el comportamiento de la cobertura a lo largo de toda la región genómica (Figura 1).

La región *HLA* (antígeno leucocitario humano) es la región más densamente polimórfica del genoma. Su importancia farmacogenética radica en su asociación con las reacciones de hipersensibilidad a fármacos inmunomediadas³⁴. Las técnicas de tipado convencionales permiten solamente el análisis de unos pocos haplotipos, mientras que los procedimientos generales para el estudio de dicha región mediante tecnologías NGS no obtienen buenos resultados debido a la variabilidad y la homología de secuencia entre los genes y los pseudogenes³⁵. El presente desarrollo NGS incorpora un diseño de sondas específico y un *software* de análisis previamente validado que permite un estudio global de HLA-B.

Las principales limitaciones de la plataforma NGS en comparación con las plataformas convencionales incluyen el tiempo de estudio, la cualificación del personal técnico necesario, los costes de desarrollo y puesta a punto, así como los costes de procesamiento informático y almacenamiento de la información en servidores³⁶. El tiempo necesario para obtener el resultado desde que se recibe una muestra es de aproximadamente 10 días (incluyendo preparación de la muestra, secuenciación y análisis bioinformático). Además del equipamiento analítico y servidores para procesado de datos, estos procesos requieren de personal técnico con formación específica y personal bioinformático para la puesta a punto de la técnica y el análisis de los datos de secuenciación.

Aunque la técnica y el proceso de datos bioinformático desarrollado identifican variantes raras y otras variantes no descritas previamente, estos resultados no se trasladan a la práctica clínica asistencial, ya que no se dispone de datos en la literatura para su interpretación. Se ha descrito que más del 80% de la variación en los genes de interés en farmacogenética se debe a la presencia de estas variantes raras y las plataformas convencionales no están orientadas a su análisis^{37,38}. Este tipo de variantes podrán incorporarse a la práctica clínica asistencial a medida que se disponga de protocolos y consensos para su interpretación, así como de publicaciones científicas con datos de correlación genotipo-fenotipo³⁹.

Por último, para demostrar el valor clínico de esta plataforma, es conveniente su evaluación y validación en estudios clínicos prospectivos.

Financiación

Luis Ramudo Cela es personal cofinanciado por la Xunta de Galicia según la Resolución da Axencia Galega de Innovación del 2 de junio de 2016 (Programa Principia).

Agradecimientos

Al personal de Health in Code S. L.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

El presente trabajo aborda el desarrollo, implementación y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para la farmacogenética clínica.

Tabla suplementaria 1. Listado de regiones genómicas, tamaño y cobertura promedio para cada gen

Gen	Cromosoma	Número de regiones	Tamaño total (pb)	Promedio de cobertura	Gen	Cromosoma	Número de regiones	Tamaño total (pb)	Promedio de cobertura
A1BG	19	1	1	392,88	ATIC	2	10	10	606,15
ABCB1	7	41	41	756,22	ATP7A	X	7	7	656,25
ABCB11	2	32	34	712,94	ATP7B	13	10	10	582,63
ABCB4	7	27	27	784,39	BCHE	3	11	11	644,37
ABCB7	X	6	6	530,52	BDKRB1	14	1	1	652,75
ABCC1	16	22	25	631,36	BDKRB2	14	2	2	394,44
ABCC2	10	45	45	924,36	C16orf54	16	1	1	512,13
ABCC3	17	6	6	613,77	C6orf10	6	1	1	460,00
ABCC4	13	17	25	646,23	C8orf34	8	1	1	709,25
ABCC5	3	9	9	700,81	CACNA1C	12	1	1	456,25
ABCC6	16	7	7	442,11	CACNA1S	1	2	2	541,63
ABCC8	11	7	8	543,95	CACNA2D1	7	1	1	395,38
ABCC9	12	6	6	570,61	CACNB2	10	2	2	488,32
ABCG1	21	7	7	690,41	CACNG2	22	1	1	987,63
ABCG2	4	11	11	695,70	CALU	7	3	3	595,33
ACE	17	9	9	551,54	CBR1	21	6	6	767,71
ADD1	4	1	1	578,25	CBR3	21	6	6	635,67
ADH1A	4	7	7	483,02	CCDC170	6	1	1	608,00
ADH1B	4	6	6	865,02	CCDC174	3	7	7	654,90
ADH1C	4	5	5	739,55	CCDC33	15	7	7	630,07
ADH4	4	6	6	667,13	CCHCR1	6	2	2	504,94
ADH5	4	5	5	460,75	CDA	1	7	7	554,68
ADH6	4	6	6	540,27	CDSN	6	1	1	0,38
ADH7	4	5	5	723,88	CES1	16	13	13	737,25
ADORA2A	22	3	3	288,09	CES2	16	7	7	478,79
ADRA2A	10	1	1	194,25	CETP	16	8	8	607,27
ADRB1	10	2	2	166,63	CFTR	7	19	24	994,56
ADRB2	5	9	9	799,66	CHRNA3	15	3	3	531,46
AGTR1	3	2	2	599,69	CHRNA4	20	2	2	476,76
AHR	7	6	6	369,71	CHST1	11	6	6	607,48
AKAP9	7	3	3	648,50	CHST10	2	14	14	890,26
ALB	4	7	7	593,29	CHST11	12	7	7	684,70
ALDH1A1	9	6	76	721,56	CHST13	3	6	6	612,98
ALDH2	12	6	6	592,00	CHST2	3	5	5	537,85
ALDH3A1	17	5	5	379,78	CHST3	10	16	16	805,07
ALDH3A2	17	7	7	757,22	CHST4	16	3	3	442,42
ALOX5	10	1	1	570,63	CHST5	16	7	7	577,66
AMPD1	1	1	1	372,13	CHST6	16	3	3	725,29
ANKK1	11	5	5	421,98	CHST7	X	5	5	409,53
AOC1	7	7	7	475,68	CHST8	19	3	3	523,96
AOX1	2	7	7	777,09	CHST9	18	5	5	686,73
APOA2	1	1	1	555,25	COL22A1	8	1	1	556,25
APOB	2	1	1	453,63	COMT	22	8	8	524,55
APOC3	11	3	3	544,67	COQ2	4	2	2	476,07
APOE	19	2	2	166,57	CPS1	2	1	1	860,25
ARG1	6	1	1	759,75	CRHR1	17	30	30	618,46
ARNT	1	7	7	618,32	CRHR2	7	6	6	581,52
ARSA	22	5	5	400,48	CRIP3	6	7	7	643,73
ASS1	9	2	2	718,32	CROT	7	4	4	597,88

Tabla suplementaria 1 (cont.). Listado de regiones genómicas, tamaño y cobertura promedio para cada gen

Gen	Cromosoma	Número de regiones	Tamaño total (pb)	Promedio de cobertura	Gen	Cromosoma	Número de regiones	Tamaño total (pb)	Promedio de cobertura
CRYAB	11	1	1	257,13	DPYD	1	18	31	834,48
CYB5R3	22	4	4	336,35	DRD1	5	1	1	232,75
CYP11B1	8	17	17	641,75	DRD2	11	25	25	584,49
CYP11B2	8	5	5	568,03	DRD3	3	2	2	523,44
CYP17A1	10	6	6	881,71	DRD4	11	1	1	100,50
CYP19A1	15	11	11	840,04	DSG2	18	1	1	421,50
CYP1A1	15	13	13	882,79	DTNBP1	6	2	2	468,82
CYP1A2	15	17	17	671,07	DYNC2H1	11	1	1	614,88
CYP1B1	2	21	106	886,47	DYRK1A	21	1	1	537,00
CYP20A1	2	5	5	661,43	EDN1	6	1	1	928,50
CYP21A2	6	3	3	280,46	EGF	4	8	8	557,36
CYP24A1	20	8	10	933,41	EPHX1	1	13	13	781,79
CYP26A1	10	5	5	560,98	EPHX2	8	5	8	523,70
CYP26C1	10	1	1	469,50	ERCC1	19	3	3	488,42
CYP27A1	2	5	5	710,73	ERCC6L2	9	1	1	649,75
CYP27B1	12	9	9	743,06	ESR2	14	1	1	287,38
CYP2A13	19	5	5	701,98	F2	11	1	1	451,25
CYP2A6	19	20	26	826,22	F5	1	3	3	590,88
CYP2A7	19	12	12	813,69	F7	13	1	1	390,38
CYP2B6	19	23	23	846,89	FAAH	1	2	2	585,19
CYP2C18	10	7	7	672,18	FCGR3A	1	1	1	408,88
CYP2C19	10	21	21	883,92	FDPS	1	1	1	527,88
CYP2C8	10	12	23	781,26	FKBP5	6	5	5	444,65
CYP2C9	10	20	32	970,51	FLOT1	6	2	2	341,75
CYP2D6	22	115	4787	930,94	FMO1	1	28	43	797,37
CYP2E1	10	10	10	593,28	FMO3	1	31	31	1009,32
CYP2F1	19	5	5	549,90	FMO4	1	6	6	790,82
CYP2J2	1	9	9	767,27	FMO5	1	7	11	756,06
CYP2S1	19	4	4	646,32	FTO	16	1	1	854,50
CYP39A1	6	4	4	631,63	G6PD	X	204	255	1164,76
CYP3A4	7	26	26	766,96	GABRA6	5	1	1	478,75
CYP3A43	7	7	7	554,39	GALC	14	1	1	555,50
CYP3A5	7	16	16	846,99	GGCX	2	5	13	561,63
CYP3A7	7	7	7	968,25	GLCCI1	7	1	1	456,00
CYP46A1	14	1	1	529,00	GNB3	12	2	2	432,13
CYP4A11	1	4	4	497,44	GOLGA7	8	1	21	35,00
CYP4B1	1	7	9	1038,11	GP1BA	17	2	2	185,32
CYP4F11	19	4	4	509,25	GRIK4	11	2	2	668,63
CYP4F12	19	6	6	709,50	GRK4	4	3	3	802,59
CYP4F2	19	11	11	579,92	GRK5	10	1	1	0,00
CYP4F3	19	14	14	584,74	GSTA1	6	12	12	772,23
CYP4Z1	1	4	4	433,35	GSTA2	6	7	7	783,13
CYP51A1	7	7	7	468,00	GSTA3	6	7	7	826,06
CYP7A1	8	7	7	455,56	GSTA4	6	7	7	676,77
CYP7B1	8	4	4	495,25	GSTA5	6	7	7	670,57
CYP8B1	3	7	7	563,56	GSTM1	1	3	3	115,50
DBH	9	1	1	412,38	GSTM2	1	5	5	837,38
DCK	4	4	4	554,01	GSTM3	1	6	6	730,84
DDTL	22	2	2	68,13	GSTM4	1	3	3	1207,38

Tabla suplementaria 1 (cont.). Listado de regiones genómicas, tamaño y cobertura promedio para cada gen

Gen	Cromosoma	Número de regiones	Tamaño total (pb)	Promedio de cobertura	Gen	Cromosoma	Número de regiones	Tamaño total (pb)	Promedio de cobertura
GSTM5	1	5	5	712,23	NAT1	8	21	29	942,85
GSTO1	10	5	5	748,93	NAT2	8	16	16	1031,74
GSTP1	11	5	5	433,15	NEDD4L	18	5	5	602,75
GSTT1	22	6	6	386,80	NELFCD	20	1	1	753,25
GSTZ1	14	4	4	544,97	NNMT	11	7	8	816,15
HAS3	16	1	1	271,75	NOS3	7	2	2	456,26
HLA-A	6	1	1	931,25	NPPA	1	1	1	760,88
HLA-B	6	53	3743	1061,70	NQO1	16	7	7	669,34
HLA-C	6	1	1	502,38	NR1I2	3	16	16	778,78
HLA-DQA1	6	1	1	428,75	NR1I3	1	6	6	803,19
HLA-DRB1	6	1	1	320,63	NR3C1	5	12	12	702,65
HLA-F	6	1	1	943,00	NT5C2	10	2	2	474,94
HMGCR	5	9	9	480,38	NUDT15	13	2	2	667,82
HNMT	2	6	10	453,82	OPRD1	1	1	1	493,38
HTR1A	5	5	5	505,13	OPRK1	8	2	2	241,88
HTR2A	13	10	10	591,97	OPRM1	6	8	8	506,55
HTR2C	X	7	7	371,68	ORM1	9	4	4	1132,94
IFNL3	19	7	7	409,30	ORM2	9	2	2	745,63
IFNL4	19	5	6	452,73	P2RY1	3	2	2	464,44
IL1B	2	1	1	536,75	P2RY12	3	1	1	399,00
IMPDH1	7	2	2	269,51	PARP12	7	25	25	878,85
ITGB3	17	1	1	514,13	PCSK9	1	1	1	298,63
ITPA	20	1	1	715,50	PGAP3	17	1	1	279,63
KCNIP1	5	2	2	506,07	PLEC	8	1	1	262,63
KCNIP4	4	6	6	430,36	PNMT	17	3	3	211,88
KCNJ11	11	1	1	346,13	POLG	15	1	1	540,63
KCNMB1	5	2	2	506,07	PON1	7	5	8	793,98
KIF6	6	3	3	661,13	PON2	7	4	4	500,51
LDLR	19	11	11	473,49	PON3	7	7	7	908,86
LEP	7	2	2	573,44	POR	7	3	3	631,96
LPA	6	2	2	679,82	PPARD	6	47	47	607,97
LPIN1	2	1	1	665,38	PPARG	3	6	6	738,11
LTA	6	2	2	732,13	PPP1R9A	7	1	1	283,88
LTA4H	12	1	1	560,88	PRKCA	17	2	2	661,88
LTC4S	5	1	1	289,50	PROC	2	3	3	650,09
LUC7L2	7	1	1	663,88	PROS1	3	1	1	481,75
LYZ	12	1	1	349,25	PRSS53	16	1	1	354,50
MAOB	X	13	13	584,88	PSORS1C1	6	1	1	0,38
MAT1A	10	7	7	643,02	PTGFR	1	2	2	660,07
MC4R	18	4	4	693,63	PTGIS	20	12	12	592,26
MED12L	3	1	1	399,00	PTGS1	9	8	8	597,71
METTL1	12	1	1	615,75	QPRT	16	1	1	519,25
MICA	6	1	1	408,00	RALBP1	18	6	6	465,84
MICB	6	1	1	557,38	RARG	12	1	1	262,88
MTHFR	1	6	6	668,63	RGS4	1	3	3	490,13
MTRR	5	3	3	686,63	RPF2	6	1	1	732,38
MUC21	6	1	1	616,50	RPL13	16	2	2	395,57
MYH7	14	1	1	252,25	RPP21	6	1	1	0,00
MYLIP	6	1	1	832,50	RXRA	9	4	4	426,91

Tabla suplementaria 1 (cont.). Listado de regiones genómicas, tamaño y cobertura promedio para cada gen

Gen	Cromosoma	Número de regiones	Tamaño total (pb)	Promedio de cobertura	Gen	Cromosoma	Número de regiones	Tamaño total (pb)	Promedio de cobertura
RYR1	19	45	45	674,46	SLCO5A1	8	5	5	482,43
SCN1A	2	3	3	561,75	SOD2	6	2	2	548,19
SELE	1	1	1	952,38	SPECC1L	22	1	1	200,13
SELP	1	1	1	507,63	SPG7	16	8	8	620,44
SEMA3C	7	2	2	769,50	SPN	16	7	7	373,72
SERPINA7	X	7	7	763,02	SRY	Y	7	715	40,86
SERPINE1	7	1	1	367,25	SULT1A1	16	3	3	678,67
SIGLEC12	19	1	1	638,50	SULT1A2	16	5	5	587,78
SIVA1	14	1	1	269,00	SULT1B1	4	6	6	514,31
SLC10A1	14	7	7	978,81	SULT1C2	2	9	9	796,60
SLC10A2	13	8	8	711,30	SULT1C4	2	7	7	663,61
SLC13A1	7	7	7	580,45	SULT1E1	4	5	5	607,40
SLC14A2	18	2	2	735,07	SULT2A1	19	6	6	727,44
SLC15A1	13	19	19	812,04	SULT2B1	19	7	7	618,47
SLC15A2	3	10	10	906,10	SULT4A1	22	5	5	566,50
SLC16A1	1	7	7	836,32	TANC1	2	7	7	721,70
SLC19A1	21	5	5	438,13	TBL1Y	Y	1	1	125,75
SLC22A1	6	30	31	942,09	TCF7L2	10	7	7	604,73
SLC22A11	11	6	6	510,84	TGFBR3	1	1	1	97,50
SLC22A12	11	2	2	403,07	TNF	6	9	9	904,04
SLC22A13	3	7	7	507,05	TOMM40	19	1	1	516,88
SLC22A14	3	6	6	588,15	TPH2	12	2	2	627,69
SLC22A16	6	1	1	519,13	TPMT	6	9	9	554,04
SLC22A2	6	16	19	752,27	TPSG1	16	2	2	231,07
SLC22A3	6	5	5	685,65	TRIM40	6	1	1	0,13
SLC22A4	5	7	16	674,49	TSPY8	Y	1	1	122,00
SLC22A5	5	8	8	717,52	TTN	2	1	1	347,50
SLC22A6	11	7	8	447,47	TYMS	18	5	5	1027,90
SLC22A8	11	11	11	636,59	UGT1A1	2	29	62	1074,66
SLC25A27	6	3	3	410,25	UGT2A1	4	7	7	622,09
SLC28A1	15	27	27	794,69	UGT2B11	4	3	3	780,13
SLC28A2	15	7	7	950,50	UGT2B15	4	6	6	616,94
SLC28A3	9	7	7	644,59	UGT2B17	4	14	504	147,66
SLC29A2	11	6	6	484,54	UGT2B28	4	3	3	686,79
SLC35B2	6	9	9	693,46	UGT2B4	4	7	7	631,29
SLC47A2	17	3	3	338,55	UGT2B7	4	8	8	739,52
SLC5A6	2	7	7	597,11	UGT8	4	5	5	1058,18
SLC6A4	17	7	46	255,18	UMPS	3	4	4	726,35
SLC7A5	16	3	3	700,17	USP24	1	1	1	752,50
SLC7A7	14	7	7	685,41	USP40	2	8	8	1044,28
SLC7A8	14	7	7	605,40	USP9Y	Y	1	1	110,88
SLC9A7	X	2	2	383,75	VDR	12	3	3	593,46
SLCO1A2	12	16	17	540,64	VKORC1	16	22	22	613,28
SLCO1B1	12	18	18	643,56	XDH	2	8	8	666,47
SLCO1B3	12	7	11	556,13	XRCC1	19	3	3	468,79
SLCO2B1	11	7	7	648,79	YEATS4	12	1	1	535,13
SLCO3A1	15	6	7	572,52	ZBTB42	14	1	1	623,38
SLCO4A1	20	5	5	521,43	ZNRD1	6	1	1	0,00

Bibliografía

- Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, *et al.* Pharmacogenomics. *Lancet* [Internet]. 2019;6736(19):1-12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619312760>
- Han SM, Park J, Lee JH, Lee SS, Kim H, Han H, *et al.* Targeted Next-Generation Sequencing for Comprehensive Genetic Profiling of Pharmacogenes. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(3):396-405.
- Ji Y, Si Y, McMillin GA, Lyon E. Clinical pharmacogenomics testing in the era of next generation sequencing: challenges and opportunities for precision medicine. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2018;18(5):411-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1461561>
- Bank P, Caudle K, Swen J, Gammal R, Whirl-Carrillo M, Klein T, *et al.* Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;44:57. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.762/full>
- Bousman CA, Jaksa P, Pantelis C. Systematic evaluation of commercial pharmacogenetic testing in psychiatry. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2017;27(11):387-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777243>
- Kalman LV, Agúndez JAG, Appell ML, Black JL, Bell GC, Boukouvla S, *et al.* Pharmacogenetic Allele Nomenclature: International Workgroup Recommendations for Test Result Reporting. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;99(2):172-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26479518>
- Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2019 Oct 31. Disponible en: <https://academic.oup.com/nar/advance-article/doi/10.1093/nar/gkz950/5610347>
- Wittig M, Anmarkrud JA, Kassens JC, Koch S, Forster M, Ellinghaus E, *et al.* Development of a high-resolution NGS-based HLA-typing and analysis pipeline. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2015;43(11):e70-e70. Disponible en: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkv184>
- Agilent Technologies. SureSelectXT Target Enrichment System for Illumina Paired-End Multiplexed Sequencing Library [Internet]. 2019 [consultado 07/06/2020]. Disponible en: <https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/Public/G7530-90000.pdf>
- Qiagen. Manual de instrucciones de uso de QIAasymphony® DSP DNA [Internet]. 2015 [consultado 07/06/2020]. Disponible en: <https://www.qiagen.com/tr/resources/download.aspx?id=8bc88dad4140-467e-a1f0-e390fd193865&lang=es-ES>
- Illumina. HiSeq 1500 System Guide (15035788 v03) [Internet]. 2019 [consultado 07/06/2020]. Disponible en: https://emea.support.illumina.com/downloads/hiseq_1500_user_guide_15035788.html
- Ochoa JP, Sabater-Molina M, García-Pinilla JM, Mogensen J, Restrepo-Córdoba A, Palomino-Doza J, *et al.* Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;72(20):2457-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30442288>
- Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, *et al.* Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;68(22):2440-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908349>
- Trujillo-Quintero JP, Gutiérrez-Agulló M, Ochoa JP, Martínez-Martínez JG, de Uña D, García-Fernández A. Familial Brugada Syndrome Associated With a Complete Deletion of the SCN5A and SCN10A Genes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2019;72(2):176-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650450>
- The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* [Internet]. 2012;491(7422):56-65. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nature11632>
- Numanagić I, Malikić S, Pratt VM, Skaar TC, Flockhart DA, Sahinalp SC. Cypiripi: exact genotyping of CYP2D6 using high-throughput sequencing data. *Bioinformatics* [Internet]. 2015;31(12):i27-34. Disponible en: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article-lookup/doi/10.1093/bioinformatics/btv232>
- Lee S, Wheeler MM, Patterson K, McGee S, Dalton R, Woodahl EL, *et al.* Stargazer: a software tool for calling star alleles from next-generation sequencing data using CYP2D6 as a model. *Genet Med* [Internet]. 2019;21(2):361-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0054-0>
- Zook JM, Chapman B, Wang J, Mittelman D, Hofmann O, Hide W, *et al.* Integrating human sequence data sets provides a resource of benchmark SNP and indel genotype calls. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2014;32(3):246-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531798>
- BCFtools - Variant Calling [Internet] [consultado 08/06/2020]. Disponible en: <https://samtools.github.io/bcftools/howtos/variant-calling.html>
- Pratt VM, Everts RE, Aggarwal P, Beyer BN, Broeckel U, Epstein-Baak R, *et al.* Characterization of 137 Genomic DNA Reference Materials for 28 Pharmacogenetic Genes: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2016;18(1):109-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmol.2015.08.005>
- Pratt VM, Zehnauer B, Wilson JA, Baak R, Babic N, Bettinotti M, *et al.* Characterization of 107 Genomic DNA Reference Materials for CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, and UGT1A1. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2010;12(6):835-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525157810601341>
- Arbitrio M, Di Martino MT, Scionti F, Agapito G, Hiram Guzzi P, Cannataro M, *et al.* DMETM (Drug Metabolism Enzymes and Transporters): a Pharmacogenomic platform for precision medicine. *Oncotarget* [Internet]. 2016;5(0). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/abstract/9927>
- Agena Bioscience. iPLEX® PGx Pro Panel Flyer [Internet] [consultado 04/06/2020]. Disponible en: <https://agenabio.com/resources/product-literature/>
- Twist GP, Gaedigk A, Miller NA, Farrow EG, Willig IK, Dinwiddie DL, *et al.* Constellation: a tool for rapid, automated phenotype assignment of a highly polymorphic pharmacogene, CYP2D6, from whole-genome sequences. *npj Genomic Med* [Internet]. 2016;1(August 2015):15007. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/npjgenmed20157>
- Gaedigk A, Turner A, Everts RE, Scott SA, Aggarwal P, Broeckel U, *et al.* Characterization of Reference Materials for Genetic Testing of CYP2D6 Alleles: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2019;21(6):1034-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmol.2019.06.007>
- Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2009;19(7):559-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19512959>
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127-34.
- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia I, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, *et al.* Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2011;89(5):662-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412232>
- Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, Monzon JG, Gelmon KA, Ross CJ, *et al.* CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;173(3):521-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-5027-0>
- Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino K, Prows CA, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;102(2):213-8. Disponible en: <http://www.pharmgkb.org/page/cpic/>
- Madadi P, Amstutz U, Rieder M, Ito S, Fung V, Hwang S, *et al.* Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(3):369-96.
- Klein TE, Ritchie MD. PharmCAT: A Pharmacogenomics Clinical Annotation Tool. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;104(1):19-22. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.928>
- Numanagić I, Malikić S, Ford M, Qin X, Toji L, Radovich M, *et al.* Allelic decomposition and exact genotyping of highly polymorphic and structurally variant genes. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):828. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41467-018-03273-1>
- Barbarino JM, Kroetz DL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for human leukocyte antigen B. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2015;25(4):205-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25647431>
- Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I. The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research. *J Hum Genet* [Internet]. 2015;60(11):665-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311539%5Chttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4660052>
- Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, Kip NS, Klee EW, Lincoln SE, *et al.* Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2018;20(1):4-27. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525157817303732>
- Hovelson DH, Xue Z, Zawistowski M, Ehm MG, Harris EC, Stocker SL, *et al.* Characterization of ADME gene variation in 21 populations by exome sequencing. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2017;27(3):89-100. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01213011-9000000000-99273>
- Kozyra M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response. *Genet Med.* 2017;19(1):20-9.
- Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. How to Consider Rare Genetic Variants in Personalized Drug Therapy. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;103(5):745-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.976>



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Development and validation of a next-generation sequencing panel for clinical pharmacogenetics

Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica

Luis Ramudo-Cela^{1,2}, Jesús María López-Martí¹, Daniel Colmeiro-Echeberría¹, David de-Uña-Iglesias^{1,2}, José Luis Santomé-Collazo¹, Lorenzo Monserrat-Iglesias^{1,2,3}

¹Health in Code S. L., Science Department, A Coruña. Spain. ² Biomedical Research Institute, A Coruña. Spain. ³Universidade da Coruña, GRINCAR (Cardiovascular Research Group), A Coruña. Spain.

Author of correspondence

Luis Ramudo Cela
Edificio o Forfín
Hospital marítimo de Oza,
As Xuvias s/n
15006 A Coruña, Spain.

Email:
luis.ramudo@healthincode.com

Received 12 April 2020;

Accepted 13 June 2020.

DOI: 10.7399/fh.11353

How to cite this paper

Ramudo-Cela L, López-Martí JM, Colmeiro-Echeberría D, de-Uña-Iglesias D, Santomé-Collazo JL, Monserrat-Iglesias L. Development and validation of a next-generation sequencing panel for clinical pharmacogenetics. *Farm Hosp.* 2020;44(6):243-53.

Abstract

The rapid clinical implementation of next generation sequencing techniques is due to its ability to sequence a large number of genetic regions at lower costs than conventional techniques. However, its use in the field of pharmacogenetics is still very limited.

Objective: Design, development, implementation and validation of a clinical pharmacogenetics next-generation sequencing panel.

Method: We developed a panel of hybrid capture probes (SureSelect®) for the analysis of the genetic regions of clinical interest collected by literature search and using Illumina HiSeq 1500® sequencing platform. We developed a bioinformatic algorithm for variant annotation, haplotype inference and determination of structural variants in the genes of interest. The results obtained were validated with Coriell® reference material from the pharmacogenetic repositories.

Results: The developed panel allows the study of a total of 12,794 regions comprised in 389 genes. Validation results showed a sensitivity greater than 99% for single nucleotide variants and small INDELS. Haplotype imputation was consistent with the consensus results in the characterized reference materials. Furthermore, the developed tool was able to correctly identify different types of CYP2D6 copy number variations as well as a wide variety of HLA-B alleles.

Resumen

La rápida implantación clínica de las técnicas de secuenciación masiva en paralelo se debe a su capacidad para secuenciar un gran número de regiones genéticas con un coste menor a las técnicas convencionales. Sin embargo, su uso en el ámbito de la farmacogenética es, todavía, muy escaso.

Objetivo: Diseño, desarrollo, implementación y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo de farmacogenética orientado a la práctica clínica.

Método: Se desarrolló un panel de sondas de captura híbrida (Sure-Select®) para el análisis de las regiones genéticas de interés clínico recopiladas mediante búsqueda bibliográfica. Se empleó la plataforma de secuenciación Illumina HiSeq 1500®. Se desarrolló un algoritmo de análisis bioinformático para la anotación de variantes puntuales, inferencia de haplotipos y determinación de variantes estructurales en los genes de interés. Los resultados obtenidos se validaron con materiales de referencia Coriell® de los repositorios de farmacogenética.

Resultados: El panel desarrollado permite el estudio de un total de 12.794 regiones comprendidas en 389 genes. Los resultados de validación mostraron una sensibilidad superior al 99% para variantes puntuales e inserciones y deleciones pequeñas. La imputación de haplotipos fue coherente con los resultados consenso de los materiales de referencia caracte-

KEYWORDS

High-throughput nucleotide sequencing; Pharmacogenetics; Precision medicine; Computational biology; CYP2D6; HLA-B; DNA copy number variations.

PALABRAS CLAVE

Secuenciación de alto rendimiento; Farmacogenética; Medicina de precisión; Biología computacional; CYP2D6; HLA-B; Variaciones del número de copias de ADN.



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: This technology represents an appropriate alternative for its clinical use with advantages over conventional techniques in its throughput and complex gene study capabilities (CYP2D6, HLA-B).

Introduction

Pharmacogenetics is the study of the influence of the genotype on the response to drugs. Clinical pharmacogenetics proposes individualized strategies for drug management based on each patient's genotype. Its final aim is to improve the healthcare outcomes of pharmacological treatments, improve efficacy, reduce adverse effects, and improve cost-benefit ratios; that is, it is a strategy for the rational use of drugs¹.

The incorporation of genetic data into healthcare processes requires high-quality sequencing technology, as well as standardized analysis and interpretation processes. In recent years, there has been a disruptive technological leap due to the development of massively parallel sequencing techniques or next-generation sequencing (NGS). Before this leap, only dozens of variants could be studied, but now tens of thousands can be studied. NGS is increasingly being incorporated into medical diagnostic processes. However, within the field of pharmacogenetics, conventional technologies such as quantitative PCR or primer extension methods such as TaqMan® (ThermoFisher®) or MassARRAY® (Sequenom®) continue to be used^{2,3}.

These conventional technologies do not allow the in-depth study of all genetic regions of interest and can only examine subsets of them. Several reviews and comparative studies have addressed pharmacogenetic techniques, finding differences between different laboratories and technologies in the analysis and interpretation of results. It has been suggested that this result is due to the fact that different laboratories analyse different genetic regions without including the entire spectrum of variants of interest^{4,6}. This aspect reduces the clinical value of the studies, creates mistrust in the results, and delays the incorporation of high-quality pharmacogenetics into clinical care practice.

Además, la herramienta desarrollada pudo identificar correctamente diferentes tipos de variaciones de número de copias de CYP2D6, así como una gran variedad de alelos de HLA-B.

Conclusiones: Esta tecnología representa una alternativa adecuada para su empleo asistencial con ventajas frente a las técnicas convencionales en su rendimiento de producción y sus capacidades de estudio de genes complejos (CYP2D6, HLA-B).

This article presents the design, development, implementation, and validation of a pharmacogenetics NGS sequencing panel oriented towards clinical practice.

Methods

Definition of genetic regions of clinical interest

A literature search was conducted to select regions of interest. A region was considered clinically relevant if it provided information that could modify the therapeutic strategy relative to a given drug (e.g. treatment selection, dosage, patient follow-up). The main literature sources used were the clinical practice guidelines of scientific pharmacogenetic societies, technical files from drug regulatory agencies, and databases related to genetics (see Table 1). The main conventional pharmacogenetic platforms reviewed were Affymetrix DMET® and Agena Bioscience iPLEX®. Some genetic regions, such as CYP2D6 or HLA-B, required a specific design. In order to study copy number variations (CNVs) and structural variants of CYP2D6, probes were designed to capture all coding regions and regions of high homology (CYP2D7 and CYP2D8). For HLA-B, probes were designed against the reference sequences of the IMGT/HLA database⁷. The approach used was similar to that of Wittig *et al.*⁸.

Capture probe design and sequencing process

Hybrid capture probes for these genetic regions were designed using SureSelect® Design Tool (Agilent) software. An automated genomic DNA extraction process (Qiasymphony SP®, Qiagen®) was conducted on the

Table 1. Information sources

Classification	Source	URL
Scientific Organisation Responsible for Clinical Practice Guidelines	CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium https://cpicpgx.org/
	DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/farmacogenetics-1
	CPNDS	Canadian Pharmacogenetics Group for Drug Safety http://cpnds.ubc.ca/
Drug Regulation Agencies	FDA	U. S. Food and Drug Administration https://www.fda.gov/
	EMA	European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en
	AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios https://www.aemps.gob.es/
	PharmGKB	Pharmacogenomics Knowledge Base https://www.pharmgkb.org/
Databases on pharmacogenetics, medical genetics, and population genetics	PharmVar	Pharmacogene Variation Consortium https://www.pharmvar.org/
	PharmaADME	http://www.pharmaadme.org/joomla/
	ClinVar	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/
	dbSNP	Single Nucleotide Polymorphism Database https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/
	gnomAD	Genome Aggregation Database https://gnomad.broadinstitute.org/
	EVS	Exome Variant Server http://evs.gs.washington.edu/EVS/
Bioinformatic predictors of the effects of mutations on proteins	SIFT	Sorting Intolerant From Tolerant https://sift.bii.a-star.edu.sg/
	PMut	Pathogenic Mutation Prediction http://mmb.pcb.ub.es/PMut/
	CADD	Combined Annotation Dependent Depletion https://cadd.gs.washington.edu/

samples. Genomic DNA was prepared using the SureSelect XT[®] (Agilent Technologies[®]) protocol in combination with a SureSelect Custom Target Enrichment[®] probe panel, which selectively captures genomic regions of interest. Sequencing was done using Illumina HiSeq 1500[®] systems. All procedures were conducted following the manufacturer's specifications^{9,11}.

Data analysis and interpretation

We used an in-house bioinformatic analysis algorithm, which can annotate single nucleotide polymorphisms (SNPs) variants, Insertion-Deletion (INDELs), and structural variants (i.e. CNVs). CNVs were annotated by comparative analysis of read depth^{12,14}. The variants identified were cross-referenced using an in-house knowledge management system. This system associates specific quality and information values to each variant using structural and SNP data from sources such as the Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP), 1,000 genomes project¹⁵, and the Exome Variant Server (EVS), as well as frequency data of the alleles in different populations, or values of bioinformatic predictors such as SIFT, PMut, and CADD (see table 1)^{21,14}. Automated haplotype inference based on data from SNPs and small INDELs was performed using tables created in the knowledge management system based on the information sources (see table 1), especially PharmVar and PharmGKB. CYP2D6 haplotype inference was performed using a module that filters the alignments of CYP2D7 and CYP2D8. The aim of this process is to avoid artefacts in the coverage graphs of the reads in homologous regions¹⁶. This module also normalizes the read depth data using a control sample with a known and sequenced CYP2D6 copy number on the same assay plate. The aim of this normalization procedure is to avoid artefacts due to the presence of CNVs in other samples sequenced on the same plate¹⁷. HLA-B allele were inferred using a specific module based on the work of Wittig *et al.*⁸.

Analytical validation of results using reference materials

The determination of SNPs and small INDELs (< 20 bp) was validated using the Coriell[®] NA12878 sample. The sample was processed in triplicate and the results were compared to the reference data. This data was the result of integrating several datasets from entire-genome sequencing on different next-generation sequencing platforms¹⁸. We calculated the median values for analytical sensitivity (Se), specificity (Sp), and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values. This analysis was conducted with three different quality filters using two NGS quality parameters: Quality Score (Qual) and read depth per sample (DP). The sequencing quality filters were defined as high when Qual was more than 49 and DP more than 29, intermediate when Qual was more than 49 and DP more than 14, and low when Qual was more than 0 and DP more than 0¹⁹.

The determination of pharmacogenetic haplotypes based on SNPs and small INDELs was validated using the Coriell[®] sample NA12878. The results were compared to the reference data, which had been constructed by integrating various data sets from different pharmacogenetic platforms (GeT-RM project)^{20,21}. These data include the following genes: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2E1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP4F2*, *DPYD*, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *NAT1*, *NAT2*, *SLC15A2*, *SLC22A2*, *SLCO1B1*, *SLCO2B1*, *TPMT*, *UGT1A1*, *UGT2B7*, *UGT2B15*, *UGT2B17*, *VKORC1*. Due to the complexity of *HLA-B* and *CYP2D6*, more probands were included: Coriell[®] samples NA12878, NAO2016, NA17254, and NA17281 include different types of structural variants of *CYP2D6* and *HLA-B* alleles of clinical interest (*HLA-B*58:01*)^{8,20,21}. This analysis established concordance between the assayed haplotypes and the reference haplotypes.

Results

Genetic regions of interest included in the panel

The panel included a total of 12,794 base pairs distributed among 389 genes. The supplementary table 1 shows the size of the region under

study for each gene and the average coverage of the region. These regions were classified into three groups: primary, secondary, and candidate genes according to the following internal criteria:

- Primary genes [17]: *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP4F2*, *DPYD*, *F5*, *G6PD*, *HLA-B*, *IFNL3*, *RARG*, *SLC28A3*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1*, *UGT1A6*, *VKORC1*. These genes are described in the main clinical practice guidelines drawn up by the main clinical pharmacogenetic consortia (see Table 1). They have the highest levels of evidence, and customized dosing strategies based on genotype have been published for all of them.
- Secondary genes [50]: *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *ACE*, *ADH1A*, *ADH1B*, *ADH1C*, *ADRB1*, *ADRB2*, *AHR*, *AIDH1A1*, *AIOX5*, *ASS1*, *COMT*, *CPS1*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2C8*, *CYP2E1*, *CYP2J2*, *CYP3A4*, *DRD2*, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *HMGCR*, *KCNJ11*, *MTHFR*, *NAT1*, *NAT2*, *NGO1*, *NR1H2*, *P2RY1*, *P2RY12*, *POLG*, *PTGIS*, *SCN1A*, *SLC15A2*, *SLC19A1*, *SLC22A1*, *SLC22A6*, *SLC6A4*, *SLCO1B3*, *SULT1A1*, *TYMS*, *UGT2B15*, *UGT2B17*, *UGT2B7*, *VDR*. Although secondary genes are not included in clinical practice guidelines, we consider that they may be of clinical interest according to the sources used (Table 1). This group includes the FDA lists of pharmacogenetic biomarkers, PharmGKB genes with levels of evidence 2 or higher, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) priority categories A and B, or "core" genes from the pharmaADME list. Although no strategies for individualised treatment based on genotype have yet been published, we consider that the presence of variants in these genes may be useful for assessing the response to treatment in individual patients following a clinical finding.
- Candidate genes: these correspond to genomic regions with lower levels of evidence, but which are still included in one of the main pharmacogenomic platforms commonly used in clinical practice^{22,23}, or to regions described in the information sources (see Table 1), such as PharmGKB level 3 or 4, or CPIC categories C/D. These studies were set within an investigational framework. The supplementary material shows the full list of genes and regions.

Validation of the determination of SNPs and small INDELs

Table 2 shows the results of the determination of genetic variants of SNPs and INDELs of 20 bp or less. The analytical sensitivity and specificity of the assay were more than 99%. PPV and NPV were also more than 99% for all quality values.

Table 2. Validation of SNPs and INDELs < 20 bp

Sequencing quality	High	Medium	Low
True positives (TP)	553	572	573
False negatives (FN)	0	0	4
False positives (FP)	0	0	0
True negatives (TN)	12,241	12,222	12,217
Positive predictive value (PPV)	> 99.99%	> 99.99%	> 99.99%
Negative predictive value (NPV)	> 99.99%	> 99.99%	99.97%
Sensitivity (Se)	> 99.99%	> 99.99%	99.31%
Specificity (Sp)	> 99.99%	> 99.99%	> 99.99%

Note: Sample NA12878 was processed in triplicate and the results were compared with reference data generated on different mass sequencing platforms¹⁸. The median values for the three runs are shown. The sequencing quality filters were defined as high (Qual > 49 and DP > 29), intermediate (Qual > 49 and DP > 14), and low (Qual > 0 and DP > 0).

Validation of the determination of pharmacogenetic alleles (haplotypes)

Table 3 shows the results of the determination of pharmacogenetic haplotypes using the Coriell® NA12878 sample. Reference data is available for 28 genes each with 2 haplotypes (i.e. 56 haplotypes)^{20,21}. The results were different for four genes: *CYP2D6*, *NAT2*, *SLCO1B1*, and *UGT2B17*. In the case of genes *CYP2D6*, *NAT2*, and *SLCO1B1*, the differences were due to the fact that the NGS platform examined more genetic regions, and thus improved the detection capabilities of the platforms used by the GeTRM project^{20,21}. Regarding *CYP2D6*, our NGS platform detected the presence of a tandem D6/D7 hybrid type rearrangement, which has been previously described^{24,25}. In relation to *NAT2*, the technique was able to detect allele *12. This allele is only included in the Agena Bioscience iPLEX ADME PGx Pro® platform. In the case of *SLCO1B1*, our technique identified two possible

combinations of haplotypes *1A/*15 and *1B/*5. This result is similar to that obtained using the Affimetrix DMET® platform and is due to the inclusion of the suballeles *1A and *1B. Our technique did not detect the presence of haplotype *2 in *UGT2B17*, which indicates a gene deletion. This requirement was not included in the design specifications. Overall, there was more than 98% concordance in the determination of alleles. Concordance would rise to 100% if the analysis is restricted to genes included in the main clinical practice guidelines (Table 1).

Validation of the results of the identification of CYP2D6 structural variants

Our technique was based on the comparative study of read depth, and was able to correctly identify the structural variants present in the four selected control samples. Figure 1 shows the results of the coverage

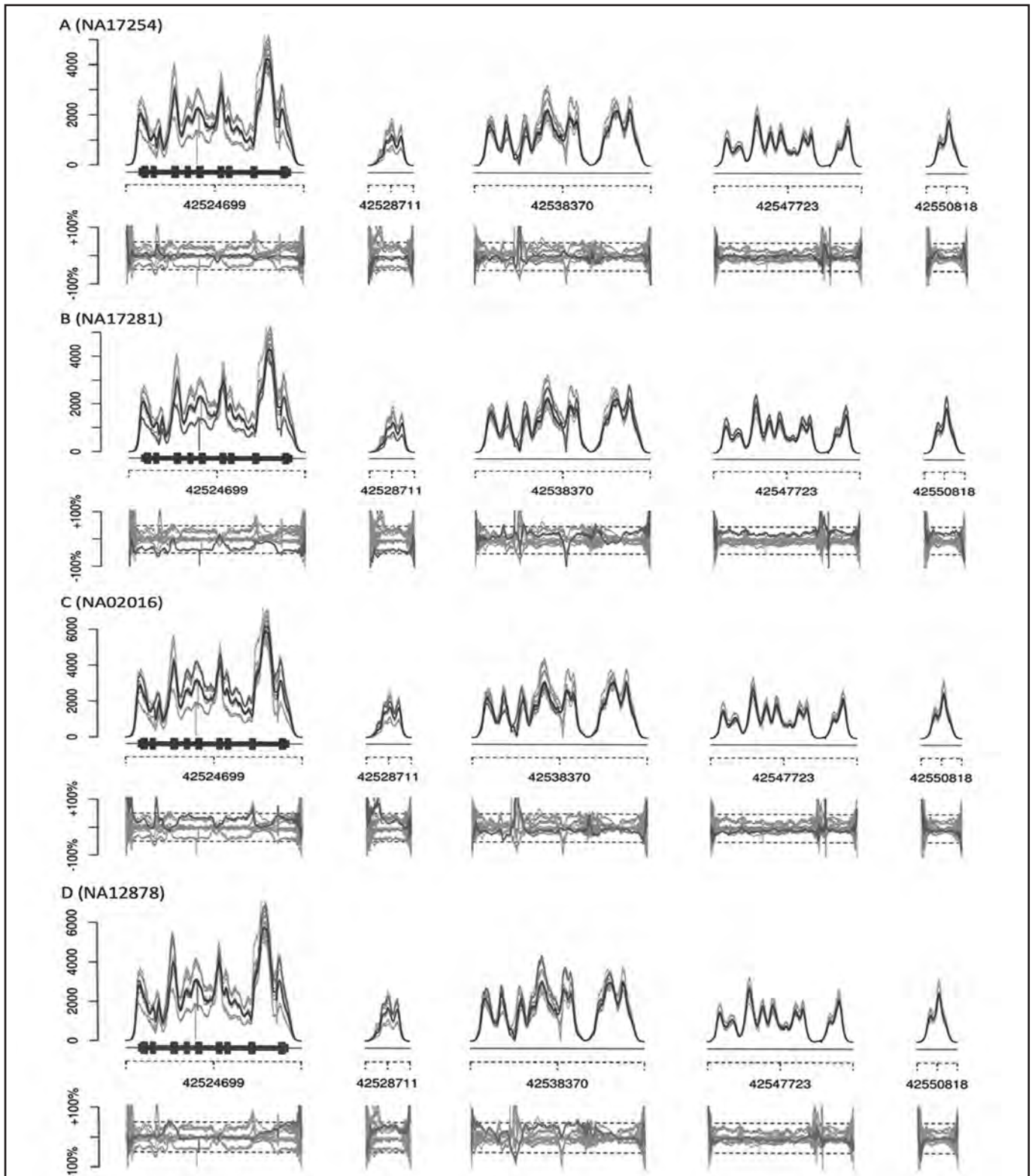
Table 3. Validation of the determination of pharmacogenetic alleles (haplotypes)

Gene	Reference alleles	Alleles identified by the technique
CYP1A1	*1/*1	*1/*1
CYP1A2	*1F/*1F	*1F/*1F
CYP2A6	*1/*1	*1/*1
CYP2B6	*1/*1	*1/*1
CYP2C8	*1/*3	*1/*3
CYP2C9	*1/*2	*1/*2
CYP2C19	*1/*2	*1/*2
CYP2D6	*3/*4	*3/*4+D6/D7 hybrid
CYP2E1 [1]	*5/*7	*5/*7
CYP3A4	*1/*1	*1/*1
CYP3A5	*3/*3	*3/*3
CYP4F2	*1/*1	*1/*1
DPYD	*1/*4	*1/*4
GSTM1	*B/*B	*B/*B
GSTP1 [2]	*A/*C; *B/*D	*A/*C; *B/*D
GSTT1	*A/*B	*A/*B
NAT1	*4/*4	*4/*4
NAT2	*4/*5	*12/*5
SLC15A2	*1/*1	*1/*1
SLC22A2	*1/*1	*1/*1
SLCO1B1	*1/*15	*1A/*15 o *1B/*5
SLCO2B1	WT / WT	*1/*1
TPMT	*1/*1	*1/*1
UGT1A1	*1/*28	*1/*28
UGT2B7	*1/*2	*1/*2
UGT2B15 [1]	*4/*4	*4/*4
UGT2B17	*2/*2	*1/*1
VKORC1 c.-1639G>A (rs9923231)	GA	GA

[1] GeTRM results for sample NA12878 and CYP2E1 and UGT2B15 genes indicate "no consensus". This is due to the use of two different techniques: Affimetrix DMET® and Agena Bioscience iPLEX®. iPLEX® is unable to detect the CYP2E1*4 or UGT2B15*5 alleles. Therefore, the table includes the results from Affimetrix DMET®.

[2] The consensus result for GSTP1 is ambiguous: two possible allele combinations are established for a given combination of variants.

Figure 1. Read depth and normalised read depth graphs.



Note: Middle gray lines represent the depth of readings of the analyzed sample, darker gray lines represent the depth of readings of the control sample against which the depth of readings is normalized, and lighter gray lines represent the remaining samples analyzed on the same plate (grey lines). Read depth is represented for the genomic regions of CYP2D6 and the CYP2D7 and CYP2D8 pseudogenes. The samples are (A) NA17254 with CYP2D6*4/*41 genotype which is consistent two copies of CYP2D6, (B) NA17281 with CYP2D6*5/*9 genotype which is consistent with deletion in 1 of the alleles, (C) NA02016 with CYP2D6*2x2/*17 genotype, consistent with a duplication in 1 of the alleles, and (D) NA12878*3/*4+68 genotype, consistent with a tandem D6/D7 hybrid.

Table 4. Results of HLA-B allele identification

Coriell NA Sample	Canonical alleles	Alleles identified by the technique
NA17281	*39:06/*56:01	*39:06:02/*56:01:01
NA17254	*08:01/*35:01	*08:01:01/*35:01:01
NA02016	*53:01/*58:01	*53:01:01/*58:01:01
NA12878	*08:01/*56:01	*08:01:01/*56:01:01

graph analysis for CYP2D6. Sample NA17254 with the CYP2D6*4/*41 genotype presents two alleles of CYP2D6. This is the control sample against which the read depth of CYP2D6 is normalised. NA17281 with the CYP2D6*5/*9 genotype presents a deletion of one of the CYP2D6 alleles, and the normalized read depth decreased by approximately 50%. NA02016 with the CYP2D6*2x2/*17 genotype presents a duplication of one of the alleles, and had a 50% increase in read depth. Sample NA12878 with genotype*3/*4+68 presents a tandem D6/D7 hybrid, and had a 50% increase in read depth in part of the CYP2D6 region and part of the CYP2D7 region.

Validation of the results of the identification of HLA variants

The imputation technique developed to infer alleles in the HLA-B region was able to identify the alleles present in the three control samples. Table 4 shows the established consensus alleles and the results obtained using our technique.

Discussion

This article describes the development and analytical validation of a next generation sequencing platform for clinical pharmacogenetics, and presents the results obtained with the bioinformatics tools used to interpret the data.

Our panel includes a total of 12,794 base pairs distributed among 389 genes. The panel is much larger than that of conventional platforms: Affymetrix DMET® (1936 markers), Agena Bioscience® formerly (Sequenom®), iPLEX ADME PGx Pro® (270 markers), Illumina VeraCode ADME® (184 markers), and Roche Amplichip® (36 CYP2D6 and CYP2C19 alleles)^{22,23}.

The results from the control samples were consistent with the reference results of the GeT-RM project. Differences in the results were due to the higher capacity of our platform, except in the case of *UGT2B7*. For this gene, deletion-type structural variants have been described that would have required a specific design on our platform. However, this was not done because it has not been included in any of the main pharmacogenetic clinical practice guidelines.

It is difficult to study certain genomic regions of great pharmacogenetic interest, such as CYP2D6 and HLA-B. CYP2D6 metabolises approximately 25% of commercialized drugs²⁶ and its genotype is key to individualizing antidepressant treatments such as paroxetine²⁷, antipsychotics such as aripiprazole²⁸, tamoxifen²⁹, antiemetics such as ondansetron³⁰, or analgesics such as codeine³¹, among others. It is difficult to study because of the existence of two regions with very high homology (i.e. CYP2D7 and CYP2D8), and the existence of CNV-like variants and pseudogene rearrangement (conversion-type and tandem hybrids with functional alleles). Other tools for the bioinformatic analysis of CYP2D6 have obtained good results in the analysis of SNP-type variants or small INDELS, but are of limited use in the determination of structural variants, especially hybrids^{6,17,24,32,33}. This issue was addressed as described in the materials and methods section: our NGS technique filters the reads from the homologous regions and normalizes the read depth against a known control sample. The NGS plat-

form appropriately identified different types of structural variants and CNVs analysed in the reference materials and provided graphs with the read depth showing the behaviour of coverage throughout the entire genomic region (see Figure 1).

The Human Leukocyte Antigen (*HLA*) region is the most densely polymorphic region of the genome. Its relevance in pharmacogenetics stems from its association with hypersensitivity to immunomediated drugs³⁴. Conventional typing techniques can only analyse a few haplotypes, while general procedures using NGS technologies do not yield good results due to variability and sequence homology between genes and pseudogenes³⁵. The current NGS version incorporates a specific probe design and previously validated analysis software that enables the comprehensive study of HLA-B.

Compared to conventional platforms, the main limitations of the NGS platform are assay time, the need for qualified technicians, development and commissioning costs, and higher costs of data processing and storage on servers³⁶. It takes approximately 10 days to obtain the results after a sample has been received (i.e. including sample preparation, sequencing, and bioinformatic analysis). These processes require technical staff with specific training and bioinformatics personnel to fine-tune the technique and analyse the sequencing data.

Although our technique and bioinformatics data process identified rare variants and other previously-undescribed variants, these results cannot be extrapolated to clinical care settings since there are no data in the literature for their interpretation. These rare variants account for over 80% of variations in the genes of interest in pharmacogenetics: however, conventional platforms are not oriented to their analysis^{37,38}. These variants may be incorporated into clinical care practice when scientific articles on genotype-phenotype correlation data are published, consensus on interpretation is built, and protocols become available³⁹.

Finally, the evaluation and validation of this platform in prospective clinical studies would demonstrate the clinical value of this platform.

Funding

Luis Ramudo Cela is cofunded by the Xunta de Galicia in accordance with Resolución da Axencia Galega de Innovación of June 2, 2016 (Principia Programme).

Acknowledgments

We would like to thank the staff of Health in Code S. L.

Conflicts of interest

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

This article describes the development, implementation, and validation of a next-generation sequencing panel for clinical pharmacogenetics.

Supplement table 1. Genomic regions, size, and average coverage by gene

Gene	Chromosome	Number regions	Total size (pb)	Mean coverage	Gene	Chromosome	Number regions	Total size (pb)	Mean coverage
A1BG	19	1	1	392.88	ATIC	2	10	10	606.15
ABCB1	7	41	41	756.22	ATP7A	X	7	7	656.25
ABCB11	2	32	34	712.94	ATP7B	13	10	10	582.63
ABCB4	7	27	27	784.39	BCHE	3	11	11	644.37
ABCB7	X	6	6	530.52	BDKRB1	14	1	1	652.75
ABCC1	16	22	25	631.36	BDKRB2	14	2	2	394.44
ABCC2	10	45	45	924.36	C16orf54	16	1	1	512.13
ABCC3	17	6	6	613.77	C6orf10	6	1	1	460.00
ABCC4	13	17	25	646.23	C8orf34	8	1	1	709.25
ABCC5	3	9	9	700.81	CACNA1C	12	1	1	456.25
ABCC6	16	7	7	442.11	CACNA1S	1	2	2	541.63
ABCC8	11	7	8	543.95	CACNA2D1	7	1	1	395.38
ABCC9	12	6	6	570.61	CACNB2	10	2	2	488.32
ABCG1	21	7	7	690.41	CACNG2	22	1	1	987.63
ABCG2	4	11	11	695.70	CALU	7	3	3	595.33
ACE	17	9	9	551.54	CBR1	21	6	6	767.71
ADD1	4	1	1	578.25	CBR3	21	6	6	635.67
ADH1A	4	7	7	483.02	CCDC170	6	1	1	608.00
ADH1B	4	6	6	865.02	CCDC174	3	7	7	654.90
ADH1C	4	5	5	739.55	CCDC33	15	7	7	630.07
ADH4	4	6	6	667.13	CCHCR1	6	2	2	504.94
ADH5	4	5	5	460.75	CDA	1	7	7	554.68
ADH6	4	6	6	540.27	CDSN	6	1	1	0.38
ADH7	4	5	5	723.88	CES1	16	13	13	737.25
ADORA2A	22	3	3	288.09	CES2	16	7	7	478.79
ADRA2A	10	1	1	194.25	CETP	16	8	8	607.27
ADRB1	10	2	2	166.63	CFTR	7	19	24	994.56
ADRB2	5	9	9	799.66	CHRNA3	15	3	3	531.46
AGTR1	3	2	2	599.69	CHRNA4	20	2	2	476.76
AHR	7	6	6	369.71	CHST1	11	6	6	607.48
AKAP9	7	3	3	648.50	CHST10	2	14	14	890.26
ALB	4	7	7	593.29	CHST11	12	7	7	684.70
ALDH1A1	9	6	76	721.56	CHST13	3	6	6	612.98
ALDH2	12	6	6	592.00	CHST2	3	5	5	537.85
ALDH3A1	17	5	5	379.78	CHST3	10	16	16	805.07
ALDH3A2	17	7	7	757.22	CHST4	16	3	3	442.42
ALOX5	10	1	1	570.63	CHST5	16	7	7	577.66
AMPD1	1	1	1	372.13	CHST6	16	3	3	725.29
ANKK1	11	5	5	421.98	CHST7	X	5	5	409.53
AOC1	7	7	7	475.68	CHST8	19	3	3	523.96
AOX1	2	7	7	777.09	CHST9	18	5	5	686.73
APOA2	1	1	1	555.25	COL22A1	8	1	1	556.25
APOB	2	1	1	453.63	COMT	22	8	8	524.55
APOC3	11	3	3	544.67	COQ2	4	2	2	476.07
APOE	19	2	2	166.57	CPS1	2	1	1	860.25
ARG1	6	1	1	759.75	CRHR1	17	30	30	618.46
ARNT	1	7	7	618.32	CRHR2	7	6	6	581.52
ARSA	22	5	5	400.48	CRIP3	6	7	7	643.73
ASS1	9	2	2	718.32	CROT	7	4	4	597.88

Supplement table 1 (cont.). Genomic regions, size, and average coverage by gene

Gene	Chromosome	Number regions	Total size (pb)	Mean coverage	Gene	Chromosome	Number regions	Total size (pb)	Mean coverage
CRYAB	11	1	1	257.13	DPYD	1	18	31	834.48
CYB5R3	22	4	4	336.35	DRD1	5	1	1	232.75
CYP11B1	8	17	17	641.75	DRD2	11	25	25	584.49
CYP11B2	8	5	5	568.03	DRD3	3	2	2	523.44
CYP17A1	10	6	6	881.71	DRD4	11	1	1	100.50
CYP19A1	15	11	11	840.04	DSG2	18	1	1	421.50
CYP1A1	15	13	13	882.79	DTNBP1	6	2	2	468.82
CYP1A2	15	17	17	671.07	DYNC2H1	11	1	1	614.88
CYP1B1	2	21	106	886.47	DYRK1A	21	1	1	537.00
CYP20A1	2	5	5	661.43	EDN1	6	1	1	928.50
CYP21A2	6	3	3	280.46	EGF	4	8	8	557.36
CYP24A1	20	8	10	933.41	EPHX1	1	13	13	781.79
CYP26A1	10	5	5	560.98	EPHX2	8	5	8	523.70
CYP26C1	10	1	1	469.50	ERCC1	19	3	3	488.42
CYP27A1	2	5	5	710.73	ERCC6L2	9	1	1	649.75
CYP27B1	12	9	9	743.06	ESR2	14	1	1	287.38
CYP2A13	19	5	5	701.98	F2	11	1	1	451.25
CYP2A6	19	20	26	826.22	F5	1	3	3	590.88
CYP2A7	19	12	12	813.69	F7	13	1	1	390.38
CYP2B6	19	23	23	846.89	FAAH	1	2	2	585.19
CYP2C18	10	7	7	672.18	FCGR3A	1	1	1	408.88
CYP2C19	10	21	21	883.92	FDPS	1	1	1	527.88
CYP2C8	10	12	23	781.26	FKBP5	6	5	5	444.65
CYP2C9	10	20	32	970.51	FLOT1	6	2	2	341.75
CYP2D6	22	115	4787	930.94	FMO1	1	28	43	797.37
CYP2E1	10	10	10	593.28	FMO3	1	31	31	1009.32
CYP2F1	19	5	5	549.90	FMO4	1	6	6	790.82
CYP2J2	1	9	9	767.27	FMO5	1	7	11	756.06
CYP2S1	19	4	4	646.32	FTO	16	1	1	854.50
CYP39A1	6	4	4	631.63	G6PD	X	204	255	1164.76
CYP3A4	7	26	26	766.96	GABRA6	5	1	1	478.75
CYP3A43	7	7	7	554.39	GALC	14	1	1	555.50
CYP3A5	7	16	16	846.99	GGCX	2	5	13	561.63
CYP3A7	7	7	7	968.25	GLCCI1	7	1	1	456.00
CYP46A1	14	1	1	529.00	GNB3	12	2	2	432.13
CYP4A11	1	4	4	497.44	GOLGA7	8	1	21	35.00
CYP4B1	1	7	9	1038.11	GP1BA	17	2	2	185.32
CYP4F11	19	4	4	509.25	GRIK4	11	2	2	668.63
CYP4F12	19	6	6	709.50	GRK4	4	3	3	802.59
CYP4F2	19	11	11	579.92	GRK5	10	1	1	0.00
CYP4F3	19	14	14	584.74	GSTA1	6	12	12	772.23
CYP4Z1	1	4	4	433.35	GSTA2	6	7	7	783.13
CYP51A1	7	7	7	468.00	GSTA3	6	7	7	826.06
CYP7A1	8	7	7	455.56	GSTA4	6	7	7	676.77
CYP7B1	8	4	4	495.25	GSTA5	6	7	7	670.57
CYP8B1	3	7	7	563.56	GSTM1	1	3	3	115.50
DBH	9	1	1	412.38	GSTM2	1	5	5	837.38
DCK	4	4	4	554.01	GSTM3	1	6	6	730.84
DDTL	22	2	2	68.13	GSTM4	1	3	3	1207.38

Supplement table 1 (cont.). Genomic regions, size, and average coverage by gene

Gene	Chromosome	Number regions	Total size (pb)	Mean coverage	Gene	Chromosome	Number regions	Total size (pb)	Mean coverage
GSTM5	1	5	5	712.23	NAT1	8	21	29	942.85
GSTO1	10	5	5	748.93	NAT2	8	16	16	1031.74
GSTP1	11	5	5	433.15	NEDD4L	18	5	5	602.75
GSTT1	22	6	6	386.80	NELFCD	20	1	1	753.25
GSTZ1	14	4	4	544.97	NNMT	11	7	8	816.15
HAS3	16	1	1	271.75	NOS3	7	2	2	456.26
HLA-A	6	1	1	931.25	NPPA	1	1	1	760.88
HLA-B	6	53	3743	1061.70	NQO1	16	7	7	669.34
HLA-C	6	1	1	502.38	NR1I2	3	16	16	778.78
HLA-DQA1	6	1	1	428.75	NR1I3	1	6	6	803.19
HLA-DRB1	6	1	1	320.63	NR3C1	5	12	12	702.65
HLA-F	6	1	1	943.00	NT5C2	10	2	2	474.94
HMGCR	5	9	9	480.38	NUDT15	13	2	2	667.82
HNMT	2	6	10	453.82	OPRD1	1	1	1	493.38
HTR1A	5	5	5	505.13	OPRK1	8	2	2	241.88
HTR2A	13	10	10	591.97	OPRM1	6	8	8	506.55
HTR2C	X	7	7	371.68	ORM1	9	4	4	1132.94
IFNL3	19	7	7	409.30	ORM2	9	2	2	745.63
IFNL4	19	5	6	452.73	P2RY1	3	2	2	464.44
IL1B	2	1	1	536.75	P2RY12	3	1	1	399.00
IMPDH1	7	2	2	269.51	PARP12	7	25	25	878.85
ITGB3	17	1	1	514.13	PCSK9	1	1	1	298.63
ITPA	20	1	1	715.50	PGAP3	17	1	1	279.63
KCNIP1	5	2	2	506.07	PLEC	8	1	1	262.63
KCNIP4	4	6	6	430.36	PNMT	17	3	3	211.88
KCNJ11	11	1	1	346.13	POLG	15	1	1	540.63
KCNMB1	5	2	2	506.07	PON1	7	5	8	793.98
KIF6	6	3	3	661.13	PON2	7	4	4	500.51
LDLR	19	11	11	473.49	PON3	7	7	7	908.86
LEP	7	2	2	573.44	POR	7	3	3	631.96
LPA	6	2	2	679.82	PPARD	6	47	47	607.97
LPIN1	2	1	1	665.38	PPARG	3	6	6	738.11
LTA	6	2	2	732.13	PPP1R9A	7	1	1	283.88
LTA4H	12	1	1	560.88	PRKCA	17	2	2	661.88
LTC4S	5	1	1	289.50	PROC	2	3	3	650.09
LUC7L2	7	1	1	663.88	PROS1	3	1	1	481.75
LYZ	12	1	1	349.25	PRSS53	16	1	1	354.50
MAOB	X	13	13	584.88	PSORS1C1	6	1	1	0.38
MAT1A	10	7	7	643.02	PTGFR	1	2	2	660.07
MC4R	18	4	4	693.63	PTGIS	20	12	12	592.26
MED12L	3	1	1	399.00	PTGS1	9	8	8	597.71
METTL1	12	1	1	615.75	QPRT	16	1	1	519.25
MICA	6	1	1	408.00	RALBP1	18	6	6	465.84
MICB	6	1	1	557.38	RARG	12	1	1	262.88
MTHFR	1	6	6	668.63	RGS4	1	3	3	490.13
MTRR	5	3	3	686.63	RPF2	6	1	1	732.38
MUC21	6	1	1	616.50	RPL13	16	2	2	395.57
MYH7	14	1	1	252.25	RPP21	6	1	1	0.00
MYLIP	6	1	1	832.50	RXRA	9	4	4	426.91

Supplement table 1 (cont.). Genomic regions, size, and average coverage by gene

Gene	Chromosome	Number regions	Total size (pb)	Mean coverage	Gene	Chromosome	Number regions	Total size (pb)	Mean coverage
RYR1	19	45	45	674.46	SLCO5A1	8	5	5	482.43
SCN1A	2	3	3	561.75	SOD2	6	2	2	548.19
SELE	1	1	1	952.38	SPECC1L	22	1	1	200.13
SELP	1	1	1	507.63	SPG7	16	8	8	620.44
SEMA3C	7	2	2	769.50	SPN	16	7	7	373.72
SERPINA7	X	7	7	763.02	SRY	Y	7	715	40.86
SERPINE1	7	1	1	367.25	SULT1A1	16	3	3	678.67
SIGLEC12	19	1	1	638.50	SULT1A2	16	5	5	587.78
SIVA1	14	1	1	269.00	SULT1B1	4	6	6	514.31
SLC10A1	14	7	7	978.81	SULT1C2	2	9	9	796.60
SLC10A2	13	8	8	711.30	SULT1C4	2	7	7	663.61
SLC13A1	7	7	7	580.45	SULT1E1	4	5	5	607.40
SLC14A2	18	2	2	735.07	SULT2A1	19	6	6	727.44
SLC15A1	13	19	19	812.04	SULT2B1	19	7	7	618.47
SLC15A2	3	10	10	906.10	SULT4A1	22	5	5	566.50
SLC16A1	1	7	7	836.32	TANC1	2	7	7	721.70
SLC19A1	21	5	5	438.13	TBL1Y	Y	1	1	125.75
SLC22A1	6	30	31	942.09	TCF7L2	10	7	7	604.73
SLC22A11	11	6	6	510.84	TGFBR3	1	1	1	97.50
SLC22A12	11	2	2	403.07	TNF	6	9	9	904.04
SLC22A13	3	7	7	507.05	TOMM40	19	1	1	516.88
SLC22A14	3	6	6	588.15	TPH2	12	2	2	627.69
SLC22A16	6	1	1	519.13	TPMT	6	9	9	554.04
SLC22A2	6	16	19	752.27	TPSG1	16	2	2	231.07
SLC22A3	6	5	5	685.65	TRIM40	6	1	1	0.13
SLC22A4	5	7	16	674.49	TSPY8	Y	1	1	122.00
SLC22A5	5	8	8	717.52	TTN	2	1	1	347.50
SLC22A6	11	7	8	447.47	TYMS	18	5	5	1027.90
SLC22A8	11	11	11	636.59	UGT1A1	2	29	62	1074.66
SLC25A27	6	3	3	410.25	UGT2A1	4	7	7	622.09
SLC28A1	15	27	27	794.69	UGT2B11	4	3	3	780.13
SLC28A2	15	7	7	950.50	UGT2B15	4	6	6	616.94
SLC28A3	9	7	7	644.59	UGT2B17	4	14	504	147.66
SLC29A2	11	6	6	484.54	UGT2B28	4	3	3	686.79
SLC35B2	6	9	9	693.46	UGT2B4	4	7	7	631.29
SLC47A2	17	3	3	338.55	UGT2B7	4	8	8	739.52
SLC5A6	2	7	7	597.11	UGT8	4	5	5	1058.18
SLC6A4	17	7	46	255.18	UMPS	3	4	4	726.35
SLC7A5	16	3	3	700.17	USP24	1	1	1	752.50
SLC7A7	14	7	7	685.41	USP40	2	8	8	1044.28
SLC7A8	14	7	7	605.40	USP9Y	Y	1	1	110.88
SLC9A7	X	2	2	383.75	VDR	12	3	3	593.46
SLCO1A2	12	16	17	540.64	VKORC1	16	22	22	613.28
SLCO1B1	12	18	18	643.56	XDH	2	8	8	666.47
SLCO1B3	12	7	11	556.13	XRCC1	19	3	3	468.79
SLCO2B1	11	7	7	648.79	YEATS4	12	1	1	535.13
SLCO3A1	15	6	7	572.52	ZBTB42	14	1	1	623.38
SLCO4A1	20	5	5	521.43	ZNRD1	6	1	1	0.00

Bibliography

- Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, *et al.* Pharmacogenomics. *Lancet* [Internet]. 2019;6736(19):1-12. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619312760>
- Han SM, Park J, Lee JH, Lee SS, Kim H, Han H, *et al.* Targeted Next-Generation Sequencing for Comprehensive Genetic Profiling of Pharmacogenes. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(3):396-405.
- Ji Y, Si Y, McMillin GA, Lyon E. Clinical pharmacogenomics testing in the era of next generation sequencing: challenges and opportunities for precision medicine. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2018;18(5):411-21. Available at: <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1461561>
- Bank P, Caudle K, Swen J, Gammal R, Whirl-Carrillo M, Klein T, *et al.* Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;44:57. Available at: <http://onlineibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.762/full>
- Bousman CA, Jaksa P, Pantelis C. Systematic evaluation of commercial pharmacogenetic testing in psychiatry. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2017;27(11):387-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777243>
- Kalman LV, Agúndez JAG, Appell ML, Black JL, Bell GC, Boukouvla S, *et al.* Pharmacogenetic Allele Nomenclature: International Workgroup Recommendations for Test Result Reporting. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;99(2):172-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26479518>
- Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2019 Oct 31. Available at: <https://academic.oup.com/nar/advance-article/doi/10.1093/nar/gkz950/5610347>
- Wittig M, Anmarkrud JA, Kassens JC, Koch S, Forster M, Ellinghaus E, *et al.* Development of a high-resolution NGS-based HLA-typing and analysis pipeline. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2015;43(11):e70-e70. Available at: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkv184>
- Agilent Technologies. SureSelectXT Target Enrichment System for Illumina Paired-End Multiplexed Sequencing Library [Internet]. 2019 [accessed 06/07/2020]. Available at: <https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/Public/G7530-90000.pdf>
- Qiagen. Manual de instrucciones de uso de QIAseq[®] DSP DNA [Internet]. 2015 [accessed 06/07/2020]. Available at: <https://www.qiagen.com/fr/resources/download.aspx?id=8bc88dad-4140-467e-af10-e390fd193865&lang=es-ES>
- Illumina. HiSeq 1500 System Guide [15035788 v03] [Internet]. 2019 [accessed 06/07/2020]. Available at: https://emea.support.illumina.com/downloads/hiseq_1500_user_guide_15035788.html
- Ochoa JP, Sabater-Molina M, García-Pinilla JM, Mogensen J, Restrepo-Córdoba A, Palomino-Doza J, *et al.* Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;72(20):2457-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30442288>
- Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, *et al.* Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;68(22):2440-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908349>
- Trujillo-Quintero JP, Gutiérrez-Agulló M, Ochoa JP, Martínez-Martínez JG, de Uña D, García-Fernández A. Familial Brugada Syndrome Associated With a Complete Deletion of the SCN5A and SCN10A Genes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2019;72(2):176-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650450>
- The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* [Internet]. 2012;491(7422):56-65. Available at: <http://www.nature.com/articles/nature11632>
- Numanagić I, Malikić S, Pratt VM, Skaar TC, Flockhart DA, Sahinalp SC. Cypripi: exact genotyping of CYP2D6 using high-throughput sequencing data. *Bioinformatics* [Internet]. 2015;31(12):i27-34. Available at: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article-lookup/doi/10.1093/bioinformatics/btv232>
- Lee S, Wheeler MM, Patterson K, McGee S, Dalton R, Woodahl EL, *et al.* Stargazer: a software tool for calling star alleles from next-generation sequencing data using CYP2D6 as a model. *Genet Med* [Internet]. 2019;21(2):361-72. Available at: <https://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0054-0>
- Zook JM, Chapman B, Wang J, Mittelman D, Hofmann O, Hide W, *et al.* Integrating human sequence data sets provides a resource of benchmark SNP and indel genotype calls. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2014;32(3):246-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531798>
- BCFtools - Variant Calling [Internet] [accessed 06/08/2020]. Available at: <https://samtools.github.io/bcftools/howtos/variant-calling.html>
- Pratt VM, Everts RE, Aggarwal P, Beyer BN, Broeckel U, Epstein-Baak R, *et al.* Characterization of 137 Genomic DNA Reference Materials for 28 Pharmacogenetic Genes: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2016;18(1):109-23. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.08.005>
- Pratt VM, Zehnauer B, Wilson JA, Baak R, Babic N, Bettinotti M, *et al.* Characterization of 107 Genomic DNA Reference Materials for CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, and UGT1A1. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2010;12(6):835-46. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525157810601341>
- Arbitrio M, Di Martino MT, Scionti F, Agapito G, Hiram Guzzi P, Cannataro M, *et al.* DMETTM (Drug Metabolism Enzymes and Transporters): a Pharmacogenomic platform for precision medicine. *Oncotarget* [Internet]. 2016;5(0). Available at: <http://www.oncotarget.com/abstract/9927>
- Agena Bioscience: iPLEX[®] PGx Pro Panel Flyer [Internet] [accessed 06/04/2020]. Available at: <https://agenabio.com/resources/product-literature/>
- Twist GP, Gaedigk A, Miller NA, Farrow EG, Willig IK, Dinwiddie DL, *et al.* Constellation: a tool for rapid, automated phenotype assignment of a highly polymorphic pharmacogene, CYP2D6, from whole-genome sequences. *npj Genomic Med* [Internet]. 2016;1(August 2015):15007. Available at: <http://www.nature.com/articles/npjgenmed20157>
- Gaedigk A, Turner A, Everts RE, Scott SA, Aggarwal P, Broeckel U, *et al.* Characterization of Reference Materials for Genetic Testing of CYP2D6 Alleles: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2019;21(6):1034-52. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.06.007>
- Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2009;19(7):559-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19512959>
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, *et al.* Clinical pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127-34.
- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia I, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, *et al.* Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2011;89(5):662-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412232>
- Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, Monzon JG, Gelmon KA, Ross CJ, *et al.* CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;173(3):521-32. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-5027-0>
- Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino K, Prows CA, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;102(2):213-8. Available at: <http://www.pharmgkb.org/page/cpic/>
- Madadi P, Amstutz U, Rieder M, Ito S, Fung V, Hwang S, *et al.* Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(3):369-96.
- Klein TE, Ritchie MD. PharmCAT: A Pharmacogenomics Clinical Annotation Tool. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;104(1):19-22. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.928>
- Numanagić I, Malikić S, Ford M, Qin X, Toji L, Radovich M, *et al.* Allelic decomposition and exact genotyping of highly polymorphic and structurally variant genes. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):828. Available at: <http://www.nature.com/articles/s41467-018-03273-1>
- Barbarino JM, Kroetz DL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for human leukocyte antigen B. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2015;25(4):205-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25647431>
- Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I. The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research. *J Hum Genet* [Internet]. 2015;60(11):665-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311539%5Chttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4660052>
- Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, Kip NS, Klee EV, Lincoln SE, *et al.* Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2018;20(1):4-27. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525157817303732>
- Hovelson DH, Xue Z, Zawistowski M, Ehm MG, Harris EC, Stocker SL, *et al.* Characterization of ADME gene variation in 21 populations by exome sequencing. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2017;27(3):89-100. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01213011-9000000000-99273>
- Kozyra M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response. *Genet Med.* 2017;19(1):20-9.
- Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. How to Consider Rare Genetic Variants in Personalized Drug Therapy. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;103(5):745-8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.976>



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente

Informed consent process in clinical trials: development of a patient-reported questionnaire

Marta Ruiz de Hoyos¹, Elena Villamañán-Bueno², Emma Fernández de Uzquiano³, Pilar Gómez-Salcedo, María del Río-Durango², Jesús Frías-Iniesta⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Hestia Madrid, Madrid, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ³Secretaría técnica del Comité Ético de Investigación con medicamentos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁴Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Marta Ruiz de Hoyos
C/ Jesús Aprendiz, 6
28009 Madrid, España.

Correo electrónico:
mruizhoyos@gmail.com

Recibido el 27 de febrero de 2020;
aceptado el 25 de junio de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11430

Cómo citar este trabajo

- Ruiz de Hoyos M, Villamañán-Bueno E, Fernández de Uzquiano E, Gómez-Salcedo P, del Río-Durango M, Frías-Iniesta J. Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente. Farm Hosp. 2020;44(6):254-71.

Resumen

Objetivo: Desarrollar un cuestionario en español dirigido a evaluar el proceso de información y obtención del consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente. Con esta herramienta se pretende analizar en los pacientes que participan en un ensayo clínico los siguientes aspectos: la experiencia y desarrollo práctico del proceso de consentimiento informado, su nivel de satisfacción con dicho proceso y su nivel de comprensión del estudio.

Método: Estudio de desarrollo, adaptación y validación de un cuestionario autocumplimentable para evaluar el proceso de consentimiento informado a través de la información obtenida de los pacientes. Los pasos seguidos fueron: revisión bibliográfica, generación de un *pool* de *items*, redacción del cuestionario, revisión por expertos, pilotaje, optimización y análisis de legibilidad. También se realizó una evaluación, selección, traducción y adaptación al español de una herramienta disponible en lengua inglesa que permitiese valorar la comprensión del paciente de la información.

Abstract

Objective: To develop a Spanish-language questionnaire aimed at evaluating patients' perception of the way they are briefed and their consent is obtained prior to participating in clinical trials. The tool was conceived to evaluate the following aspects: patients' personal experience, the way the informed consent process was implemented in practice, patients' level of satisfaction with the process, and their level of understanding of the study itself.

Method: This study looked into the development, adaptation and validation of a self-administered questionnaire intended to evaluate the informed consent process on the basis of information provided by respondents. The steps followed included: literature review, generation of an items pool, drawing up of the questionnaire, expert review, piloting, and reading ease optimization and analysis. A commonly-used English-language questionnaire was evaluated, translated into Spanish and adapted so as to determine the extent to which subjects understood the information conveyed to them.

PALABRAS CLAVE

Consentimiento informado; Ensayos clínicos como asunto; Satisfacción del paciente; Comprensión; Toma de decisiones; Encuestas y cuestionarios; Estudios de validación.

KEYWORDS

Informed consent; Clinical trials as topic; Patient satisfaction; Comprehension; Decision making; Surveys and questionnaires; Validation study.



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: El cuestionario quedó conformado por cuatro apartados que permiten evaluar: 1) datos sociodemográficos, 2) aspectos prácticos relacionados con el desarrollo del proceso de consentimiento informado, 3) valoración del paciente del proceso (satisfacción, expectativas y motivaciones), 4) grado de comprensión. Para valorar la comprensión se seleccionó el cuestionario *Quality of Informed Consent questionnaire*, que fue traducido por tres traductores bilingües. Se incluyeron tres preguntas adicionales para evaluar la comprensión de conceptos relacionados con el equívoco terapéutico y el enmascaramiento de los tratamientos. La validez de contenido fue evaluada mediante consulta con un panel de expertos. En el análisis de legibilidad se obtuvo un valor de Índice de Flesch-Szigriszt de 64,34 equivalente a un grado de dificultad "normal" en la escala Inffesz. En el estudio piloto se entrevistó a 32 pacientes que mostraron no tener dificultades para comprender las preguntas ni problemas a la hora de utilizar las escalas de respuesta. El tiempo medio de cumplimentación del cuestionario fue de 16,6 minutos.

Conclusiones: La herramienta desarrollada es útil a la hora de conocer y valorar el proceso de consentimiento informado desde la perspectiva del paciente al que se le invita a participar en un estudio. Su aplicación podría resultar de ayuda a los investigadores para verificar que se ha seguido un adecuado proceso y para identificar aspectos concretos que son susceptibles de ser modificados y optimizados.

Introducción

En los últimos años ha surgido un interés creciente por conocer y mejorar el proceso de consentimiento informado (CI) en pacientes candidatos a participar en proyectos de investigación clínica^{1,2}. La teoría del CI se sustenta en una sólida base legal y ética que establece que el consentimiento, otorgado de forma libre y voluntaria, constituye un elemento fundamental dentro de los estudios de investigación³.

El CI es un proceso largo, complejo y dinámico, que exige un alto nivel de compromiso, respeto y rigor por parte de los profesionales sanitarios, investigadores y órganos evaluadores. De esta forma, solo deberían participar en un estudio clínico aquellos pacientes que han recibido información de forma adecuada, comprenden los aspectos básicos del estudio y son capaces de consentir de forma autónoma⁴.

La literatura acerca de cómo debe ser el proceso de CI es extensa, pudiéndose encontrar numerosas guías y documentos que establecen cómo debe llevarse a cabo dicho proceso⁵⁻⁹. Sin embargo, durante mucho tiempo se ha trabajado sobre un modelo teórico, ignorándose muchas de las dificultades que surgen en la práctica clínica. En este sentido, se han documentado una serie de problemas y limitaciones que pueden afectar a la calidad del proceso e incluso cuestionar su validez⁴. La burocratización del CI y su reducción a un acto legal, las dificultades con las hojas de información al paciente (HIP), los problemas de comprensión o el equívoco terapéutico son algunas de las dificultades que encontramos en la literatura¹⁰⁻¹⁶. De esta forma, es posible que la práctica cotidiana del CI diste mucho del ideal teórico y de los objetivos propuestos.

En el ámbito español existen pocos datos y la mayoría de ellos proceden de trabajos que se han centrado en la evaluación del proceso de CI en la práctica médica habitual y no en el contexto de la investigación^{17,18}. Sin embargo, la propia naturaleza experimental conlleva un mayor grado de incertidumbre terapéutica que no siempre es fácil de transmitir y comprender.

El objetivo del presente estudio es desarrollar y validar un cuestionario en español para analizar el proceso de CI desde la perspectiva del paciente que participa en un ensayo clínico con medicamentos. Más concretamente, este trabajo pretende diseñar una herramienta que permita conocer cómo se desarrolló el proceso de CI, cuál es la valoración del paciente de dicho proceso y cuál es su nivel de comprensión del ensayo clínico en el que participa.

Métodos

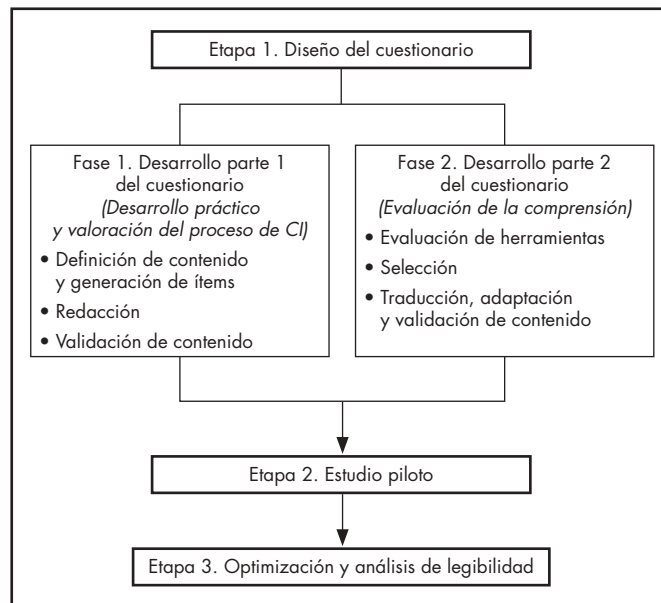
Estudio de desarrollo, adaptación y validación para generar un cuestionario en español y autocumplimentable que permita evaluar el proceso de CI desde la perspectiva del paciente.

La investigación se desarrolló en tres etapas, siguiendo el esquema de la figura 1.

Results: In its final version, the questionnaire came to comprise four sections intended to evaluate: 1) socio-demographic data; 2) practical aspects related with the development of the informed consent process; 3) patients' perception of the process (satisfaction, expectations and motivations); and 4) their level of understanding. Understanding was gaged using the QulC questionnaire, translated by three bilingual translators. Additional questions were included to evaluate the understanding of concepts related with blinding and therapeutic misconception. The validity of the contents was evaluated by consulting with an expert panel. The reading ease analysis yielded an IFSZ score of 64.34, equivalent to an "average difficulty" grade on the Inffesz scale. In the pilot study, interviews were held with 32 patients, who did not appear to have any difficulties in understanding the questions asked of them or in using Likert-type scales to respond. Mean completion time was 16.6 minutes.

Conclusions: The tool developed as part of this study has shown itself capable of providing an understanding and an assessment of the informed consent process from the perspective of a patient who is invited to participate in a clinical trial. Implementation of the questionnaire could help investigators ascertain that the process has been correctly executed and identify specific aspects that may require to be changed or optimized.

Figura 1. Esquema general del estudio.



Etapa 1. Diseño del cuestionario

Fase 1. Desarrollo de la primera parte del cuestionario

Se elaboró una primera parte dirigida a conocer la experiencia del paciente del proceso de CI, recogiendo tanto aspectos prácticos de su desarrollo como aspectos relacionados con la valoración subjetiva del paciente de dicho proceso.

Los pasos seguidos fueron:

1. Definición de contenido y generación de ítems. Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó: regulación vigente en materia de investigación^{19,20}, recomendaciones éticas relativas al CI^{5,7}, trabajos de expertos^{8,9} y herramientas disponibles para valorar el proceso de CI²¹⁻²³. Se llevó a cabo también una revisión de las referencias bibliográficas de los artículos incluidos para identificar estudios adicionales. A partir de aquí un equipo de expertos en bioética y metodología de investigación extrajeron las dimensiones que abordan los elementos esenciales del proceso de CI y definieron los ítems que mejor se ajustaban a los objetivos de nuestro cuestionario.

- Redacción del cuestionario. Una vez seleccionados los ítems, se ordenaron de forma lógica y se formularon las preguntas.
- Validación de contenido. El cuestionario fue evaluado por un panel de expertos que incluía miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm), personal de los servicios de farmacia hospitalaria y de farmacología clínica y un experto en metodología de la investigación. Se estableció el porcentaje de acuerdo entre expertos a la hora de evaluar la adecuación, relevancia y claridad de cada uno de los ítems propuestos.

Fase 2. Desarrollo de la segunda parte del cuestionario

Se desarrolló una segunda parte dirigida a evaluar la comprensión del paciente de la información proporcionada durante el proceso de CI. Para ello, se procedió a seleccionar y adaptar alguna de las herramientas validadas disponibles en lengua inglesa.

Los pasos seguidos fueron:

- Evaluación de herramientas.

Se realizó una revisión bibliográfica de estudios publicados en Pub-Med (Medline), IBECs, MEDES y COCHRANE que incluyeran instrumentos estandarizados para evaluar la comprensión de los pacientes, excluyéndose aquellos desarrollados específicamente para pacientes con alteraciones en la capacidad de consentir o aquellos que no aportaban datos de validación.

Posteriormente se realizó una evaluación de su calidad y aplicabilidad basándonos en los siguientes criterios: constructo, áreas evaluadas, generación de ítems, método de evaluación, tiempo de administración, ítems, puntuación y validación.

- Selección de la herramienta.

Se establecieron los siguientes criterios de selección: incorporación de medidas objetivas para medir la comprensión, adecuación a los requisitos y normativa y viabilidad para su implementación. Para esto se exigió que fuese autocumplimentable y que no exigiese codificación de las respuestas.

- Traducción y adaptación al español.

La traducción se realizó de forma independiente por un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria, un investigador experto en calidad asistencial y un lingüista. Todos ellos poseían experiencia en el ámbito de la investigación, eran bilingües y su lengua materna era el español.

La validez de contenido fue evaluada mediante consulta con el mismo panel de expertos que para la fase 1.

Etapa 2. Estudio piloto

Después de unificar ambas partes, el cuestionario completo se administró a una muestra de pacientes con el objetivo de evaluar la propiedad y viabilidad del instrumento en un escenario real.

Se incluyeron pacientes adultos que estaban participando en algún ensayo clínico con medicamentos llevado a cabo en nuestro centro y para el que se les había requerido la firma de un formulario de CI en los últimos 30 días. Se excluyeron pacientes que no sabían leer o escribir, que estaban participando en ensayos no terapéuticos o en ensayos de fase IV. Se estableció un tamaño muestral de 30 pacientes por considerarse adecuado para un primer análisis exploratorio. La selección de la muestra se realizó mediante muestreo de conveniencia y la duración del estudio fue de dos meses. Se registró el tiempo de cumplimentación y se valoró mediante entrevista individual con los pacientes la claridad de las preguntas y la idoneidad del formato del cuestionario. Además, se registraron los comentarios y sugerencias propuestos por los pacientes.

A todos los pacientes se les proporcionó información verbal y escrita sobre el proyecto y se les solicitó la firma de un formulario de CI. El estudio fue aprobado por el CEIm del Hospital Universitario La Paz.

Etapa 3. Optimización y análisis de legibilidad

A partir de los resultados del pilotaje se rediseñó el cuestionario definitivo. Para analizar la legibilidad se aplicó el Índice de Flesch-Szigriszt (IFSZ), versión española del Índice de Flesch y considerada de referencia para analizar la dificultad sintáctica de textos en español²⁴.

$$IFSZ = 206,835 - 62,3 \times (\text{Sílabas/Palabras} - \text{Palabras/Frases})$$

La escala Inflesz se utilizó para determinar la comprensibilidad del texto en función del IFSZ. Una puntuación IFSZ ≥ 55 indica que la comprensibilidad del texto es aceptable.

Resultados

Diseño del cuestionario

Primera parte del cuestionario

Después de revisar y evaluar la información encontrada, se generó un grupo de ítems relacionados con el desarrollo práctico del proceso de CI y un grupo de ítems relacionados con la valoración del paciente del proceso. La tabla 1 muestra las dimensiones e ítems incluidos en el cuestionario, así como los números de preguntas que corresponden a cada uno de ellos.

A partir de la tabla 1 se redactaron 27 preguntas cerradas dirigidas a conocer la experiencia del paciente del proceso global de CI. En la mayoría de las preguntas se utilizó una escala Likert con cinco opciones de respuesta, que van desde "Totalmente en desacuerdo" hasta "Totalmente de acuerdo". En algunos ítems se utilizó una escala visual numérica de 0 a 10. En aquellos casos en los que no era posible utilizar ninguna de estas escalas se recurrió a otros tipos de preguntas (dicotómicas o politómicas).

Durante el proceso de validación de contenido se obtuvo un porcentaje de acuerdo entre los expertos superior al 70% para todos los ítems, por

Tabla 1. Desarrollo del cuestionario: ítems y dimensiones del consentimiento informado evaluadas

Parte 1 del cuestionario			
Objetivos	Ítems	Dimensiones	Preguntas
Desarrollo práctico del proceso de CI	Profesional sanitario que proporcionó la información	Experiencia	1, 2, 3
	Conversación y discusión del estudio como parte del proceso de información	Experiencia	4
	Tiempo que duró el proceso de información	Experiencia	5
	Lugar donde se desarrolló el proceso de información	Experiencia	6
	Empleo de recursos multimedia	Experiencia	7
	Presencia de un familiar o conocido cercano	Experiencia	8
	Situación del paciente: ingresado/ambulante	Experiencia	9
	Fuentes de información consultadas	Experiencia	10
	Personas del entorno del paciente consultadas	Experiencia	11
	Lectura de la HIP	Experiencia	12
	Tiempo desde que se propone participar en el ensayo hasta la firma del CI	Experiencia	13
	Entrega de una copia firmada del formulario de CI	Experiencia	14

Tabla 1 (cont.). Desarrollo del cuestionario: ítems y dimensiones del consentimiento informado evaluadas

Parte 1 del cuestionario			
Objetivos	Ítems	Dimensiones	Preguntas
Valoración y percepción del proceso de CI	1. Motivaciones para participar	Motivaciones-expectativas	15, 16
	2. Valoración del proceso de información		21
	2.1 Características de la información proporcionada: claridad y complejidad de la HIP, relevancia de la HIP, equivalencia entre información oral y escrita, cantidad total de información, información comprensible	Satisfacción-expectativas	18, 19
	2.2 Condiciones del entorno asistencial en el que tuvo lugar el proceso de CI: tiempo y lugar, respeto a la intimidad y privacidad	Satisfacción-expectativas	19
	2.3 Trato profesional y humano: comunicación clara y comprensible, posibilidad de preguntar dudas, trato cercano y empático	Satisfacción-expectativas	19
	3. Valoración del proceso de toma de decisiones		17
	Presión percibida	Autonomía	20
	Consecuencias de no participar	Autonomía	20
	Tiempo para tomar la decisión	Autonomía	20
	Otros factores que influyen en la decisión	Autonomía	20
	4. Expectativas del estudio		
	Riesgo	Consecuencias	24
	Beneficio	Consecuencias	25, 26
	Importancia del estudio	Consecuencias	27
Parte 2 del cuestionario			
Evaluación de la comprensión	1. Naturaleza experimental		
	El hecho de que se trata de un estudio de investigación	Finalidad	A1, B1
	Identificación de los tratamientos y procedimientos experimentales	Finalidad	A4, B5
	2. Proceso		
	Duración prevista de la participación de los sujetos	Consecuencias	A3, B3
	Para estudios que impliquen un riesgo mayor al mínimo, disponibilidad de seguro. Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión	Consecuencias	A17, B11
	Personas responsables de informar al sujeto y de contestar a sus dudas y preguntas	Expectativas	A18, B12
	3. Beneficios		
	Posibles beneficios esperados para el paciente derivados del estudio	Consecuencias	A9, A13, B7
	Posibles beneficios esperados para otros derivados del estudio	Consecuencias	A14, B8
	Objetivos según fase del estudio	Finalidad	A2, A5, A6, A7, A8, B2
	4. Riesgos y molestias		
	Posibles acontecimientos adversos, riesgos asumidos e incomodidades derivadas del estudio	Consecuencias	A12, B6
	5. Procedimientos usados		B4
	Aleatorización	Consecuencias	A11
	Escalada dosis	Consecuencias	A10
	Enmascaramiento	Consecuencias	A22, A23
	6. Alternativas		
	Tratamientos y procedimientos alternativos disponibles	Consecuencias	A16, B9
	7. Confidencialidad		
	Aspectos relativos a la confidencialidad y acceso a datos	Consecuencias	A15, B10
8. Voluntariedad			
Carácter voluntario de su participación	Autonomía	A19, B13	
Posibilidad de retirada en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico paciente ni que se produzca perjuicio en su tratamiento	Autonomía	A20	
9. Aspectos relativos al equivoco terapéutico	Ausencia de individualización	A4, A21, B5	

CI: consentimiento informado; HIP: hoja de información al paciente.

lo que se decidió no modificar ninguno. Basándonos en las opiniones de los expertos se eliminó la opción neutra intermedia de la escala Likert para evitar que las respuestas se decantasen en exceso hacia la opción menos comprometida. Además, se agruparon los ítems relacionados con la hoja de información al paciente.

En una segunda consulta, los expertos acordaron que las preguntas abordaban los elementos esenciales del CI, que la categorización de las respuestas era correcta y que la presentación de las preguntas era adecuada.

Segunda parte del cuestionario

De acuerdo con los criterios establecidos se seleccionaron los siguientes instrumentos que permiten valorar la comprensión del paciente: *Deacons Informed Consent Comprehension Test (DICCT)*²⁵, *Quality of Informed Consent questionnaire (QuIC)*²⁶, *Brief Informed Consent Evaluation Protocol (BICEP)*²², *Index of Clinical Trial Understanding (ICTU)*²⁷, *Questionnaire-Patient Understanding of Research (Q-PUR)*²⁸ y *Modular Informed Consent Comprehension Assessment (MICCA)*²⁹. Los resultados de la evaluación comparada se muestran en la tabla 2.

Después de evaluar las herramientas, se seleccionó el cuestionario QuIC, desarrollado por S. Joffe et al., por ser el instrumento que cumplía todos los criterios predefinidos.

El cuestionario se divide en dos partes o secciones. La sección A permite valorar el conocimiento real (objetivo) del paciente a través de 20 preguntas cerradas con tres posibles respuestas: de acuerdo, en desacuerdo o duda. La sección B evalúa el conocimiento percibido por el paciente (subjetivo) mediante 14 preguntas tipo Likert en las que se le solicita que evalúe cómo considera que comprendió varios aspectos del estudio. Las opciones de respuesta van desde 1 ("No comprendí nada") hasta 5 ("Lo comprendí muy bien").

Para la sección A se asignan 100 puntos por respuesta correcta, 0 puntos por respuesta incorrecta y 50 puntos si la respuesta es que "no está seguro". La puntuación global se calcula estimando la media de las puntuaciones. En la sección B se realiza un cálculo de la media de las puntuaciones de las 14 preguntas incluidas. La media resultante (rango 1 a 5) se transforma en una escala de 0 a 100. Para ambas secciones se considera que a mayor puntuación, mayor grado de comprensión.

Las traducciones se realizaron intentando mantener siempre la equivalencia semántica y conceptual de la versión inglesa, así como la estructura original. Debido a que no se encontraron apenas discrepancias entre las versiones realizadas por cada traductor, se decidió no llevar a cabo un proceso de retrotraducción y se procedió a unificar la versiones en un solo documento.

Se les solicitó que evaluaran la versión española de acuerdo a suficiencia, claridad, coherencia y relevancia de los ítems. Los expertos concluyeron que el cuestionario permitía la evaluación de los aspectos esenciales de un estudio que, según las normas de buenas prácticas clínicas y la regulación vigente, deben conocer los pacientes que participan en un ensayo clínico.

Además, se decidió incluir cuatro preguntas adicionales para evaluar la comprensión de aspectos relativos al enmascaramiento de los tratamientos y al equívoco terapéutico (preguntas 21, 22, 23 de la parte A). A la hora de analizar los resultados, estas preguntas fueron evaluadas de forma independiente.

La tabla 1 muestra los ítems incluidos y las dimensiones del CI evaluadas en esta segunda parte del cuestionario.

Estudio piloto

Se incluyeron 32 pacientes, el 50% varones ($n = 16$) y con una media de edad de $59,2 \pm 17,3$ años. De ellos, 19 (59,4%) estaban participando en ensayos clínicos de fase III, 12 (37,5%) de fase II y 1 (3,1%) de fase I. Las especialidades médicas más representadas fueron oncología (9; 28,1%), reumatología (8; 25%), medicina interna (6; 18,8%) y digestivo (5; 15,6%).

La tabla 3 muestra las principales respuestas obtenidas en la primera parte del cuestionario, dirigida a conocer la experiencia y valoración del paciente del proceso global de CI.

En la segunda parte del cuestionario (evaluación del grado de comprensión), se obtuvo una puntuación media global de 69,5 (desviación estándar [DE] = 10) para la comprensión objetiva y de 77,4 (intervalo intercuarílico [IQR] = 67,3-85,3) para la comprensión subjetiva. Las preguntas 21, 22 y 23 de la sección A se analizaron de forma independiente, obteniéndose una puntuación media de 69,4, 66,1 y 68,8, respectivamente.

El tiempo medio de cumplimentación fue de 16,6 minutos (rango: 14-20). Con respecto a la aceptabilidad del cuestionario, todos los pacientes entrevistados valoraron de forma positiva la claridad de las preguntas y la idoneidad del formato del cuestionario. A raíz de los comentarios de los pacientes se modificó la pregunta 19.4 (se sustituyó el término "confidencialidad" por "intimidad y privacidad"), se decidió resaltar tipográficamente parte del texto de las preguntas para evitar el efecto de respuesta automático-repetitiva y se eliminó una pregunta relacionada con la cantidad de información proporcionada por considerarse repetida.

Optimización y análisis de legibilidad

Concluido el pilotaje se rediseñó el cuestionario definitivo (Anexo 1), que quedó conformado por los siguientes apartados: datos generales, desarrollo práctico del proceso de CI, valoración del proceso de CI y evaluación de la comprensión.

En el análisis de la legibilidad se obtuvo un valor IFSZ de 64,34, equivalente a un grado de dificultad "normal" en la escala Inflesz.

El cuestionario fue aprobado por el Comité de Innovación del Hospital La Paz, se registró ante el notario del Ilustre Colegio Notarial de Madrid D. Miguel García Gil el 29/11/2019 y le fue asignado el número de protocolo 2145³⁰.

Discusión

Durante los últimos años se vienen desarrollando varias herramientas que permiten evaluar el proceso de CI en investigación clínica^{21,22,25,29}. A pesar de que su uso y aplicación suponen un gran avance, ninguna de ellas se adapta completamente a los objetivos de nuestro estudio, ya que generalmente se centran en analizar de forma aislada aspectos concretos del proceso, tales como el contenido de la información suministrada, la comprensión, el equívoco terapéutico o las motivaciones de los pacientes para participar en un estudio. Por otro lado, la mayoría de ellas son elaboradas en entornos geográficos distintos al nuestro, lo que ha dificultado su aplicación sin llevar a cabo previamente un proceso de adaptación que tenga en cuenta las posibles diferencias lingüísticas, culturales y sociosanitarias.

Nuestra herramienta fue desarrollada con el objetivo de conocer y valorar el proceso global de CI desde la perspectiva del paciente al que se le ha solicitado su consentimiento. De esta forma, permite identificar y comprender tanto las fortalezas como las limitaciones que ellos perciben durante el proceso de información y de toma de decisiones.

Se elaboró un cuestionario autocumplimentable, facilitando así el acceso a mayor número de pacientes y disminuyendo el sesgo del entrevistador. A diferencia de otros métodos^{23,25}, no se han incorporado preguntas abiertas, ya que estas dificultan la codificación y estandarización de las respuestas y suponen una carga para el paciente y el investigador superior.

En nuestro cuestionario se ha incluido la versión traducida y adaptada del QuIC, que constituye un método práctico y sencillo para valorar la comprensión de los pacientes tras el proceso de CI. Esta herramienta está diseñada para ser utilizada en estudios oncológicos, lo que puede limitar su aplicación en otro tipo de patologías y especialidades médicas. Sin embargo, el hecho de que ninguna de las preguntas incluidas sean específicas de la investigación en cáncer nos ha permitido su adaptación y validación para su uso en otras especialidades. En este sentido, todas las preguntas incluidas en el QuIC van dirigidas a evaluar aspectos generales y básicos que debe conocer un paciente que participa en un ensayo clínico independientemente de la patología o fármacos investigados. A pesar de ello consideramos necesario realizar estudios complementarios que confirmen nuestros hallazgos y evalúen las propiedades psicométricas de la versión traducida y adaptada del QuIC.

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, nuestro cuestionario está dirigido exclusivamente a evaluar el proceso de CI en pacientes que están participando en estudios de investigación clínica. No incluye pacientes que, tras ser informados e invitados a participar en un estudio, no son finalmente incluidos en él, bien porque rehúsan voluntariamente o bien porque no cumplen algún criterio necesario. Por otro lado, debido a que la información se obtiene a partir de aquello que el paciente recuerda es posible que puedan presentarse variaciones en los resultados debido a diferencias con los hechos reales.

Tabla 2. Características comparadas de las herramientas evaluadas

Herramienta	Constructo	Áreas de conocimiento	Generación de ítems	Método de evaluación	Tiempo	Ítems	Tipos de preguntas	Puntuación	Validación
<i>Deaconess Informed Consent Comprehension Test (DICCT)</i> Miller C, et al., 1996	Comprensión	Naturaleza experimental Proceso Beneficios Riesgos y molestias Alternativas Voluntariedad Confidencialidad	Normativa de EE.UU. sobre CI	Entrevista estructurada	< 10 min	14 ítems	Preguntas abiertas sobre: - Aspectos genéricos de investigación - Aspectos específicos de cada estudio	Comprensión: valores entre 0 y 28 puntos	Concordancia interobservadores (r = 0,84) Correlación de la puntuación con: - Test WAISR (r = 0,44) - Test WRATR (r = 0,38)
<i>Quality of Informed Consent (QuIC)</i> Joffe S, et al., 2001	Comprensión objetiva (real) Comprensión subjetiva (percibida por el paciente)	Naturaleza experimental Proceso Beneficios Riesgos y molestias Aleatorización Confidencialidad Alternativas Voluntariedad Equivoco terapéutico	Normativa federal de EE.UU. Trabajos del autor Appelbaum sobre el equivoco terapéutico Recomendaciones del grupo de trabajo NCI	Cuestionario autocomplimentable	< 10 min	34 ítems	Preguntas sobre aspectos genéricos de un ensayo clínico - Parte A: 20 afirmaciones con tres posibles respuestas (de acuerdo, en desacuerdo, no está seguro) - Parte B: 14 preguntas con escala Likert	Comprensión objetiva: valores entre 0 y 100 Comprensión subjetiva: valores entre 1 y 5 Puntuación global: valores entre 0 y 100	Test-retest: - Parte A: ICC = 0,66 - Parte B: ICC = 0,77
<i>Brief Informed Consent Evaluation Protocol (BICEP)</i> Sugarman J, et al., 2005	Calidad del consentimiento informado: - Autonomía de la decisión - Comprensión	Proceso Voluntariedad Beneficios Satisfacción Riesgos Equivoco terapéutico Naturaleza experimental	Revisión bibliográfica Consulta con expertos	Entrevista estructurada	< 10 min	15 ítems	Preguntas abiertas sobre aspectos genéricos	Puntuación TMAS: valores entre 0 y 5 Puntuación ICAS: valores entre 0 y 10	Concordancia interobservadores (ICC = 0,75)
<i>Questionnaire-Patient Understanding of Research (QPUR)</i> Hutchison C, et al., 2007	Comprensión de conceptos relacionados con: - Tratamiento estándar - Aleatorización - Placebo - Qué tratamiento es mejor	Naturaleza experimental Beneficios Incertidumbre Proceso Voluntariedad Aleatorización Placebo	Revisión bibliográfica Consulta con expertos Consulta con pacientes	Cuestionario autocomplimentable	< 11 min	13 ítems	Preguntas de respuesta múltiple sobre aspectos genéricos de los ensayos clínicos Cuatro posibles respuestas entre las que se incluye siempre la opción "No está seguro"	Comprensión: se calcula el porcentaje de respuestas correctas	Consistencia interna (α = 0,77)
<i>Modular Informed Consent Comprehension Assessment (MICCA)</i> Buccini LD, 2009	Comprensión de la información proporcionada en el CI	Naturaleza experimental Voluntariedad Proceso Confidencialidad Beneficios Riesgos Aleatorización Alternativas Equivoco terapéutico	Normativa de EE.UU., Australia, Canadá Estándares de buena práctica clínica Trabajos de otros autores	Cuestionario autocomplimentable en formato web	< 10 min	25 ítems	Preguntas cerradas sobre aspectos genéricos de investigación y sobre aspectos específicos de cada estudio - 14 tipo verdadero/falso - 11 de respuesta múltiple	Comprensión genérica Comprensión específica del estudio Comprensión global	Validez de contenido mediante consulta con expertos Consistencia interna (α = 0,89; 0,93)
<i>Index of Clinical Trial Understanding (ICTU)</i> Miller J, et al., 2011	Comprensión de: - Grupo control - Aleatorización - Tratamiento estándar - Placebo - Naturaleza del estudio	Proceso Aleatorización Naturaleza experimental	No se especifica	Cuestionario autocomplimentable (no descrito de forma explícita)	< 10 min	7 ítems	Preguntas sobre aspectos genéricos de los ensayos clínicos: - Abierta (ítem 1) - De respuesta múltiple (ítems 2, 3, 4 y 5) - Con escala Likert (ítems 6 y 7)	Comprensión: valores entre 0 y 9	Validez de constructo Validez predictiva

CI: consentimiento informado; ICC: coeficiente de correlación intraclass; NCI: National Cancer Institute; WAISR: Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos; WRATR: Prueba de Aprendizaje de Amplio Alcanoe.

Tabla 3. Estudio piloto: respuestas parte 1 del cuestionario

Desarrollo del proceso de consentimiento informado	n (%)
Tipo de información proporcionada	
Oral y escrita	32 (100,0%)
Profesional sanitario que proporcionó la información	
Ha sido atendido en alguna ocasión anterior por el mismo profesional sanitario	20 (62,5%)
Ha vuelto a ver al profesional que le informó después de la firma del CI	24 (75,0%)
Presencia de una enfermera durante la explicación	10 (31,3%)
Tiempo que duró el proceso de información	
– Menos de 15 min	8 (25,0%)
– Entre 15 y 30 min	17 (53,1%)
– Entre 30 min y 1 hora	7 (21,9%)
Lugar donde se desarrolló el proceso	
– Consulta	25 (78,1%)
– Habitación de ingreso	5 (15,6%)
– Otros	2 (6,3%)
Empleo de recursos multimedia	1 (3,1%)
Consulta de otras fuentes de información	10 (31,3%)
– Internet	5 (12,5%)
– Otros médicos	6 (18,8%)
Consulta con otras personas de su entorno	23 (71,9%)
Lectura de la HIP antes de firmar el formulario de CI	25 (78,1%)
Firma del CI se produce el mismo día que le proponen participar	16 (50,0%)
Entrega copia HIP firmada	32 (100,0%)
Valoración y percepción del proceso de consentimiento informado	
Motivo principal para participar	n (%)
– Curación	10 (31,3%)
– Mejor seguimiento y control de la enfermedad	6 (18,8%)
– Recomendación del equipo médico	7 (21,9%)
– Ayudar a futuros pacientes	3 (9,4%)
– Contribuir a generar conocimiento	3 (9,4%)
– Otros	3 (9,4%)
Valoración del proceso de CI*	n (%)
– Estoy satisfecho con el proceso de CI	30 (93,8%)
– La HIP era demasiado compleja	19 (59,4%)
– La HIP era demasiado extensa	18 (56,3%)
– He recibido suficiente información	25 (78,1%)
– El tiempo que duró el proceso de información fue adecuado	28 (87,5%)
– He tenido oportunidad de preguntar todas las dudas	31 (96,9%)
Valoración del proceso de toma de decisiones*	n (%)
– En algún momento me he sentido presionado	1 (3,1%)
– En algún momento he sentido que iba a ser peor tratado si no aceptaba participar	2 (6,3%)
– He tenido tiempo suficiente para tomar la decisión	25 (78,1%)
Expectativas del estudio	Media ± DE
– Puntuación riesgo para el paciente	2,9 ± 2,6
– Puntuación beneficio para el paciente	7,1 ± 2,6
– Puntuación beneficio para futuros pacientes	8,1 ± 1,7

CI: consentimiento informado; HIP: hoja de información al paciente. *Pacientes que afirmaron estar de acuerdo o totalmente de acuerdo.

La herramienta desarrollada es útil a la hora de conocer y valorar el proceso de CI desde la perspectiva del paciente al que se le solicita su autorización para participar en un estudio de investigación clínica. Su aplicación podría resultar de ayuda a los investigadores tanto para verificar que se ha llevado a cabo un adecuado proceso de CI, como para identificar aspectos concretos de la práctica clínica del CI que son susceptibles de ser mejorados.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Han contribuido a hacer posible el trabajo: Marta Moro y Alicia Herrero-Ambrosio.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, McConnell MV, Ashley EA, Kang G. Informed Consent. *N Engl J Med.* 2017;376(9):856-67. DOI: 10.1056/NEJMra1603773
2. Anderson EE, Newman SB, Matthews AK. Improving informed consent: Stakeholder views. *AJOB Empir Bioeth.* 2017;8(3):178-88. DOI: 10.1080/23294515.2017.1362488
3. Faden RR, Beauchamp TL, King, NMP. A history and theory of informed consent. Nueva York: Oxford University Press; 1986.
4. Grady C. Enduring and emerging challenges of informed consent. *N Engl J Med.* 2015;372(9):855-62. DOI: 10.1056/NEJMra1411250
5. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
6. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research; 1979 [consultado 14/02/2020]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>
7. World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: CIOMS; 2017.
8. Lentz J, Kennett M, Perlmutter J, Forrest A. Paving the way to a more effective informed consent process: Recommendations from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials.* 2016;49:65-9. DOI: 10.1016/j.cct.2016.06.005
9. Lorell BH, Mikita JS, Anderson A, Hallinan ZP, Forrest A. Informed consent in clinical research: Consensus recommendations for reform identified by an expert interview panel. *Clin Trials.* 2015;12(6):692-5. DOI: 10.1177/1740774515594362
10. Lidz CW, Albert K, Appelbaum P, Dunn LB, Overton E, Pivovarov E. Why is the therapeutic misconception so prevalent? *Camb Q Healthc Ethics.* 2015;356:231-41. DOI: 10.1017/S096318011400053X
11. Bleiberg H, Decoster G, de Gramont A, Rougier P, Sobrero A, Benson A, et al. A need to simplify informed consent documents in cancer clinical trials. A position paper of the ARCAD Group. *Ann Oncol.* 2017;28(5):922-30. DOI: 10.1093/annonc/mdx050
12. Koyfman SA, Reddy CA, Hizlan S, Leek AC, Kodish AE; Phase I Informed Consent (POIC) Research Team. Informed Consent conversations and documents: A qualitative comparison. *Cancer.* 2016;122(3):464-9. DOI: 10.1002/cncr.29759
13. Blease CR, Bishop FL, Kaptschuk TJ. Informed consent and clinical trials: where is the placebo effect? *BMJ.* 2017;356:j463. DOI: 10.1136/bmj.j463
14. Villamañán E, Ruano M, Fernández-de Uzquiano E, Lavilla P, González D, Freire M, et al. Informed consent in clinical research; Do patients understand what they have signed? *Farm Hosp.* 2016;40(3):209-18. DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10411
15. Tam NT, Huy NT, Thoa LT, Long NP, Trang NTH, Hirayama K, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2015;93(3):186-98H.
16. Villamañán E, Ruiz M, Fernández-de Uzquiano E, Lavilla P. Bridging the gap between researchers and patients: The role of the Institutional Review Boards in the informed consent process. *Eur J Bioeth JAHR.* 2017;8(16):191-208.

Aportación a la literatura científica

El consentimiento informado constituye uno de los pilares fundamentales en investigación, siendo no solo un requisito legal indispensable para llevar a cabo un ensayo clínico, sino también una exigencia ética para los profesionales sanitarios. A pesar de los esfuerzos que se han hecho a nivel teórico y regulatorio para mejorar el proceso de información y obtención del consentimiento, una revisión de la literatura actual nos muestra que surgen numerosas barreras y dificultades que pueden hacer que la práctica cotidiana diste mucho del ideal teórico.

Los resultados de este estudio nos ofrecen una nueva herramienta que nos permite acercarnos a la realidad del proceso de consentimiento informado y poder así evaluar cómo se lleva a cabo en la práctica habitual. Su aplicación puede resultar de utilidad a la hora de diseñar nuevas estrategias que permitan mejorar la calidad del proceso y garantizar que se ha obtenido un consentimiento que satisface correctamente las exigencias ético-legales.

17. Rodríguez Piñero JE, Tabernero Duque MJ, Rodríguez Calvo MS. Estudio descriptivo sobre la aplicación del Consentimiento Informado en centros sanitarios de Galicia (España). *Cuad Bioet.* 2018;29(95):69-79.
18. Guillén-Perales J, Luna-Maldonado A, Fernández-Prada M, Guillén-Solvas JF, Bueno-Cavanillas A. Calidad de la información en el proceso del consentimiento informado para anestesia. *Cir Esp.* 2013;91(9):595-601.
19. Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (Diario Oficial de La Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014).
20. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 307 (24 de diciembre de 2015).
21. Gillies K, Duthie A, Cotton S, Campbell MK. Patient reported measures of informed consent for clinical trials: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199775. DOI: 10.1371/journal.pone.0199775
22. Sugarman J, Lavori PW, Boeger M, Cain C, Edson R, Morrison V, et al. Evaluating the quality of informed consent. *Clin Trials Lond Engl.* 2005;2(1):34-41. DOI: 10.1191/1740774505cn066oa
23. Hoberman A, Shaikh N, Bhatnagar S, Haralam MA, Kearney DH, Colbom DK, et al. Factors that influence parental decisions to participate in clinical research: consenters vs nonconsenters. *JAMA Pediatr.* 2013;167(6):561-6. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.1050
24. Barrio-Cantalejo IM, Simón-Lorda P, Melguizo M, Escalona I, Marijuán MI, Hernando P. Validación de la Escala INFLEZ para evaluar la legibilidad de los textos dirigidos a pacientes. *Anales Sis San Navarra.* 2008;31(2):135-52.
25. Miller CK, O'Donnell DC, Searight HR, Barbarash RA. The Deaconess Informed Consent Comprehension Test: an assessment tool for clinical research subjects. *Pharmacotherapy.* 1996;16(5):872-8.
26. Jaffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent: a new measure of understanding among research subjects. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(2):139-47. DOI: 10.1093/jnci/93.2.139
27. Miller JD, Kotowski MR, Comis RL, Smith SW, Silk KJ, Colaizzi DD, et al. Measuring cancer clinical trial understanding. *Health Commun.* 2011;26(1):82-93. DOI: 10.1080/10410236.2011.527624
28. Hutchison C, Cowan C, Paul J. Patient understanding of research: developing and testing of a new questionnaire. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16(2):187-95. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2006.00732.x
29. Buccini LD, Iverson D [dir.]. Developing an instrument to measure informed consent comprehension in non-cognitively impaired adults [tesis doctoral en Internet]. [Wollongong]: University of Wollongong; 2009 [consultado 14/02/2020]. Disponible en: <http://ro.uow.edu.au/theses/3064>
30. Ruiz de Hoyos M, Villamañán Bueno E, Frías Inieta J. Protocolo no 2145. Cuestionario para la evaluación del proceso de Consentimiento Informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente (Versión A y Versión B). 29 de noviembre de 2019.

ANEXO 1

CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DEL PROCESO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN PACIENTES QUE PARTICIPAN EN ENSAYOS CLÍNICOS

Después de haber dado su consentimiento para participar en un estudio de investigación, queremos conocer su opinión sobre cómo se ha desarrollado todo el proceso de información y de obtención del consentimiento informado. Así mismo nos gustaría conocer su nivel de comprensión de diferentes aspectos relativos al estudio en el que participa. Con la información obtenida esperamos poder mejorar algunos aspectos de la investigación que se realiza en este centro.

Se trata de un cuestionario anónimo que sólo será utilizado con fines estadísticos y de investigación. El tiempo estimado para la cumplimentación del cuestionario es de 16 minutos aproximadamente.

Debe saber que la cumplimentación de este cuestionario es voluntaria y que puede decidir no hacerlo o cambiar su decisión en cualquier momento, sin que por ello se produzca perjuicio alguno.

Por favor, marque con una X la casilla que considere correcta o rellene la línea continua:

DATOS GENERALES

Fecha en que se rellena el cuestionario: _____

Sexo: Hombre Mujer

Edad: _____

Nivel de estudios terminados:

Sin estudios Estudios primarios Enseñanza secundaria Estudios universitarios o equivalentes

Situación laboral actual:

Estudiante Becario o en prácticas Empleado por cuenta propia o ajena Desempleado

Jubilado o pensionista Otra: _____

Lengua materna: Español Otra: _____

En caso de que NO sea el español su lengua materna: ¿Ha supuesto el idioma un problema para la comprensión del estudio?

Sí No No está seguro

¿Ha participado en otros estudios de investigación? Sí No No está seguro

Si fue que Sí: ¿Cuál fue su nivel de satisfacción con el estudio? Satisfecho Neutro Insatisfecho

PARTE 1. PROCESO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A) Desarrollo práctico del proceso de Consentimiento Informado

1. ¿Cómo le dieron la **información** relativa al ensayo clínico en el que participa?
 De palabra (explicación oral) Por escrito Ambas
2. Con respecto al **profesional que le informó**, ¿le había atendido este mismo profesional en alguna otra ocasión anterior?
 Sí No, era la primera vez No está seguro
3. ¿Ha vuelto a ser atendido por este profesional tras la firma del consentimiento?
 Sí No No está seguro
4. ¿Cuánto **tiempo** aproximadamente duró el proceso de información del estudio?
 Menos de 15 min Entre 15 min y 30 min Entre 30 min y 1 hora Más de 1 hora
5. ¿**Dónde** tuvo lugar?
 En un despacho/consulta En la habitación de ingreso Otro lugar. ¿Cuál? _____
6. ¿Se utilizaron **recursos multimedia** (videos, audios...) para explicarle el ensayo clínico?
 Sí. ¿Cuáles? _____ No No está seguro
7. ¿Estuvo presente una **enfermera** durante el proceso de información?
 Sí No No está seguro
8. ¿Estuvo presente con usted **algún familiar o conocido**?
 Sí. ¿Quiénes? _____ No No está seguro
9. ¿Se le propuso participar en el ensayo clínico estando usted ingresado en el hospital?
 Sí No No está seguro
10. ¿Antes de aceptar participar en el estudio, consultó **otras fuentes de información**?
 Sí No No está seguro

En caso de que haya marcado Sí, por favor indíquenos qué fuentes consultó:
 Internet Libros o revistas Otros médicos Otros pacientes
11. ¿Consultó su decisión con **otras personas de su entorno**?
 Sí No No está seguro

En caso de que haya marcado Sí, por favor indíquenos a qué personas consultó:
 Pareja Hijos Otros familiares Amigos Otros
12. ¿Antes de firmar el formulario de Consentimiento Informado, **leyó la Hoja de Información al Paciente**?
 Sí No No está seguro
13. ¿Cuántos **días transcurrieron** desde que se le propuso participar hasta que firmó el Consentimiento Informado? (si no recuerda exactamente los días indíquenos una cifra aproximada)
 Se firmó el mismo día que me propusieron participar Transcurrieron _____ días
14. ¿Una vez que firmó el formulario de Consentimiento, **le entregaron una copia firmada**?
 Sí No No está seguro

B) Valoración del proceso de Consentimiento Informado

Por favor, marque con una X la casilla que considere correcta o rellene la línea continua.

15. ¿Cuál fue el **principal motivo** para participar en el estudio? (señale **UNO**, el más importante)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Curación | <input type="checkbox"/> Ayudar a futuros pacientes |
| <input type="checkbox"/> Mejor seguimiento y control de su enfermedad | <input type="checkbox"/> Contribuir a generar conocimiento |
| <input type="checkbox"/> Recomendación del equipo médico | <input type="checkbox"/> Otros: _____ |
| <input type="checkbox"/> Acceso a nuevos fármacos | |

16. Además del motivo principal señalado, ¿qué **otros motivos** de los anteriores fueron importantes para usted? (puede señalar varios):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Curación | <input type="checkbox"/> Ayudar a futuros pacientes |
| <input type="checkbox"/> Mejor seguimiento y control de su enfermedad | <input type="checkbox"/> Contribuir a generar conocimiento |
| <input type="checkbox"/> Recomendación del equipo médico | <input type="checkbox"/> Otros: _____ |
| <input type="checkbox"/> Acceso a nuevos fármacos | |

17. ¿Quién siente que tuvo el **papel principal a la hora de tomar la decisión de participar** en el estudio?

- Usted Familiares El equipo médico

18. ¿Leyó la Hoja de información al paciente?

- Sí No No me entregaron Hoja de información al paciente

En caso de que haya marcado **NO** o **NO ME ENTREGARON** por favor pase a la pregunta 6.

En caso de que haya marcado **SÍ**, indíquenos si está de acuerdo o no con las siguientes afirmaciones:

18.1 He **leído detenidamente** la Hoja de información al paciente.

- Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

18.2 La Hoja de información al paciente era **demasiado compleja**.

- Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

18.3 La Hoja de información al paciente era **demasiado extensa**.

- Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

18.4 La información contenida en la Hoja de información al paciente era la **misma que** la información oral que me dieron durante la explicación y discusión del estudio.

- Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

18.5 La Hoja de Información al Paciente **fue relevante a la hora de tomar la decisión**.

- Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

19. En relación al **proceso de información del estudio**, señale cuál es su grado de acuerdo con las siguientes afirmaciones. Por favor, léalas detenidamente.

19.1 He recibido **suficiente información** sobre el estudio.

- Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

19.2 He **comprendido de forma adecuada** la información que me han proporcionado sobre el estudio.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

19.3 El **tiempo** que duró el proceso de información del estudio fue **adecuado**.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

19.4 He sentido que se ha respetado **mi privacidad e intimidad** a lo largo del proceso de información.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

19.5 He tenido oportunidad de **preguntar** al personal sanitario **todas las dudas** acerca del estudio.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

19.6 El personal sanitario respondió de forma **clara y comprensible** a las preguntas que me surgieron.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

19.7 La persona que me explicó el estudio tuvo un **trato cercano y empático**.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

20. En relación al **proceso de toma de decisiones**, señale cuál es su grado de acuerdo con las siguientes afirmaciones. Por favor, léalas detenidamente.

20.1 En algún momento **me he sentido presionado** para tomar la decisión.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

20.2 En algún momento **he sentido que iba a ser peor tratado** por el personal sanitario si no participaba en el estudio.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

20.3 He tenido **tiempo suficiente** para tomar la decisión.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

20.4 Considero que era necesario empezar el tratamiento del estudio **tan pronto como fuese posible**.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

20.5 Creo que si participo en este estudio tendré acceso **a una mejor atención médica** que si no lo hago.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

20.6 A la hora de tomar la decisión tuvo **más** importancia la **confianza en el equipo médico** que la **información acerca del estudio**.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

20.7 Creo que tengo una **actitud positiva hacia la investigación médica**.

Totalmente de acuerdo De acuerdo En desacuerdo Totalmente en desacuerdo

Por favor, señale en las líneas siguientes una X en el lugar que mejor describe:

21. Su **grado de satisfacción con el proceso de información y discusión del estudio** con el profesional sanitario

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Nada de satisfacción Máxima satisfacción

22. El **grado de dificultad para tomar la decisión** de participar en el ensayo clínico

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Nada de dificultad Máxima dificultad

23. El **nivel de ansiedad** que le supuso tomar la decisión de participar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Nada de ansiedad Máxima ansiedad

24. ¿Cuánto **riesgo** considera que tiene el estudio para usted?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Nada de riesgo Máximo riesgo

25. ¿Cuánto **beneficio** cree que puede obtener usted del estudio?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Nada de beneficio Máximo beneficio

26. ¿Cuánto **beneficio** cree que pueden obtener futuros pacientes del estudio?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Nada de beneficio Máximo beneficio

27. ¿Cómo de **importante** considera que es este estudio?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Nada importante Máxima importancia

PARTE 2. GRADO DE COMPRENSIÓN (versión traducida y adaptada del QuIC)

Sección A: A continuación encontrará usted varias afirmaciones sobre ensayos clínicos (también conocidos como estudios de investigación clínica). Pensando en el estudio en el que participa, lea detenidamente cada afirmación. Después díganos si está de acuerdo con la afirmación, si está en desacuerdo o si no está seguro. Marque con una cruz la respuesta que considera apropiada. Por favor responda las preguntas lo mejor que pueda. Nos interesan sus opiniones.

A1. Cuando firmé el formulario de consentimiento informado para recibir el tratamiento actual, sabía que estaba aceptando participar en un ensayo clínico.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A2. El principal motivo por el que se lleva a cabo un ensayo clínico es para mejorar el tratamiento de los futuros pacientes.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A3. Me han informado de la duración probable de mi participación en el ensayo clínico.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A4. Todos los tratamientos y procedimientos en este ensayo clínico son los estándares o habituales para mi enfermedad.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A5. En el ensayo clínico en el que participo, uno de los principales objetivos de los investigadores es comparar los efectos (buenos y malos) de dos o más alternativas de tratamiento para pacientes afectados con mi misma enfermedad para poder ver cuál de ellas es mejor.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A6. En el ensayo clínico en el que participo, uno de los principales objetivos de los investigadores es evaluar la seguridad de un nuevo fármaco o tratamiento.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A7. En el ensayo clínico en el que participo, uno de los principales objetivos es determinar la dosis más alta de un nuevo fármaco que puede administrarse sin causar efectos adversos graves.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A8. En el ensayo clínico en el que participo, uno de los principales objetivos de los investigadores es determinar qué efectos (buenos y malos) tiene un nuevo tratamiento en mí y en mi enfermedad.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A9. El tratamiento que está siendo investigado en el ensayo clínico en el que participo ha demostrado ser el mejor tratamiento para mi enfermedad.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A10. En el ensayo clínico en el que participo, cada grupo de pacientes recibe una dosis más alta que el grupo de pacientes anterior, hasta que algunos pacientes presentan algún efecto adverso grave.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A11. Después de haber aceptado participar en el ensayo clínico, el tratamiento que recibo fue elegido aleatoriamente (al azar) entre dos o más posibilidades.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A12. En comparación con los tratamientos estándares o habituales disponibles para mi enfermedad, el ensayo clínico en el que participo NO conlleva ningún riesgo adicional o molestia.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A13. Es posible que yo NO obtenga beneficios médicos directos derivados de la participación en el ensayo clínico.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A14. Participando en el ensayo clínico estoy ayudando a los investigadores a conocer información que puede beneficiar a futuros pacientes afectados con mi misma enfermedad.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A15. Debido a que participo en un ensayo clínico, es posible que el promotor del estudio, organismos de la administración u otras personas que no están directamente involucradas en mi atención médica puedan tener acceso a mi historia médica.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A16. Mis médicos NO me ofrecieron ninguna otra alternativa diferente al tratamiento en este ensayo clínico.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A17. El formulario de consentimiento informado que firmé describía quién cubriría los gastos de tratamiento en caso de que se produzca alguna lesión o daño en mi salud en relación con mi participación en el ensayo clínico.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A18. El formulario de consentimiento informado que firmé incluía los nombres de la/s persona/s con las que debería contactar en caso de que tenga alguna duda relacionada con el ensayo clínico.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A19. Si NO hubiese querido participar en el ensayo clínico, podría haber rechazado firmar el formulario de consentimiento informado.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A20. Tendré que continuar participando en el ensayo clínico incluso si en algún momento decido que quiero retirarme.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

A21. Durante el ensayo clínico mi médico puede elegir y cambiar la medicación que recibo según mis necesidades individuales.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo


A22. Es posible que por necesidades del estudio mi médico NO sepa exactamente qué tratamiento estoy recibiendo.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

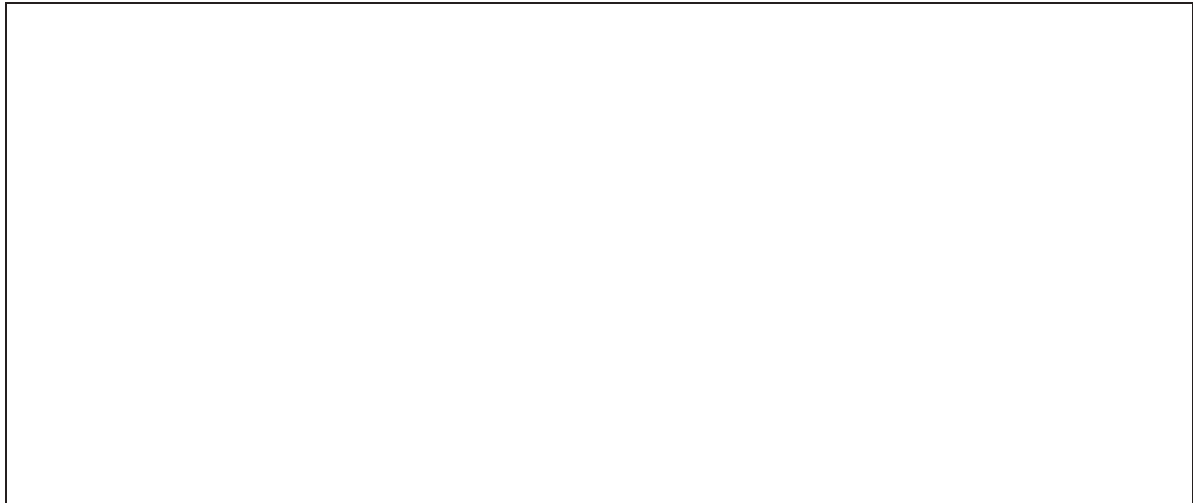
A23. Es posible que por necesidades del estudio yo NO sepa exactamente qué tratamiento estoy recibiendo.

En desacuerdo No está seguro De acuerdo

Sección B: *En el momento en el que firmó el formulario de consentimiento informado, ¿cómo de bien comprendía los siguientes aspectos o ítems del ensayo clínico en el que participa? En caso de que no comprendiese nada del ítem propuesto, marque con un círculo la opción 1. En caso de que lo comprendiese muy bien, marque con un círculo la opción 5. En caso de que comprendiese algo de dicho ítem, marque una opción entre 1 y 5.*

						Lo comprendí MUY BIEN (5)
	No comprendí NADA (1)					
B1. El hecho de que su tratamiento forma parte de un estudio de <u>investigación</u>	1	2	3	4	5	
B2. Qué es lo que los investigadores quieren averiguar en este ensayo clínico	1	2	3	4	5	
B3. Cuánto tiempo estará usted en el ensayo clínico	1	2	3	4	5	
B4. Tratamientos y procedimientos a los que se someterá	1	2	3	4	5	
B5. Qué tratamientos y pruebas son experimentales (de investigación)	1	2	3	4	5	
B6. Posibles riesgos y molestias derivados de su participación/inclusión en el ensayo	1	2	3	4	5	
B7. Posibles beneficios que usted puede tener por participar en el estudio	1	2	3	4	5	
B8. Posibles beneficios a futuros pacientes	1	2	3	4	5	
B9. Alternativas en caso de que no participase en el ensayo clínico	1	2	3	4	5	
B10. Cómo afectará su participación en el ensayo clínico en la confidencialidad de su historia médica	1	2	3	4	5	
B11. Quién pagará el tratamiento en caso de daño o lesión relacionadas con la participación en el ensayo clínico	1	2	3	4	5	
B12. Personas con las que contactar en caso de que le surja alguna duda durante el ensayo clínico	1	2	3	4	5	
B13. El hecho de que participar en el ensayo clínico es voluntario	1	2	3	4	5	
B14. En conjunto, ¿cómo considera usted que comprendió el ensayo clínico en el momento en el que firmó el formulario de consentimiento informado?	1	2	3	4	5	

OBSERVACIONES Y SUGERENCIAS



MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

ANEXO PARA EL INVESTIGADOR

Respuestas correctas de la parte 2, sección A (adaptación del QuIC)

Pregunta	Respuesta correcta	Observaciones
A1	De acuerdo	
A2	De acuerdo	
A3	De acuerdo	
A4	En desacuerdo	
A5	De acuerdo ¹	¹ Sólo se puntúa en ensayos clínicos de fase III
A6	De acuerdo ²	² Sólo se puntúa en ensayos clínicos de fase I
A7	De acuerdo ³	³ Sólo se puntúa en ensayos clínicos de fase I
A8	De acuerdo ⁴	⁴ Sólo se puntúa en ensayos clínicos de fase II
A9	En desacuerdo	
A10	En desacuerdo ⁵	⁵ Respuesta correcta en ensayos clínicos sin escalada de dosis
	De acuerdo ⁶	⁶ Respuesta correcta en ensayos clínicos con escalada de dosis
A11	En desacuerdo ⁷	⁷ Respuesta correcta en ensayos clínicos no aleatorizados
	De acuerdo ⁸	⁸ Respuesta correcta en ensayos clínicos aleatorizados
A12	En desacuerdo	
A13	De acuerdo	
A14	De acuerdo	
A15	De acuerdo	
A16	En desacuerdo	
A17	De acuerdo	
A18	De acuerdo	
A19	De acuerdo	
A20	En desacuerdo	
A21	En desacuerdo	
A22	En desacuerdo ⁹	⁹ Respuesta correcta en ensayos clínicos abiertos o simple ciegos
	De acuerdo ¹⁰	¹⁰ Respuesta correcta en ensayos clínicos doble ciegos
A23	En desacuerdo ¹¹	¹¹ Respuesta correcta en ensayos clínicos abiertos
	De acuerdo ¹²	¹² Respuesta correcta en ensayos clínicos simple ciegos o doble ciegos



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Informed consent process in clinical trials: development of a patient-reported questionnaire

Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer
el proceso de consentimiento informado
en investigación clínica desde la perspectiva
del paciente

Marta Ruiz de Hoyos¹, Elena Villamañán-Bueno², Emma Fernández de Uzquiano³,
Pilar Gómez-Salcedo, María del Río-Durango², Jesús Frías-Iniesta⁴

¹Pharmacy Department, Hospital Hestia Madrid, Madrid, Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ³CEIm Technical Secretariat, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ⁴School of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Marta Ruiz de Hoyos
C/ Jesús Aprendiz, 6
28009 Madrid, Spain.

Email:
mruizhoyos@gmail.com

Received 27 February 2020;

Accepted 25 June 2020.

DOI: 10.7399/fh.11430

How to cite this paper

Ruiz de Hoyos M, Villamañán-Bueno E, Fernández de Uzquiano E, Gómez-Salcedo P, del Río-Durango M, Frías-Iniesta J. Informed consent process in clinical trials: development of a patient-reported questionnaire. *Farm Hosp.* 2020;44(6):254-71.

Abstract

Objective: To develop a Spanish-language questionnaire aimed at evaluating patients' perception of the way they are briefed and their consent is obtained prior to participating in clinical trials. The tool was conceived to evaluate the following aspects: patients' personal experience, the way the informed consent process was implemented in practice, patients' level of satisfaction with the process, and their level of understanding of the study itself.

Method: This study looked into the development, adaptation and validation of a self-administered questionnaire intended to evaluate the informed consent process on the basis of information provided by respondents. The steps followed included: literature review, generation of an items pool, drawing up of the questionnaire, expert review, piloting, and reading ease optimization and analysis. A commonly-used English-language questionnaire was evaluated, translated into Spanish and adapted so as to determine the extent to which subjects understood the information conveyed to them.

Resumen

Objetivo: Desarrollar un cuestionario en español dirigido a evaluar el proceso de información y obtención del consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente. Con esta herramienta se pretende analizar en los pacientes que participan en un ensayo clínico los siguientes aspectos: la experiencia y desarrollo práctico del proceso de consentimiento informado, su nivel de satisfacción con dicho proceso y su nivel de comprensión del estudio.

Método: Estudio de desarrollo, adaptación y validación de un cuestionario autocumplimentable para evaluar el proceso de consentimiento informado a través de la información obtenida de los pacientes. Los pasos seguidos fueron: revisión bibliográfica, generación de un *pool* de ítems, redacción del cuestionario, revisión por expertos, pilotaje, optimización y análisis de legibilidad. También se realizó una evaluación, selección, traducción y adaptación al español de una herramienta disponible en lengua inglesa que permitiese valorar la comprensión del paciente de la información.

KEYWORDS

Informed consent; Clinical trials as topic; Patient satisfaction; Comprehension; Decision making; Surveys and questionnaires; Validation study.

PALABRAS CLAVE

Consentimiento informado; Ensayos clínicos como asunto; Satisfacción del paciente; Comprensión; Toma de decisiones; Encuestas y cuestionarios; Estudios de validación.



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: In its final version, the questionnaire came to comprise four sections intended to evaluate: 1) socio-demographic data; 2) practical aspects related with the development of the informed consent process; 3) patients' perception of the process (satisfaction, expectations and motivations); and 4) their level of understanding. Understanding was gaged using the QuIC questionnaire, translated by three bilingual translators. Additional questions were included to evaluate the understanding of concepts related with blinding and therapeutic misconception. The validity of the contents was evaluated by consulting with an expert panel. The reading ease analysis yielded an IFSZ score of 64.34, equivalent to an "average difficulty" grade on the Inflesz scale. In the pilot study, interviews were held with 32 patients, who did not appear to have any difficulties in understanding the questions asked of them or in using likert-type scales to respond. Mean completion time was 16.6 minutes.

Conclusions: The tool developed as part of this study has shown itself capable of providing an understanding and an assessment of the informed consent process from the perspective of a patient who is invited to participate in a clinical trial. Implementation of the questionnaire could help investigators ascertain that the process has been correctly executed and identify specific aspects that may require to be changed or optimized.

Introduction

The last few years have witnessed a growing interest in gaining a greater understanding and coming up with more efficient ways to manage the informed consent (IC) process in subjects participating in clinical trials^{1,2}. The principle of IC is derived from the legal and ethical obligation of investigators to ensure that subjects to a research project freely and voluntarily consent to participating in such a project³.

IC is a lengthy, complex and dynamic process that requires a high degree of engagement, respect and rigor from healthcare providers, investigators and evaluating agencies. Only patients who have received comprehensive information and are capable of understanding the basic aspects of the trial and of giving their consent in an autonomous way should be allowed to participate in a clinical trial⁴.

The literature on the nature of the IC process is vast and includes numerous guidelines and documents laying out how IC should be managed⁵⁻⁹. Nonetheless, authors have in the most part focused on theoretical aspects, ignoring many of the difficulties that typically arise in clinical practice. In this respect, a series of problems and limitations have been documented, which could affect the quality of the process and even question its validity⁴. Bureaucratization of IC and its virtual reduction to a legal act, the difficulties arising from patient information sheets, comprehension problems and therapeutic misconception are just some of the difficulties reported in the literature¹⁰⁻¹⁶. As a result, daily practice of IC tends to be far removed from the theoretical ideal and the goals originally proposed.

Spanish IC data tend to be scarce, most of them coming from studies that analyze the IC process from the point of view of ordinary clinical practice rather than that of research^{17,18}. However, the very nature of experimental work entails a higher degree of therapeutic uncertainty, which is not always easy to convey or understand.

The purpose of this study is to develop and validate a Spanish-language questionnaire that can be used to analyze the IC process from the point of view of a patient participating in a drug-based clinical trial. More specifically, this article sets out to design a tool that may provide an insight into how the IC process came about, how patients feel about the process and what their level of understanding is about the clinical trial they are asked to participate in.

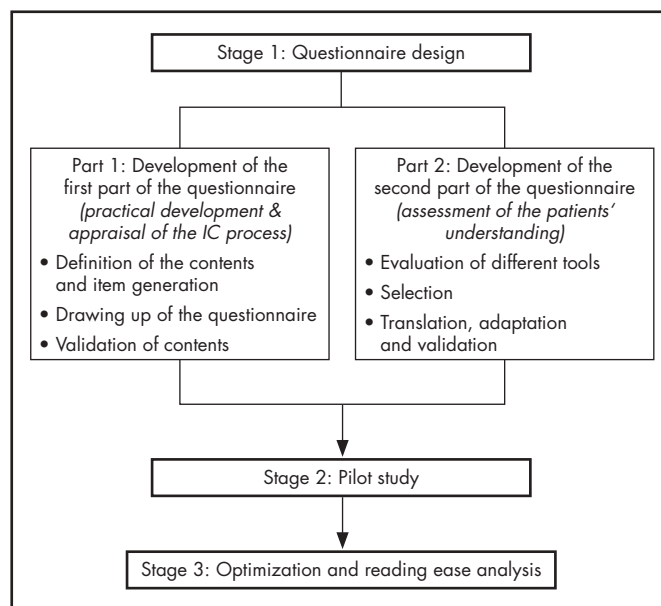
Methods

The authors set about developing, adapting and validating a self-administered Spanish-language questionnaire aimed at gaining an accurate understanding of patients' perception of the IC process. The research was conducted in three stages, following the pattern shown in figure 1.

Resultados: El cuestionario quedó conformado por cuatro apartados que permiten evaluar: 1) datos sociodemográficos, 2) aspectos prácticos relacionados con el desarrollo del proceso de consentimiento informado, 3) valoración del paciente del proceso (satisfacción, expectativas y motivaciones), 4) grado de comprensión. Para valorar la comprensión se seleccionó el cuestionario *Quality of Informed Consent questionnaire*, que fue traducido por tres traductores bilingües. Se incluyeron tres preguntas adicionales para evaluar la comprensión de conceptos relacionados con el equívoco terapéutico y el enmascaramiento de los tratamientos. La validez de contenido fue evaluada mediante consulta con un panel de expertos. En el análisis de legibilidad se obtuvo un valor de Índice de Flesch-Szigriszt de 64,34 equivalente a un grado de dificultad "normal" en la escala Inflesz. En el estudio piloto se entrevistó a 32 pacientes que mostraron no tener dificultades para comprender las preguntas ni problemas a la hora de utilizar las escalas de respuesta. El tiempo medio de cumplimentación del cuestionario fue de 16,6 minutos.

Conclusiones: La herramienta desarrollada es útil a la hora de conocer y valorar el proceso de consentimiento informado desde la perspectiva del paciente al que se le invita a participar en un estudio. Su aplicación podría resultar de ayuda a los investigadores para verificar que se ha seguido un adecuado proceso y para identificar aspectos concretos que son susceptibles de ser modificados y optimizados.

Figure 1. General research scheme.



Stage 1. Questionnaire design

Part 1. Development of the 1st part of the questionnaire

The first part of the questionnaire was conceived to understand patients' experience of the IC process, gathering information about the practicalities of the process and about the patients' subjective perception of it.

The steps followed included:

1. Definition of the questionnaire contents and wording of the different items. A literature search was carried out for aspects such as the regulation in force concerning research projects^{9,20}, ethical recommendations relative to IC⁵⁻⁷, expert work^{8,9}, and tools available to evaluate the IC process^{21,23}. An analysis was also performed of the references of the articles reviewed so as to identify additional studies. A team of bioethics and research methodology experts used this material to define the domains under which the essential components of the IC process could be grouped and defined the items that were best suited to the purpose of our questionnaire.

2. Drafting of the questionnaire. Once the items had been selected, they were organized in a logical sequence and the questions were formulated.
3. Validation of the questionnaire contents. The questionnaire was evaluated by an expert panel made up of members of the La Paz Hospital Drug Research Ethics Committee (CEIm), members of the hospital pharmacy and clinical pharmacology departments, and a research methodology expert. A determination was made of the degree of agreement between experts when evaluating the adequacy, relevance and clarity of each one of the proposed items.

Part 2. Development of the 2nd part of the questionnaire

A second part was added to the questionnaire, intended to evaluate the degree to which patients understood the information given to them during the IC process. To this end, a series of validated English-language tools was selected and subsequently adapted.

The steps followed included:

1. Tools identification and evaluation.

A literature search was carried out in Pubmed (Medline), IBECs, MEDES and COCHRANE for studies that used standardized tools to evaluate the subjects' understanding of instructions received. Tools specifically designed for patients with impaired capacity to consent and those for which no validation data were provided were excluded.

The next step was to evaluate the tools' quality and applicability on the basis of the following criteria: construct, evaluated areas, item generation, evaluation method, administration time, items, scoring and validation.

2. Tool selection.

The following selection criteria were established: use of objective criteria to measure understanding, adherence to the requirements and the regulations, and implementation feasibility. To qualify for selection, questionnaires had to be amenable to self-administration and should not require answers to be coded.

3. Translation and adaptation to Spanish.

The translation work was done by a team of a specialist hospital pharmacist, an investigator working in the area of healthcare quality and a linguist, each of them working separately. All three had experience of doing research and were native speakers of Spanish yet bilingual in English and Spanish.

The validity of the contents was evaluated by recourse to the same panel of experts as in part 1.

Stage 2. Pilot study

After bringing together both parts, the full questionnaire was administered to a patient sample in order to evaluate its appropriateness and feasibility in the real world.

The sample included adult patients participating in one of the drug-based clinical trials our hospital is involved in and for which they had been asked to fill in an IC form in the previous 30 days. Patients who could not read or write and those on non-therapeutic or phase IV trials were excluded. The sample size was set at 30 patients as this amount was considered appropriate for an initial exploratory analysis. The pilot study lasted two months, with subjects being selected using convenience sampling. Completion time was duly recorded, and the clarity of the questions and the appropriateness of the format were evaluated by in the course of a personal interview with the patients. Patients' comments and suggestions were also recorded.

All patients were provided with oral and written information about the project and asked to sign an IC form. The study was approved by the La Paz Hospital's Drug Research Ethics Committee.

Stage 3. Reading ease: optimization and analysis

The definitive questionnaire was drawn up based on the results of the pilot study. Reading ease was assessed using the Flesch-Szigriszt reading ease score (IFSZ), considered to be a standard for determining the syntactic difficulty of Spanish-language texts²⁴.

$$IFSZ = 206.835 - 62.3 \times (\text{syllables/words} - \text{words/sentences})$$

The Inflesz computer software was used to determine the reading ease of the text based on the ISFZ score. An IFSZ score ≥ 55 indicates acceptable reading ease.

Results

Questionnaire design

First part of the questionnaire

After reviewing and evaluating the information obtained, a group of items was developed related to the practical development of the IC process, together with another group of items related to the patients' perception of the process. Table 1 shows the domains and the items included in the questionnaire as well as the number of questions under each.

Table 1 was used as a basis to put together 27 closed-ended questions aimed at gaining an understanding of the patients' perception of the overall IC process. Most questions offered respondents the possibility to choose from a 5-point Likert scale going from "I completely disagree" to "I totally agree". Some items had to be answered on a Visual Numeric Scale going from 0 to 10. Other types of questions (dichotomous or polytomous) were used in cases where neither of the two scales could be used.

Given that following the validation process experts reached a level of agreement above 70% for all the items, it was decided to keep them

Table 1. Questionnaire design: evaluated items and domains

Questionnaire (part 1)			
Purpose	Items	Domains	Questions
Practical development of the IC process	Staff member who administered the questionnaire	Experience	1, 2, 3
	Discussion of the study was part of the briefing process	Experience	4
	Duration of the briefing session	Experience	5
	Location of the briefing session	Experience	6
	Use of multimedia resources	Experience	7
	Presence of friends or family members	Experience	8
	Mode: inpatient/ outpatient	Experience	9
	Information sources reviewed	Experience	10
	Persons consulted from patient's family/social circle	Experience	11
	Reading of PIS	Experience	12
	Time elapsed between inviting the patient to participate and their eventual signing of consent form	Experience	13
	Delivery of signed copy of consent form	Experience	14

Table 1 (cont.). Questionnaire design: evaluated items and domains

Questionnaire (part 1)			
Purpose	Items	Domains	Questions
Patients' assessment and perception of the IC process	1. Motivations to participate	Motivations-Expectations	15, 16
	2. Appraisal of the briefing process		21
	2.1 Characteristics of the information provided: clarity and complexity of the PIS, relevance of the PIS, equivalence between oral and written information, total amount of information, comprehensibility of the information	Satisfaction-expectations	18, 19
	2.2 Nature of the clinical environment where the IC process took place: time and place, respect of intimacy and privacy	Satisfaction-expectations	19
	2.3 Professionalism and humaneness of the treatment offered. Clarity and comprehensibility of information. Clarification of doubts. Closeness and empathy	Satisfaction-expectations	19
	3. Appraisal of the decision-making process		17
	Perceived pressure	Autonomy	20
	Consequences of declining to participate	Autonomy	20
	Time to make a decision	Autonomy	20
	Other factors influencing the decision	Autonomy	20
	4. Expectations from the study		
	Risk	Consequences	24
	Benefit	Consequences	25, 26
Importance of the study	Consequences	27	
Questionnaire (part 2)			
Assessment of patients' understanding	1. Experimental nature of the study		
	The fact that it is an investigational study	Purpose	A1, B1
	Identification of experimental treatments and procedures	Purpose	A4, B5
	2. Process		
	Expected duration of the subject's participation	Consequences	A3, B3
	For studies involving more than a minimum risk, availability of insurance. Economic compensation and treatment in case of injury or damage	Consequences	A17, B11
	Persons responsible for informing the subject, clarifying their doubts and answering their questions	Expectations	A18, B12
	3. Benefits		
	Potential benefits subjects may derive from the study	Consequences	A9, A13, B7
	Potential benefits other parties may derive from the study	Consequences	A14, B8
	Goals of each phase of the study	Purpose	A2, A5, A6, A7, A8, B2
	4. Risks and inconveniences		
	Potential side effects, risks and inconveniences derived from the study	Consequences	A12, B6
	5. Procedures used		
	Randomization	Consequences	B4
	Dose escalation	Consequences	A11
	Blinding	Consequences	A10
	6. Alternatives		
	Alternative treatments and procedures available	Consequences	A22, A23
	7. Confidentiality		
Aspects relative to confidentiality and data access	Consequences	A16, B9	
8. Voluntariness			
Voluntary nature of participation	Consequences	A15, B10	
Freedom to withdraw at any time without loss of routine care or prejudice to future medical treatment	Autonomy	A19, B13	
	Autonomy	A20	
9. Aspects related to therapeutic misconception	Lack of individualization	A4, A21, B5	

IC: informed consent PIS: patient information sheet.

unchanged. Experts nevertheless did decide to remove the intermediate option on the 5-point Likert scale to prevent answers from erring towards the option involving the least commitment. Items related with the patient information sheet were all grouped together.

When asked to review the final version, experts agreed that the questions tackled all the essential aspects of the IC process, that the potential answers were properly categorized, and that the questions were suitably presented.

Second part of the questionnaire

Based on the established criteria, the following instruments were selected to evaluate the subjects' level understanding: the Deaconess Informed Consent Comprehension Test (DICCT)²⁵, the Quality of Informed Consent questionnaire (QulC)²⁶, the Brief Informed Consent Evaluation Protocol (BICEP)²², the Index of Clinical Trial Understanding (ICTU)²⁷, the Questionnaire-Patient Understanding of Research (Q-PUR)²⁸, and the Modular Informed Consent Comprehension Assessment (MICCA)²⁹. A comparison of the results obtained is shown in table 2.

After a thorough analysis, S. Joffe *et al.*'s QulC questionnaire was selected as it met all the predefined criteria. The questionnaire is divided into two sections. Section A seeks to determine the subject's real (objective) understanding through 20 closed-ended questions with three possible answers each: *I agree*, *I disagree* or *I don't know*. Section B seeks to determine the patient's (subjective) understanding of the knowledge through 14 Likert-type questions where they are asked to state their perceived understanding of the different aspects of the study. Response options range from 1 ("I understood nothing") to 5 ("I fully understood").

In section A, 100 points were assigned for each correct response, 0 points for each incorrect response and 50 points if the response was *I am not sure*. The overall score was calculated by estimating the average score. In section B a calculation was made of the mean scores of the 14 questions included. The resulting mean score (range: 1-5) was transformed into a 0-100 score. For both sections it was considered that the higher the score, the higher the level of understanding.

The Spanish translation tried to preserve the semantic and conceptual equivalence of the English version, as well as its original structure. As hardly any discrepancies were found between the versions prepared by each translator, it was decided to combine all translations into one single document.

After evaluating the Spanish version for sufficiency, clarity, coherence and relevance, the experts concluded that the questionnaire allowed an evaluation of the essential aspects of a study which, according to the GCP principles and the existing regulations, must be disclosed to any patient participating in a clinical trial.

A decision was made to include four additional questions to determine the patients' understanding of aspects related to blinding and therapeutic misconception (questions 21, 22, 23 of section A). The responses to these questions were considered separately when analyzing the results.

Table 1 shows the items included and the IC domains evaluated in the second part of the questionnaire.

Pilot study

The study comprised 32 patients, 50% of whom were male (n = 16) with a mean age of 59.2 years (\pm 17.3). Of them, 19 (59.4%) were participating in phase III clinical trials, 12 (37.5%) in phase II trials, and 1 (3.1%) in a phase I trial. The most widely represented medical specialties were oncology (9 patients; 28.1%), rheumatology (8 patients; 25%), internal medicine (6 patients; 18.8%) and GI (5 patients; 15.6%).

Table 3 shows the most common responses obtained in the first part of the questionnaire, where the aim was to understand the patients' perception and appraisal of the overall IC process.

The second part of the questionnaire, which was geared toward evaluating patients' level of understanding, produced a mean overall score of 69.5 (SD = 10) for objective comprehension and 77.4 (interquartile range [IQR] = 67.3-85.3) for subjective comprehension. Responses to questions 21, 22 and 23 in section A were analyzed separately and produced a mean score of 69.4, 66.1 y 68.8 respectively.

Mean completion time was 16.6 minutes (range: 14-20). As regards acceptability, all respondents were positive about the clarity of the questions and the appropriateness of the questionnaire's format. Further to patient feedback, it was decided to modify question 19.4, replacing the term "confidentiality" by "intimacy and privacy". A decision was also made to highlight some words phrases in the questions to prevent respondents from following an automatic repetitive pattern in their answers. Finally, a question about the amount of information provided was removed as there was a similar question elsewhere in the questionnaire.

Reading ease: optimization and analysis

Once the pilot was over, the definitive questionnaire was designed (Appendix 1), which was made up of the following sections: general details, practical development of the IC process, appraisal of the IC process, and evaluation of patients' level of understanding.

The reading ease analysis provided an IFSZ score of 64.34, which corresponds to an "average difficulty" grade on the INFLESZ scale.

The questionnaire was approved by La Paz hospital's Innovation Committee and was notarized by Miguel García Gil, member of the Notarial College of Madrid on 29 November 2019. It was assigned protocol nr 2145³⁰.

Discussion

Several tools have been designed in the last few years to evaluate the IC process in the context of clinical research^{21,22,25,29}. Although implementation of such tools undoubtedly constitutes a major development, none of them is fully aligned with the goals of this study, as they are more often than not intended to analyze specific aspects of the process such as the contents of the information provided, the understanding of such information, therapeutic misconception, or the reasons why patients agree to participate in a study. Moreover, most of the tools were developed abroad, which makes them difficult to implement without a previous adaptation process that takes into account potential differences concerning language, culture and social and healthcare conditions.

Our tool was developed to gain a better understanding of the overall IC process from the patient's standpoint, with a view to identifying and analyzing the strengths and weaknesses they perceive during the briefing and decision-making processes.

The questionnaire designed under this study is meant to be self-administered, which provides access to a greater number of patients and precludes the risk of interviewer bias. Unlike other similar questionnaires^{23,25}, the survey presented here does not include open-ended questions as these pose difficulties concerning response coding and standardization, and are more burdensome for both patients and investigators.

Our questionnaire includes the translated and adapted version of the QulC survey, which is a simple and practical way of appraising patients' understanding of the IC process. The QulC tool was developed specifically for oncologic studies, which may at first sight be considered to limit its application to trials related to other medical specialties. Nonetheless, as none of the questions make specific reference to cancer research, it was possible to adapt and validate the instrument for use in other kinds of trials. In this regard, all the questions included in the QulC refer to the basic general aspects that any patient participating in a clinical trial should be aware of, regardless of the condition or medications investigated. In spite of that, we believe complementary studies should be conducted to confirm our findings and evaluate the psychometric properties of the translated and adapted version of the QulC tool.

Our work presents a series of limitations that must be taken into account when interpreting the results obtained. Firstly, the questionnaire is exclusively aimed at evaluating the IC process in patients participating in clinical research studies. It is not meant for patients who, after being briefed and invited to participate in a study, are not finally included in it either because they decline to participate or because they do not meet some of the inclusion criteria. In addition, given that the information is based on patients' memories, variations may appear in the results because of discrepancies with respect to what really happened.

Table 2. Comparison of the different tools evaluated

Tool	Construct	Domain	Item generation	Evaluation method	Time	Items	Question time	Score	Validation
Deaconess Informed Consent Comprehension Test (DICT) Miller C, et al., 1996	Comprehension	Experimental nature Process Benefits Risks and inconveniences Alternatives Voluntariness Confidentiality	United States (C regulations)	Structured interview	< 10 min	14 items	Open-ended questions on: - General research-related aspects - Specific research-related aspects	Comprehension (0-28 points) Score correlation with: - WAISR test (r = 0.44) - WRATR test (r = 0.38)	Inter-observer concordance (r = 0.84) Score correlation with: - WAISR test (r = 0.44) - WRATR test (r = 0.38)
Quality of Informed Consent (QuIC) Jaffe S, et al., 2001	Objective comprehension (read) Subjective comprehension (as perceived by the patient)	Experimental nature Process Benefits Risks and inconveniences Randomization Confidentiality Alternatives Voluntariness Therapeutic misconception	United States Regulations Work by the author Appelbaum's work on therapeutic misconception Recommendations of the NCI work group	Self-administered questionnaire	< 10 min	34 items	Questions on the general aspects of a clinical trial - Part A: 20 statements with 3 possible answers (I agree, I disagree, I am not sure) - Part B: 14 Likert-scale questions	Objective comprehension (0-100 points) Subjective comprehension (1-5 points) Overall score (0-100 points)	Test-retest: - Part A: ICC = 0.66 - Part B: ICC = 0.77
Brief Informed Consent Evaluation Protocol (BICEP) Sugarman J, et al., 2005	Quality of IC: - Autonomy of the decision made - Comprehension	Voluntariness Benefits Satisfaction Risks Therapeutic misconception Experimental nature	Literature review Consultation with experts	Structured interview	< 10 min	15 items	Open-ended questions on general aspects	TMAS score (0-5 points) ICAS score (0-10 points)	Inter-observer concordance (ICC = 0.75)
Questionnaire-Patient Understanding of Research (Q-PUr) Hutchison C, et al., 2007	Understanding of concepts related with: - Standard of care - Randomization - Placebo - Which treatment is best	Experimental nature Benefits Uncertainty Process Voluntariness Randomization Placebo	Literature review Consultation with experts Consultation with patients	Self-administered questionnaire	< 11 min	13 items	Multiple-choice questions on the general aspects of clinical trials Four possible answers, always including the I am not sure option	Comprehension: the percentage of correct answers is calculated	Internal consistency (α = 0.77)
Modular Informed Consent Comprehension Assessment (MICCA) Buccini LD, 2009	Understanding of the information provided as part of the IC process	Experimental nature Voluntariness Process Confidentiality Risk/benefit Randomization Alternatives Therapeutic misconception	United States, Australian and Canadian regulations. Best practice standards Work by other authors	Self-administered web-based questionnaire	< 10 min	25 items	Closed-ended questions on general research-related aspects and on the specifics of each study - 14 true-false type - 11 multiple choice	General comprehension Specific comprehension of the study Overall comprehension	Validity of the contents determined by consultations with experts Internal consistency (α = 0.89-0.93)
Index of Clinical Trial Understanding (ICTU) Miller J, et al., 2011	Understanding of: - Control group - Randomization - Standard of care - Placebo - Nature of the study	Randomization process Experimental nature	Not specified	Self-administered questionnaire (not explicitly described)	< 10 min	7 items	Questions on the general aspects of clinical trials: - Open-ended (item 1) - Multiple choice (items 2, 3, 4 and 5) - Likert-scale (items 6 and 7)	Comprehension (0-9 points)	Construct validity Predictive validity

IC: Informed consent; ICC: intraclass correlation coefficient; NCI: National Cancer Institute; WAISR: Wechsler Adult Intelligent Scale-revised; WRATR: Wide-Range Achievement Test-revised.

Table 3. Pilot study: responses to part 1 of the questionnaire

Implementation of the informed consent process	n (%)
Manner in which the information was presented	
Orally and in writing	32 (100.0%)
Staff member in charge of the briefing session	
Had you been seen previously to by the same staff member?	20 (62.5%)
Were you seen to by that staff member after signing the IC form?	24 (75.0%)
Presence of a nurse in the briefing session	10 (31.3%)
Duration of the briefing session	
– Less than 15 min.	8 (25.0%)
– Between 15 and 30 min.	17 (53.1%)
– Between 30 min and 1 hr.	7 (21.9%)
Where did the briefing session take place?	
– Office/surgery	25 (78.1%)
– Hospital room	5 (15.6%)
– Other	2 (6.3%)
Use of multimedia resources	1 (3.1%)
Review of other information sources	10 (31.3%)
– Internet	5 (12.5%)
– Other doctors	6 (18.8%)
Consultation with people in your family/social circle	23 (71.9%)
Reading of the PIS prior to signing the IC form	25 (78.1%)
IC form was signed on the same day you were invited to participate	16 (50.0%)
You were given a copy of the signed PIS	32 (100.0%)
Appraisal and perception of the informed consent process	
Main reason to participate	n (%)
– Finding a cure for my disease	10 (31.3%)
– Better monitoring and control of my disease	6 (18.8%)
– Recommendation by the medical team	7 (21.9%)
– Help other patients	3 (9.4%)
– Contribute to furthering the understanding of the disease	3 (9.4%)
– Other	3 (9.4%)
Assessment of the IC process*	n (%)
– I am satisfied with the IC process	30 (93.8%)
– The PIS is too complex	19 (59.4%)
– The PIS is too long	18 (56.3%)
– I received enough information	25 (78.1%)
– The duration of the briefing process was adequate	28 (87.5%)
– I was given the opportunity to seek clarification of all my doubts	31 (96.9%)
Appraisal of the decision-making process*	n (%)
– I felt under pressure to make a decision	1 (3.1%)
– I felt I was going to receive poorer treatment if I declined to participate	2 (6.3%)
– I had enough time to make my decision	25 (78.1%)
Expectations about the study	Media ± DE
– Patient risk score	2.9 ± 2.6
– Patient benefit score	7.1 ± 2.6
– Benefit score for future patients	8.1 ± 1.7

IC: informed consent; PIS: patient information sheet. *Patients who responded agree or fully agree.

Our tool helps understand and evaluate the IC process from the standpoint of patients invited to participate in a clinical trial. Investigators will surely find it useful both to ensure that the IC process has been correctly followed, and to identify specific clinical aspects requiring improvement.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The authors would like to thank Marta Moro and Alicia Herrero-Ambrosio for their assistance in the preparation of this article.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

- Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, McConnell MV, Ashley EA, Kang G. Informed Consent. *N Engl J Med.* 2017;376(9):856-67. DOI: 10.1056/NEJMra1603773
- Anderson EE, Newman SB, Matthews AK. Improving informed consent: Stakeholder views. *AJOB Empir Bioeth.* 2017;8(3):178-88. DOI: 10.1080/23294515.2017.1362488
- Faden RR, Beauchamp TL, King, NMP. *A history and theory of informed consent.* Nueva York: Oxford University Press; 1986.
- Grady C. Enduring and emerging challenges of informed consent. *N Engl J Med.* 2015;372(9):855-62. DOI: 10.1056/NEJMra1411250
- World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research; 1979 [accessed 02/14/2020]. Available at: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>
- World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for health-related research involving humans.* Geneva: CIOOMS; 2017.
- Lentz J, Kennett M, Perlmutter J, Forrest A. Paving the way to a more effective informed consent process: Recommendations from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials.* 2016;49:65-9. DOI: 10.1016/j.cct.2016.06.005
- Lorell BH, Mikita JS, Anderson A, Hallinan ZP, Forrest A. Informed consent in clinical research: Consensus recommendations for reform identified by an expert interview panel. *Clin Trials.* 2015;12(6):692-5. DOI: 10.1177/1740774515594362
- Lidz CW, Albert K, Appelbaum P, Dunn LB, Overton E, Pivovarov E. Why is therapeutic misconception so prevalent? *Camb Q Healthc Ethics.* 2015;356:231-41. DOI: 10.1017/S096318011400053X
- Bleiberg H, Decoster G, de Gramont A, Rougier P, Sobrero A, Benson A, et al. A need to simplify informed consent documents in cancer clinical trials. A position paper of the ARCAD Group. *Ann Oncol.* 2017;28(5):922-30. DOI: 10.1093/annonc/mdx050
- Koefman SA, Reddy CA, Hizlan S, Leek AC, Kodish AE; Phase I Informed Consent (POIC) Research Team. Informed Consent conversations and documents: A quantitative comparison. *Cancer.* 2016;122(3):464-9. DOI: 10.1002/cncr.29759
- Blease CR, Bishop FL, Kapchuk TJ. Informed consent and clinical trials: where is the placebo effect? *BMJ.* 2017;356:i463. DOI: 10.1136/bmj.i463
- Villamañán E, Ruano M, Fernández-de Uzquiano E, Lavilla P, González D, Freire M, et al. Informed consent in clinical research; Do patients understand what they have signed? *Farm Hosp.* 2016;40(3):209-18. DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10411
- Tam NT, Huy NT, Thoa LT, Long NP, Trang NTH, Hirayama K, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2015;93(3):186-98H.
- Villamañán E, Ruiz M, Fernández-de Uzquiano E, Lavilla P. Bridging the gap between researchers and patients: The role of the Institutional Review Boards in the informed consent process. *Eur J Bioeth JAH.* 2017;8(16):191-208.
- Rodríguez Piñero JE, Tabernero Duque MJ, Rodríguez Calvo MS. Estudio descriptivo sobre la aplicación del Consentimiento Informado en centros sanitarios de Galicia (España). *Cuad Bioet.* 2018;29(95):69-79.
- Guillén-Perales J, Luna-Maldonado A, Fernández-Prada M, Guillén-Solvas JF, Bueno-Cavanillas A. Calidad de la información en el proceso del consentimiento informado para anestesia. *Cir Esp.* 2013;91(9):595-601.
- Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (Diario Oficial de La Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014).
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *Boletín Oficial del Estado,* n.º 307 (24 de diciembre de 2015).
- Gillies K, Duthie A, Cotton S, Campbell MK. Patient reported measures of informed consent for clinical trials: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199775. DOI: 10.1371/journal.pone.0199775
- Sugarman J, Lavori PW, Boeger M, Cain C, Edson R, Morrison V, et al. Evaluating the quality of informed consent. *Clin Trials Lond Engl.* 2005;2(1):34-41. DOI: 10.1191/1740774505cn066oa
- Hoberman A, Shaikh N, Bhatnagar S, Haralam MA, Kearney DH, Colborn DK, et al. Factors that influence parental decisions to participate in clinical research: consenters vs nonconsenters. *JAMA Pediatr.* 2013;167(6):561-6. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.1050
- Barrio-Cantalejo IM, Simón-Lorda P, Melguizo M, Escalona I, Marijuán MI, Hernando P. Validación de la Escala INFLESZ para evaluar la legibilidad de los textos dirigidos a pacientes. *Anales Sis San Navarra.* 2008;31(2):135-52.
- Miller CK, O'Donnell DC, Searight HR, Barbarash RA. The Deaconess Informed Consent Comprehension Test: an assessment tool for clinical research subjects. *Pharmacotherapy.* 1996;16(5):872-8.
- Jaffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent: a new measure of understanding among research subjects. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(2):139-47. DOI: 10.1093/jnci/93.2.139
- Miller JD, Kotowski MR, Comis RL, Smith SW, Silk KJ, Colaizzi DD, et al. Measuring cancer clinical trial understanding. *Health Commun.* 2011;26(1):82-93. DOI: 10.1080/10410236.2011.527624
- Hutchison C, Cowan C, Paul J. Patient understanding of research: developing and testing of a new questionnaire. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16(2):187-95. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2006.00732.x
- Buccini LD, Iverson D (dir.). *Developing an instrument to measure informed consent comprehension in non-cognitively impaired adults [tesis doctoral en Internet].* [Wollongong]: University of Wollongong; 2009 [accessed 02/14/2020]. Available at: <http://ro.uow.edu.au/theses/3064>
- Ruiz de Hoyos M, Villamañán Bueno E, Frías Iniesta J. Protocolo no 2145. Cuestionario para la evaluación del proceso de Consentimiento Informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente (Versión A y Versión B). 29 de noviembre de 2019.

APPENDIX 1

SELF-COMPLETION QUESTIONNAIRE TO ASSESS STUDY PARTICIPANTS' UNDERSTANDING OF THE INFORMED CONSENT PROCESS

Thank you for giving your consent to participate in the clinical trial. We would now like to ask you for your opinion on adequacy of the information provided to you before the trial and on the way your consent was obtained. We would also like to gage your level of understanding of different aspects related to the study. The information you share with us will help us improve some aspects of the research conducted in this hospital.

This is an anonymous questionnaire to be used for statistical and research purposes. Estimated completion time is 16 minutes.

The questionnaire is voluntary so you may choose not to complete it or discontinue your participation at any time without prejudice.

Please tick the appropriate box or fill in your answer in the space provided:

GENERAL DETAILS

Date of completion of this questionnaire: _____

Sex: Male Female

Age: _____

What is the highest level of education you completed?

None Primary Secondary University or equivalent

Current occupational status:

Student Trainee/ doing an internship Wage earner or self-employed Unemployed
 Retired/old age pensioner Other: _____

Mother tongue: Spanish Other: _____

If Spanish is NOT your mother tongue, has the language factor interfered with your understanding of the study?

Yes No I am not sure

Have you participated in other clinical trials? Yes No I am not sure

If your answer was YES: What was your level of satisfaction with the study?

Satisfied Neutral Dissatisfied

PART 1. THE INFORMED CONSENT PROCESS**A) Practical development of the informed consent process**

1. How was the **information** about the clinical trial given to you?
 Orally In writing Both
2. Had you been seen to by the **staff member who briefed you** on some previous occasion?
 Yes No, it was the first time I am not sure
3. Were you seen to by that staff member after signing the informed consent form?
 Yes No I am not sure
4. How long did the briefing process **last**?
 Less than 15 min 15-30 min 30 min-1 hr. Over 1 hr.
5. Where did it take place?
 In an office/surgery In a hospital room Other. Where? _____
6. Were **multimedia resources** (video, audio, etc.) used to illustrate the explanations?
 Yes. Which? _____ No I am not sure
7. Was a **nurse** present during in the briefing session?
 Yes No I am not sure
8. Were you accompanied by some **friend or family member**?
 Yes. Who? _____ No I am not sure
9. Were you offered to participate in the clinical trial while you were hospitalized?
 Yes No I am not sure
10. Did you review **other sources of information** before you agreed to participate?
 Yes No I am not sure

If you ticked the YES box, please state which sources you used:
 Internet Books or magazines Other doctors Other patients
11. Did you consult your decision with **other people in your family or social circle**?
 Yes No I am not sure

If you ticked the YES box, please tell us who you consulted:
 Spouse Children Other family members Friends Other
12. **Did you read the patient information sheet** before signing the informed consent form?
 Yes No I am not sure
13. **How many days elapsed** between the moment you were asked to participate in the trial and the time you signed the informed consent form? (*if you don't remember the exact number of days please provide a ballpark figure*)

 I signed the form the same day I was invited to participate _____ days elapsed
14. **Were you given a copy** of the informed consent form once you had signed it?
 Yes No I am not sure

B) Appraisal of the informed consent process

Please tick the appropriate box or fill in your answer in the space provided:

15. What was your **main reason** for participating in the trial? (indicate just one)

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Finding a cure for my disease | <input type="checkbox"/> Help future patients |
| <input type="checkbox"/> Better monitoring and control of my disease | <input type="checkbox"/> Contribute to the furthering of knowledge |
| <input type="checkbox"/> Recommendation by my medical team | <input type="checkbox"/> Other: _____ |
| <input type="checkbox"/> Access to new drugs | |

16. Apart from the main reason stated above, which of the **other reasons** above was/were important for you? (you may indicate one or more):

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Finding a cure for my disease | <input type="checkbox"/> Help future patients |
| <input type="checkbox"/> Better monitoring and control of my disease | <input type="checkbox"/> Contribute to the furthering of knowledge |
| <input type="checkbox"/> Recommendation by my medical team | <input type="checkbox"/> Other: _____ |
| <input type="checkbox"/> Access to new drugs | |

17. Who played the **main role in making the decision that you should participate** in the trial?

- You Family members The medical team

18. **Did you read the patient information sheet?**

- Yes No I wasn't given a patient information sheet

If you ticked the **NO** or the **I WASN'T GIVEN A ...** box, please proceed to question 6.

If you ticked the **YES** box, tell us whether you agree with the following statements:

18.1 You read the patient information sheet **carefully**.

- I fully agree I agree I disagree I totally disagree

18.2 The patient information sheet was **too complex**.

- I fully agree I agree I disagree I totally disagree

18.3 The patient information sheet was **too long**.

- I fully agree I agree I disagree I totally disagree

18.4 The information in the patient information sheet was **the same as** the information provided to me orally in the briefing session.

- I fully agree I agree I disagree I totally disagree

18.5 The patient information sheet **was important for making the decision**.

- I fully agree I agree I disagree I totally disagree

19. Please state the extent to which you would agree with the following statements concerning the **briefing process**. Please read them carefully.

19.1 I received **enough information** about the trial.

- I fully agree I agree I disagree I totally disagree

19.2 I **correctly understood** the information given to me about the trial

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

19.3 The **duration** of the briefing process was **adequate**.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

19.4 I felt that my **privacy and intimacy** were respected throughout the briefing process.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

19.5 I was given the opportunity to **seek clarification** of **all my doubts**.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

19.6 The staff answered by questions in manner that was **clear and easy to understand**.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

19.7 The person in charge of the briefing treated me **humanely and empathetically**.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

20. Please state the extent to which you would agree with the following statements concerning the **decision-making process**. Please read them carefully.

20.1 I **felt under pressure** to make a decision.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

20.2 I felt **I was going to receive poorer treatment** if I declined to participate.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

20.3 I had **enough time** to make my decision.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

20.4 I believe it was necessary to start the treatment under the study **as soon as possible**.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

20.5 I believe that if I participate in this trial I will receive **better healthcare** than if I don't participate.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

20.6 When making the final decision, my confidence in the medical team **outweighed the information received about the trial**.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

20.7 I think I have a **positive attitude towards medical research**.

I fully agree I agree I disagree I totally disagree

Please rate the following aspects by circling the appropriate score:

21. Your **degree of satisfaction with the briefing process and your discussion** with the healthcare staff.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Completely dissatisfied Fully satisfied

22. The **difficulty you experienced in making the decision** to participate in the trial.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Not difficult at all Extremely difficult

23. The **level of anxiety** you experienced when making the decision to participate

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No anxiety at all Maximum anxiety

24. How much **risk** do you think the trial entails for you?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No risk at all Maximum risk

25. How much **benefit** do you think you can get from the trial?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No benefit Extremely beneficial

26. How much **benefit** do you think future patients may get from the trial?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No benefit Extremely beneficial

27. How **important** do you think the trial is?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Not important at all Extremely important

PART 2. LEVEL OF UNDERSTANDING (adapted from the QuIC questionnaire)

Section A: Below you will find several statements about clinical trials (otherwise known as research studies). Thinking about your clinical trial, please read each statement carefully. Then tell us whether you agree with the statement, you disagree with the statement, or you are unsure about the statement by circling the appropriate response. Please respond to each statement as best as you can. We are interested in your opinions.

A1. When I signed the consent form for my current therapy, I knew that I was agreeing to participate in a clinical trial.

Disagree Unsure Agree

A2. The main reason clinical trials are done is to improve the treatment of future patients.

Disagree Unsure Agree

A3. I have been informed how long my participation in this clinical trial is likely to last.

Disagree Unsure Agree

A4. All the treatments and procedures in my clinical trial are standard for my disease.

Disagree Unsure Agree

A5. In my clinical trial, one of the researchers' major purposes is to compare the effects (good and bad) of two or more different ways of treating patients with the same disease or condition, in order to see which is better.

Disagree Unsure Agree

A6. In my clinical trial, one of the researchers' major purposes is to test the safety of a new drug or treatment.

Disagree Unsure Agree

A7. In my clinical trial, one of the researchers' major purposes is to find the highest dose of a new drug or treatment that can be given without causing severe side effects.

Disagree Unsure Agree

A8. In my clinical trial, one of the researchers' major purposes is to find out what effects (good and bad) a new treatment has on me.

Disagree Unsure Agree

A9. The treatment being researched in my clinical trial has been proven to be the best treatment for my condition.

Disagree Unsure Agree

A10. In my clinical trial, each group of patients receives a higher dose of the treatment than the group before, until some patients have serious side effects.

Disagree Unsure Agree

A11. After I agreed to participate in my clinical trial, my treatment was chosen randomly (by chance) from two or more possibilities.

Disagree Unsure Agree

A12. Compared with standard treatments for disease, my clinical trial does not carry any additional risks or discomforts.

Disagree Unsure Agree

A13. There may NOT be direct medical benefit to me from my participation in this clinical trial.

Disagree Unsure Agree

A14. By participating in this clinical trial, I am helping the researchers learn information that may benefit future patients.

Disagree Unsure Agree

A15. Because I am participating in a clinical trial, it is possible that the study sponsor, various government agencies, or others who are not directly involved in my care could review my medical records.

Disagree Unsure Agree

A16. My doctor did not offer me any alternatives besides treatment in this clinical trial.

Disagree Unsure Agree

A17. The consent form I signed describes who will pay for treatment if I am injured or become ill as a result of participation in this clinical trial.

Disagree Unsure Agree

A18. The consent form I signed lists the name of the person (or persons) whom I should contact if I have any questions or concerns about the clinical trial.

Disagree Unsure Agree

A19. If I had not wanted to participate in this clinical trial, I could have declined to sign the consent form.

Disagree Unsure Agree

A20. I will have to remain in the clinical trial even if I decide someday that I want to withdraw.

Disagree Unsure Agree

A21. At any point during the trial, my doctor may decide to change my medication according to my individual needs.

Disagree Unsure Agree


A22. There is a possibility that given the characteristics of the trial my doctor may NOT be aware of exactly what treatment I am being administered.

Disagree Unsure Agree

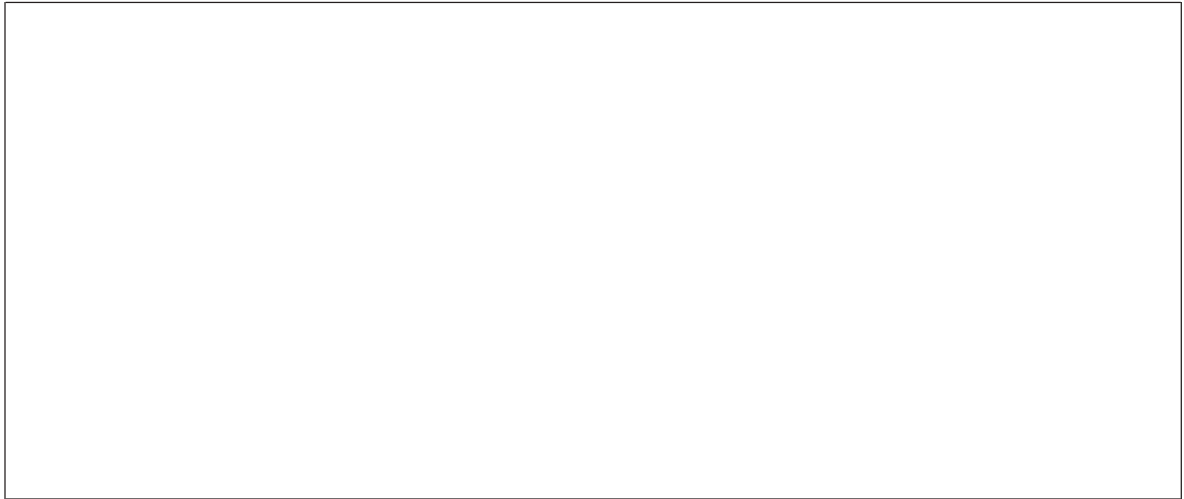
A23. There is a possibility that given the characteristics of the trial I may NOT be aware of the treatment I am being administered.

Disagree Unsure Agree

Section B: How well did you understand the following aspects or items of the clinical trial when you were asked to sign the informed consent form? Please circle a number from 1 to 5 to state your level of understanding of each item: 1 indicates a complete lack of understanding, whereas 5 indicates full understanding.

					
	I Didn't Understand This at All (1)				
	I Understood it VERY WELL (5)				
B1. The fact that your treatment involves research	1	2	3	4	5
B2. What the researchers are trying to find out in the clinical trial	1	2	3	4	5
B3. How long will be in the clinical trial	1	2	3	4	5
B4. The treatments and procedures you will undergo	1	2	3	4	5
B5. Which of these treatments and procedures are experimental	1	2	3	4	5
B6. The possible risks and discomforts of participating in the clinical trial	1	2	3	4	5
B7. The possible benefits <u>to you</u> of participating in the clinical trial	1	2	3	4	5
B8. How your participation in this clinical trial may benefit <u>future patients</u>	1	2	3	4	5
B9. The alternatives to participation in the clinical trial	1	2	3	4	5
B10. The effect of the clinical trial on the confidentiality of your medical records	1	2	3	4	5
B11. Who will pay for treatment if you are injured or become ill because of participation in this clinical trial	1	2	3	4	5
B12. Whom you should contact if you have questions or concerns about the clinical trial	1	2	3	4	5
B13. The fact that participation in the clinical trial is voluntary	1	2	3	4	5
B14. Overall, how well did you understand your clinical trial when you signed the consent form?	1	2	3	4	5

REMARKS AND SUGGESTIONS



THANK YOU VERY MUCH FOR YOUR COOPERATION

INVESTIGATOR'S APPENDIX

Answer key for Part 2, section A (adapted from the QuIC questionnaire)

Question	Correct answer	Remarks
A1	Agree	
A2	Agree	
A3	Agree	
A4	Disagree	
A5	Agree ¹	¹ Only considered in phase III clinical trials
A6	Agree ²	² Only considered in phase I clinical trials
A7	Agree ³	³ Only considered in phase I clinical trials
A8	Agree ⁴	⁴ Only considered in phase II clinical trials
A9	Disagree	
A10	Disagree ⁵ Agree ⁶	⁵ Correct response in trials without dose escalation ⁶ Correct response in dose escalation studies
A11	Disagree ⁷ Agree ⁸	⁷ Correct response in non-randomized clinical trials ⁸ Correct response in randomized clinical trials
A12	Disagree	
A13	Agree	
A14	Agree	
A15	Agree	
A16	Disagree	
A17	Agree	
A18	Agree	
A19	Agree	
A20	Disagree	
A21	Disagree	
A22	Disagree ⁹ Agree ¹⁰	⁹ Correct response in open-ended or single-blind trials ¹⁰ Correct response in double-blind clinical trials
A23	Disagree ¹¹ Agree ¹²	¹¹ Correct response in open-ended clinical trials ¹² Correct response in single- or double-blind trials



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital

Cost-effectiveness of drug therapy prescribed in special situations at hospital

Gonzalo González-Morcillo, Beatriz Calderón-Hernanz, Juan Manuel Rodríguez-Camacho

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España.

Autor para correspondencia

Gonzalo González Morcillo
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario Son Llàtzer
Carretera de Manacor, km 4
07198 Palma de Mallorca, España.

Correo electrónico:
ggonzalezmorcillo@gmail.com

Recibido el 10 de abril de 2020;
aceptado el 29 de mayo de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11451

Cómo citar este trabajo

González-Morcillo G, Calderón-Hernanz B, Rodríguez-Camacho JM. Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital. *Farm Hosp.* 2020;44(6):272-8.

Resumen

Objetivo: La Comisión de Farmacia y Terapéutica, como órgano asesor de la Dirección Médica del hospital y bajo las condiciones del Real Decreto 86/2015, por el que se regula la Comisión de Farmacoterapéutica de las Islas Baleares, elabora un informe técnico donde evalúa la posibilidad de empleo interno de medicamentos *off-label*, uso compasivo y medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. Asimismo, esta comisión realiza un seguimiento prospectivo de cada una de las solicitudes. El objetivo fue analizar la respuesta clínica alcanzada con el empleo de estos medicamentos, así como el coste asociado.

Método: Estudio retrospectivo de los medicamentos solicitados a la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital entre enero y diciembre de 2018. Se analizó si con cada tratamiento solicitado se alcanzó el objetivo propuesto por el clínico. Para el cálculo del coste se consideró la duración del tratamiento hasta alcanzar el objetivo propuesto o hasta su interrupción.

Resultados: De un total de 70 solicitudes analizadas, un 59% alcanzaron el objetivo terapéutico esperado, un 34% fueron consideradas como fracaso terapéutico y hubo un 7% de pérdidas de seguimiento. El coste de las 70 peticiones fue de 1.140.240 €. La media de coste por solicitud fue de 16.288 €. Más del 50% de las solicitudes fueron realizadas por los servicios de oncología y hematología y más del 75% del presupuesto fue destinado a estos dos servicios.

Abstract

Objective: The Pharmacy and Therapeutics Committee is an advisory body to the medical management of our hospital. Following Royal Decree 86/2015, which regulates the Pharmacy and Therapeutics Committee of the Balearic Islands, this committee prepared a technical report in which it assessed the possible internal use of off-label drugs, drugs for compassionate use, and drugs not included in the hospital's pharmacotherapeutic guide. The objective was to analyse the clinical response achieved with the use of these drugs and their associated costs.

Method: Retrospective study of drugs whose use was requested from the hospital's Pharmacy and Therapeutics Committee hospital between January and December 2018. We analysed whether the requested treatment achieved the objective established by the physician. The cost was calculated based on the duration of the treatment until the objective was achieved or until treatment was discontinued.

Results: In total, 70 requests were analysed: 59% achieved the expected therapeutic goal, 34% were considered to be therapeutic failures, and 7% were lost to follow-up. The overall cost of the 70 authorized treatments was €1,140,240. The average cost per request was €16,288. Oncology and Haematology services submitted more than 50% of the requests, and more than 75% of the budget was allocated to these medical services.

PALABRAS CLAVE

Comisión de Farmacia y Terapéutica; Guía Farmacoterapéutica; Usos fuera de indicación; Ensayos de uso compasivo; Informes de evaluación; Auditoria clínica; Resultados en salud; Atención sanitaria.

KEYWORDS

Pharmacy and Therapeutics Committee; Pharmacotherapeutic Guide; Off-label use; Compassionate Use Trials; Assessment Studies; Clinical Audit; Outcome and Process Assessment; Health Care.



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

Conclusiones: Más de la mitad de los tratamientos considerados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital alcanzan la finalidad terapéutica deseada, si bien el impacto económico de su empleo es elevado.

Introducción

La entrada en vigor en España del Real Decreto 1015/2009 (RD) por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales¹ supuso dos grandes aportaciones: redefinir los usos de determinados medicamentos y modificar el procedimiento necesario para su adquisición.

Así, respecto a la primera, se definieron claramente tres situaciones especiales:

- El acceso de medicamentos en investigación para pacientes fuera de un ensayo clínico y sin alternativas terapéuticas autorizadas (uso compasivo de medicamentos en investigación).
- El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas (*off-label*).
- El uso de medicamentos aprobados en otros países, distintos a España, generalmente por motivos de mercado (medicamentos extranjeros).

Con respecto a la segunda aportación, que hace referencia a los procedimientos que regulan la disponibilidad de estos medicamentos, se eliminó la necesidad de autorización individual de cada caso por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), trasladándose esta responsabilidad a los centros sanitarios.

Otra situación particular es aquella que se genera con los medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del hospital, fármacos que sí tienen la aprobación de la AEMPS para una indicación determinada, pero que en el momento de su solicitud no están incluidos en la GFT para su prescripción a pacientes atendidos en un centro hospitalario o en una comunidad autónoma.

La necesidad de cumplir con los requisitos del nuevo RD¹, de justificar convenientemente la necesidad del uso del medicamento en situaciones especiales y no incluidos en GFT y de informar al paciente de los beneficios y riesgos potenciales para obtener su consentimiento informado ha impulsado el trabajo desarrollado en el seno de las Comisiones Farmaco-Terapéuticas (CFyT)^{2,5}; en relación con nuestro centro, esta actividad queda reflejada en el Real Decreto 86/2015, por el que se crea y regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión de Farmacoterapéutica de las Islas Baleares⁶. Igualmente, se hace necesario el seguimiento y la monitorización de medicamentos en situaciones especiales y medicamentos no incluidos en GFT, pues como concluyen en el trabajo de Blanco-Reina *et al.*⁷ o en el documento consenso del grupo francés de evaluación de medicamentos⁸, el gran volumen de prescripciones fuera de indicación conlleva la necesidad de un seguimiento de la efectividad y costes. Si bien, son pocos los estudios publicados en los que se hayan evaluado los resultados obtenidos del empleo de estos medicamentos en términos de efectividad, seguridad y coste asociado⁹⁻¹³.

El objetivo principal de este trabajo es analizar la respuesta clínica conseguida con el empleo de estos medicamentos, así como el coste de los mismos. Se propuso como objetivo secundario describir el empleo y tipo de los medicamentos solicitados por servicio médico.

Métodos

Estudio retrospectivo realizado en un hospital de segundo nivel con un área de salud que atiende a 265.000 habitantes. Se incluyeron en este análisis medicamentos compasivos, *off-label* y medicamentos no incluidos en GFT del hospital, solicitados en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2018. Se excluyeron del análisis las solicitudes de medicamentos extranjeros, ya que, pese a que se catalogan como medicamentos en situaciones especiales, en nuestro hospital no se tramitan vía CFyT. El periodo de seguimiento de cada solicitud se estableció en función del objetivo esperado con dicho tratamiento.

Con el fin de cumplir con los RD mencionados^{1,6}, en el caso de nuestro hospital se diseñó un procedimiento normalizado de trabajo (PNT), presentado y aprobado por la CFyT, a través del cual dicha comisión asume la responsabilidad de evaluar el uso interno de los medicamentos *off-label*,

Conclusions: More than half of the treatments analysed by the Pharmacy and Therapeutics Committee of the hospital achieved their therapeutic goal, although the economic cost of their use was high.

de uso compasivo y medicamentos no incluidos en GFT. El PNT consta de las siguientes etapas:

1. Generación de solicitud: el clínico responsable realiza una solicitud informática por paciente del nuevo tratamiento. En dicho informe se registra: medicamento solicitado, posología, indicación, objetivo esperado por el clínico del tratamiento en su paciente, bibliografía que justifique su empleo, informe clínico del paciente y su consentimiento informado.
2. Evaluación de la solicitud: el servicio de farmacia (SF) recibe, a través del buzón de peticiones de medicamentos en situaciones especiales, cada solicitud realizada por el clínico, y elabora un informe técnico que incluye el análisis de la evidencia disponible del fármaco para la indicación solicitada, alternativas con indicación aprobada, existencia de alternativas con indicación no aprobada pero con mayor peso de evidencia científica, análisis del impacto económico y propuesta de autorización/denegación. Este informe se somete a la revisión y evaluación por parte de los vocales de la CFyT.
3. Resolución de la solicitud: se estipula una reunión mensual para debatir cada solicitud en la que se presenta el informe técnico elaborado por el farmacéutico y el caso clínico por el médico solicitante. La CFyT emite una resolución final, que en caso de autorización ha de ser corroborada por la Dirección Médica.

Para examinar la respuesta clínica de cada tratamiento se desarrolló, por el SF, una base de datos Access 2007[®] donde se registra cada solicitud. Las variables recogidas fueron: servicio médico, fármaco, indicación, tipo de solicitud, objetivo de tratamiento, respuesta al tratamiento (en función de si alcanzó o no el objetivo propuesto por el clínico) y coste. Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica y del sistema integral de gestión del medicamento del SF.

Se consideró respuesta clínica al tratamiento y, por tanto, éxito terapéutico, cuando con el tratamiento se alcanzó el objetivo propuesto por el clínico en la solicitud del medicamento; mientras que fracaso terapéutico se consideró cuando no se alcanzaba ese resultado en el tiempo consensuado en la reunión de la CFyT.

Para el análisis de los datos se utilizó el *software* SPSS v.23. Las variables del estudio se tabularon de forma descriptiva, expresando las variables continuas como media; para las variables categóricas se estimaron los porcentajes globales y frecuencias. Para el cálculo del coste se consideró la duración del tratamiento hasta la consecución de la respuesta clínica o, en su defecto, se tuvo en cuenta el número de dosis administradas hasta su interrupción. Para dicho análisis se aplicó el coste de adquisición del hospital (PVL - descuentos + IVA).

Todos los datos fueron recogidos por un investigador y se contó con una doble revisión externa, por parte de la CFyT y del farmacéutico responsable del servicio médico que realizó la solicitud.

Resultados

Se analizaron un total de 70 solicitudes, que fueron las aceptadas por la CFyT durante el periodo de estudio. En la tabla 1 se recogen estas solicitudes clasificadas por servicio médico prescriptor. Los servicios médicos que realizaron mayor número de solicitudes fueron oncología médica con 26 peticiones, seguido de hematología con 11 y dermatología con 10; 67% del total de solicitudes. Respecto al tipo de solicitud, el 69% fueron peticiones *off-label*, el 20% medicamentos no incluidos en GFT del hospital y el 11% peticiones como uso compasivo.

Se alcanzó la respuesta clínica en el 59% (41 solicitudes) de los tratamientos solicitados, considerados, por tanto, éxito terapéutico. En el 34% (24 solicitudes) no lograron los objetivos esperados por el clínico, por lo que se consideraron como fracasos terapéuticos. Un 7% no pudo ser analizado por pérdida de seguimiento (tres muertes por causa no relacionada con la enfermedad ni con el tratamiento recibido, un caso en el que el paciente se trasladó a otra comunidad autónoma, lo que imposibilitó

Tabla 1. Registro de solicitudes clasificadas por servicio médico

Servicio médico	Principio activo	Indicación	Tipo de solicitud	Objetivo del tratamiento
Dermatología	Apremilast	Dermatitis atópica severa	Off-label	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
	Dapsona	Hidrosadenitis supurativa leve/ moderada	Off-label	Mejoría clínica significativa (Escala de gravedad de Hurley)
	Dupilumab	Dermatitis atópica severa	Uso compasivo	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
	Dupilumab	Dermatitis atópica severa	Uso compasivo	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
	Etanercept	Pitiriasis <i>rubra pilaris</i>	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas
	Rituximab	Pénfigo vulgar refractario	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas en 6 meses
	Rituximab	Pénfigo vulgar refractario	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas en 6 meses
	Rituximab intralesional	Linfoma de zona marginal	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas Evitar recurrencia a 14 meses
	Ustekinumab	Hidrosadenitis supurativa resistente	Off-label	Reducir sintomatología siguiendo escala de gravedad de Sartorius
	Ustekinumab	Acrodermatosis de Hallopeau	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas en 6 meses
Digestivo	Nitazoxanida	Infección por Norovirus en inmunodeficiencia primaria	Off-label	Negativizar Norovirus
Hematología	Bevacizumab	Síndrome de Rendu-Osler	Off-label	Disminuir sangrados y administración de hierro endovenoso
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexametasona	Mieloma múltiple en recaída tras múltiples líneas	Off-label	Alcanzar SLP de 14 meses
	Daratumumab + CyborD	Mieloma múltiple y amiloidosis	Off-label	Alcanzar respuesta hematológica completa según criterios de estudio NCT03201965
	Daratumumab + Pomalidomida + Dexametasona	Mieloma múltiple con citogenética de mal pronóstico	Off-label	Alcanzar SLP de 8 meses
	Ibrutinib + Rituximab + Bendamustina	LDCGB	Off-label	Alcanzar SLP de 8 meses
	Ibrutinib + Obinutuzumab	LDCGB refractario	Off-label	Alcanzar respuesta tumoral definida en estudio clínico NCT00849654
	Inotuzumab + Rituximab	LDCGB (c-myc) 2º recaída tras TASPE	Off-label	Alcanzar SLP de 18 meses
	Nivolumab	Linfoma de Hodgkin refractario	Uso compasivo	Alcanzar SLP de 12 meses
	Ponatinib	Crisis blástica en leucemia mieloide crónica	Off-label	Alcanzar SLE de 1 año
	Rituximab + Lenalidomida	LDCGB en progresión tras tres líneas de tratamiento	Off-label	Alcanzar SG de 10 meses
	Venetoclax	Linfoma de células del manto refractario	Off-label	Alcanzar SLP de 12 meses
Medicina Interna	Rituximab	Dermatomiositis amiopática anti-MDA5+	Off-label	Controlar sintomatología
	Tocilizumab	Enfermedad de Behçet refractaria	Off-label	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
Nefrología	Rituximab	Nefropatía membranosa primaria	Off-label	Controlar sintomatología
	Tolvaptán	Poliquistosis renal autosómica dominante	Off-label	Enlentecer deterioro renal
	Tolvaptán	SCR-2	Off-label	Reducir número de ingresos
	Tolvaptán	SCR-2	Off-label	Reducir número de ingresos
	Tolvaptán	SCR-2	Off-label	Reducir número de ingresos
Neurología	Interferón beta 1a	Enfermedad de Baló	Off-label	Prevenir brotes

Tabla 1 (cont.). Registro de solicitudes clasificadas por servicio médico

Servicio médico	Principio activo	Indicación	Tipo de solicitud	Objetivo del tratamiento
Oncología	Alectinib	Cáncer pulmón ALK mutado	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 18 meses
	Atezolizumab	Carcinoma urotelial 2.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 12 meses
	Atezolizumab	Carcinoma urotelial 3.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 12 meses
	Atezolizumab	Carcinoma urotelial metastásico 1.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 3 meses y Alcanzar SG de 12 meses
	Cabozantinib	Carcinoma renal 1.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 8 meses
	Capecitabina	Cáncer escamoso endocervical	Off-label	Alcanzar SLP de 4 meses
	Capecitabina	Cáncer de mama HER 2-adyuvante	Off-label	Alcanzar SLP de 18 meses
	Capecitabina	Cáncer de mama HER 2-adyuvante	Off-label	Alcanzar SLP de 18 meses
	Dabrafenib + Trametinib + CyBord	Carcinoma de tiroides avanzado	Off-label	Alcanzar SG de 10 meses
	Durvalumab	Adenocarcinoma de pulmón IIIA en respuesta parcial tras QT	Uso compasivo	Alcanzar SLP de 16 meses
	Durvalumab	Adenocarcinoma de pulmón IIIB en respuesta parcial tras QT	Uso compasivo	Alcanzar SLP de 16 meses
	Durvalumab	Adenocarcinoma de pulmón IIIA en respuesta parcial tras QT	Uso compasivo	Alcanzar SLP de 16 meses
	Irinotecán liposomal pegilado	Adenocarcinoma de páncreas metastásico en 2.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SG de 6 meses
	Ipilimumab + Nivolumab	Adenocarcinoma de colon localmente avanzado irreseccable	Off-label	Aumentar SG de 12 meses
	Nivolumab	Adyuvancia en melanoma maligno IIIB	Off-label	Alcanzar SLE de 12 meses
	Nivolumab	Cáncer escamoso cabeza y cuello refractario a platino	No incluido en GFT	Alcanzar SG de 7 meses
	Nivolumab	Cáncer escamoso cabeza y cuello refractario a platino	No incluido en GFT	Alcanzar SG de 7 meses
	Osimertinib	Cáncer de pulmón no microcítico EGFR+ T790M	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 10 meses
	Palbociclib	Neo mama RE+/HER- en progresión combinado con fulvestrant y goserelina	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 11 meses
	Palbociclib	Neo mama NEOadyuvante Combinado con anastrozol	Off-label	Alcanzar un RCB 0-1
	Palbociclib	Neo mama RE+/HER- en progresión combinado con letrozol	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 11 meses
	Palbociclib	Neo mama RE+/HER- en progresión combinado con letrozol	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 11 meses
	Palbociclib	Neo mama NEOadyuvante combinado con anastrozol	Off-label	Alcanzar un RCB 0-1
	Pertuzumab	Tratamiento adyuvante en cáncer mama HER2+ con alto riesgo de recaída	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 12 meses
	Pembrolizumab	Recaída Neo de vejiga	No incluido en GFT	Alcanzar SG de 10 meses
	Pembrolizumab	Neo colon con carcinomatosis peritoneal en progresión	Off-label	Alcanzar SG de 6 meses
	Otorrinolaringología	Cidofovir	Papilomatosis laríngea recurrente	Off-label
Cidofovir		Papilomatosis laríngea recurrente	Off-label	Supervivencia libre de remisión de 18 meses

Tabla 1 (cont.). Registro de solicitudes clasificadas por servicio médico

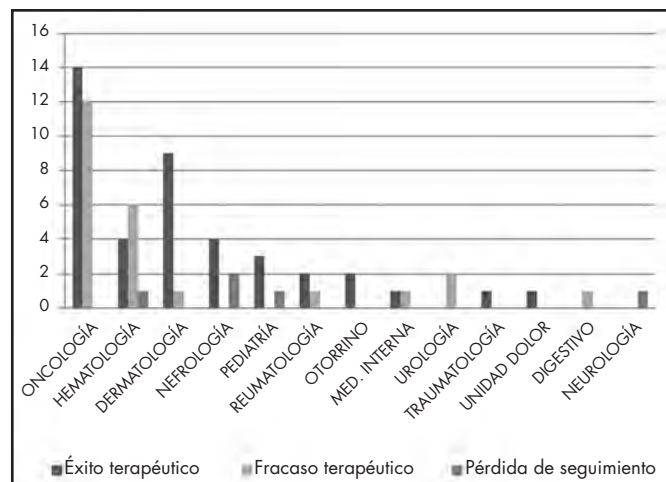
Servicio médico	Principio activo	Indicación	Tipo de solicitud	Objetivo del tratamiento
Pediatría	Gonadotropina coriónica humana	Talla baja idiopática	Off-label	Potenciar crecimiento Pronóstico de talla adulta de 146,7 ± 5 cm
	Hidroxitubirato	Escoliosis severa, por miopatía metabólica con deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasa	Off-label	Sin alternativa
	Miglustat	Enfermedad de Sandohff	Off-label	Disminuir la progresión del proceso neurodegenerativo
	Romiplostin	Trombocitopenia inmune primaria crónica	Off-label	Normalizar plaquetas
Reumatología	Apremilast	Enfermedad de Behçet refractario	Off-label	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
	Rituximab	Dermatomiositis	Off-label	Controlar sintomatología
	Tocilizumab	Enfermedad de Behçet refractaria	Off-label	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
Traumatología	Tedizolid	Osteomielitis crónica	Off-label	Resolver infección
Unidad del Dolor	Capsaicina 8% parches	Dolor neuropático crónico	Off-label	Mejorar control dolor
Urología	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Uso compasivo	Alcanzar SG de 3 años
	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Uso compasivo	Alcanzar SG de 3 años

GFT: guía farmacoterapéutica; LDCGB: linfoma no Hodgkin de células grandes B refractario; QT: quimioterapia; RCB: residual cancer burden; SCR-2: síndrome cardio-renal-2; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión; TASPE: trasplante autólogo de sangre periférica.

realizar seguimiento, y un caso en el que el paciente declinó iniciar tratamiento tras aprobación por la CFT). En la figura 1 se representan los resultados clínicos desglosados por servicio.

El coste del tratamiento de las 70 solicitudes de medicamentos especiales y los no incluidos en GFT supuso un total de 1.140.240 €. Referente al coste de los tratamientos que pudieron ser analizados, la suma fue de 821.631 € y se distribuyó en 521.250 € para los considerados éxitos terapéuticos (63% de este presupuesto) y 300.381 € para los fracasos (37% de este presupuesto). La media de coste por solicitud de tratamiento fue de 16.288 €. En este cálculo se ha excluido el coste de uno de los tratamientos solicitados por el servicio de hematología, inotuzumab + rituximab (259.764 €), con objeto de no desvirtuar los resultados. En la figura 2 se representa el coste por solicitud por servicio médico.

Figura 1. Resultado clínico del tratamiento desglosado por servicio médico.



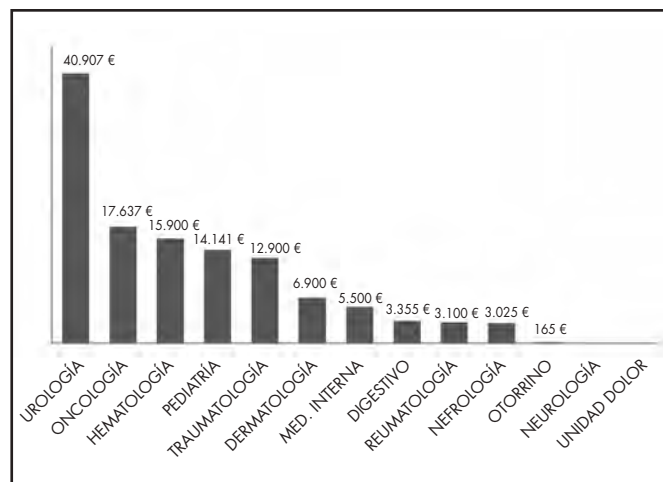
De las 41 solicitudes en las que se alcanzó éxito terapéutico, 30 corresponden a una solicitud tipo *off-label*, 4 a medicamentos no incluidos en GFT del hospital y 7 a usos compasivos. Se puede observar que el 75% de los medicamentos fueron fármacos citostáticos y biológicos.

Discusión

Este trabajo refleja una importante actividad de evaluación de medicamentos en situaciones especiales y medicamentos no incluidos en GFT, donde en un año la CFyT del hospital analizó un total de 70 solicitudes, lo que equivaldría a casi 6 solicitudes al mes.

La prescripción fuera de ficha técnica, así como de uso compasivo de medicamentos y fármacos no incluidos en la GFT de los hospitales,

Figura 2. Coste medio de solicitud por servicio médico.



permite al paciente beneficiarse de un tratamiento potencialmente eficaz. En contrapartida, en caso de prescripciones fuera de ficha técnica y usos compasivos, le coloca en una situación de riesgo al privarle de las garantías de seguridad, competencia de las agencias reguladoras, al no estar analizado el beneficio-riesgo de dicha terapia en esa patología. Por otro lado, el sistema sanitario tendrá que hacer frente a una inversión que se destina a tratamientos con evidencia limitada en cuanto al beneficio clínico generado^{14,16}. Estos hechos hacen que el RD¹, en su artículo 23.1, permita este procedimiento con carácter excepcional y limitándolo a aquellas situaciones que carezcan de alternativas terapéuticas.

A pesar de todo ello, son muchos los autores que recogen que este tipo de prescripción es práctica común y generalizada^{17,18}, siendo el campo de la oncología y la pediatría los que por diferentes necesidades más tienen que recurrir a ella^{15,16,19}.

Existen diversas situaciones que pueden justificar la necesidad de este tipo de prescripciones: la demora en la publicación de los resultados de la investigación clínica y la posterior autorización de una nueva indicación por las agencias reguladoras, la exclusión en los ensayos clínicos de determinados grupos de pacientes por limitaciones éticas, el desinterés del fabricante en registrar la indicación, la dilación en el tiempo entre la aprobación por la AEMPS y la Comisión Farmacoterapéutica que permita la disponibilidad del fármaco^{19,20,21}.

Por otro lado, la aparición de nuevos fármacos eficaces, pero con alto coste económico, obliga a recoger y analizar toda la información disponible para decidir cuanto antes si tienen o no alto valor terapéutico; el seguimiento y la creación de registros de resultados obtenidos en vida real puede contribuir a un mejor uso de los medicamentos. En nuestro trabajo, del total de solicitudes, encontramos un 59% de tratamientos solicitados considerados como éxitos terapéuticos; con un 7% de pérdidas de seguimiento.

Al querer comparar nuestros resultados con la bibliografía publicada encontramos la limitación de la baja tasa de publicaciones que evalúen los resultados en salud obtenidos del empleo de medicamentos en situaciones especiales y no incluidos en la GFT.

El estudio multicéntrico de Danés *et al.*⁹, que incluía la evaluación de 232 medicamentos en situaciones especiales para 102 indicaciones diferentes, obtiene cifras de éxito terapéutico similares al nuestro (respuesta completa en el 31,4% de los casos, respuesta parcial en el 36,3% y estabilización en el 4,9%). Sin embargo, existe una disparidad en patologías tratadas y fármacos empleados entre el trabajo de Danés *et al.* y nuestro estudio que imposibilita una comparación de resultados.

Centrándonos en los servicios médicos de oncología y hematología, que fueron los que mayor número de solicitudes realizaron, obtenemos un 49% de éxito terapéutico, 18 de 37 solicitudes. Comparamos nuestros resultados con los del estudio descriptivo, observacional, retrospectivo llevado por Arroyo Álvarez *et al.*¹³, donde analizan un total de 154 fármacos antineoplásicos empleados en situaciones especiales entre 2005-2015 y observan una tasa de respuesta subjetiva del 32,5% y objetiva del 10,7% de respuesta clínica. Esta diferencia en tasa de respuesta se puede justificar, tal y como concluyen Arroyo Álvarez *et al.* en su estudio, al empleo de fármacos para el tratamiento mayoritario de tumores metastásicos; en nuestro estudio esta circunstancia no se produce en demasía.

Respecto al servicio médico de dermatología, tercer servicio médico con mayor número de solicitudes, encontramos que, en nuestro estudio 9 de las 10 solicitudes fueron consideradas como éxito terapéutico, resultado superior al obtenido por Natalie Ong *et al.*¹², que al evaluar el resultado clínico de sus 25 solicitudes *off-label* de dermatología obtienen un 70% de respuesta clínica. Esta diferencia se podría justificar a que en el estudio de Natalie Ong *et al.*, un 20% de los pacientes tuvo que discontinuar el tratamiento por la aparición de eventos adversos.

Otro aspecto, nada desdeñable, es el impacto económico en el presupuesto motivado por el empleo de estos medicamentos y la sostenibilidad del sistema sanitario. El coste real de los tratamientos durante el análisis supuso más un millón de euros. Comparamos el coste medio por solicitud de nuestro estudio con los del estudio de Vicente Arocas Casañ *et al.*²²; este evalúa el impacto económico de 834 solicitudes de medicamentos en condiciones especiales, y obtiene un coste por solicitud/año de 8.554 €. En nuestro estudio, el coste medio por solicitud fue de 16.288 €, supone casi el doble de dinero que el obtenido por Arocas Casañ *et al.*, seguramente

porque muchos de nuestros tratamientos exceden el año de duración, mientras que Arocas Casañ *et al.* calculan el coste medio anual.

Si comparamos ahora los medicamentos empleados por dermatología con el estudio previamente mencionado de Natalie Ong *et al.*¹², el coste por solicitud/año en dicho estudio fue de 2.755 €, en nuestro estudio la cifra asciende a 4.348 €. Esta diferencia se puede justificar por dos razones; la primera, de nuevo, porque en nuestro estudio el cálculo del coste fue hasta obtener éxito terapéutico y no por año de tratamiento, y la segunda, porque en el estudio de Natalie Ong *et al.* emplea en 20 de 25 solicitudes revisadas, talidomida, micofenolato de mofetilo y ciclosporina, fármacos con menor coste que los utilizados en nuestro estudio.

En relación con el beneficio-coste de estas terapias, al detallar exclusivamente el coste destinado a los tratamientos que pudieron ser evaluados, observamos que el 63% del presupuesto fue destinado para tratamientos que finalmente fueron exitosos. Tal y como concluyen N. Ong *et al.*¹², es probable que los costes de los medicamentos se hayan compensado mediante la reducción de los ingresos (menor morbilidad con una mejor calidad de vida) y los tratamientos alternativos.

En nuestro hospital se observa cómo la mitad de las solicitudes fueron realizadas por los servicios de hematología y oncología y supusieron más del 75% del presupuesto destinado a medicamentos especiales y no incluidos en GFT. Esto se puede justificar por el auge de la investigación en esta área y la rápida difusión de resultados que conllevan el empleo de estos fármacos antes de que las agencias reguladoras aprueben su autorización¹⁹.

Es de destacar el bajo número de solicitudes realizado por el servicio médico de pediatría a la CFyT, únicamente 4 solicitudes de 70, cuando la bibliografía resalta una tasa de prescripción de fármacos fuera de indicación que supera el 50% en esta población^{23,24}. Esta gran disparidad puede ser debida a que nuestro centro no es centro materno-infantil; aunque también podría ser debido a una posible infranotificación a la CFyT de nuestro hospital.

Como limitaciones del estudio encontramos que los resultados no pueden generalizarse y es compleja la extrapolación de los mismos, pues incluyen un grupo heterogéneo de patologías y fármacos, con pocos casos en cada grupo. Sin embargo, sí podría considerarse un buen reflejo de lo que ocurre en nuestro hospital y nos permite conocer los resultados en vida real con el empleo de estos fármacos y con ello aportar evidencia a la comunidad científica.

Con este proyecto se buscaba desarrollar un modelo de gestión de medicamentos especiales y medicamentos no incluidos en GFT del hospital adecuado a la vez que se cumplieran el RD 1015/2009 y el RD 86/2015. De esta forma, la metodología de evaluación y de seguimiento propuesto por la CFyT, que integra un equipo multidisciplinar, asegura que en la toma de decisiones se preserven los aspectos éticos y garantiza que el acceso al tratamiento se base en la mejor evidencia y relación coste-efectividad para el paciente. El seguimiento prospectivo del paciente en el curso del tratamiento permite reevaluarlo en caso de que no se esté consiguiendo el objetivo expresado por el clínico en la solicitud. Además, posibilita medir la atención que aporte valor, entendiendo como valor el beneficio clínico.

En conclusión, más de la mitad de los tratamientos en situaciones especiales y medicamentos no incluidos en GFT del hospital consiguen su objetivo terapéutico, si bien el impacto económico de su empleo es elevado.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Presentación como comunicación operativa en formato póster de los resultados obtenidos a fecha de 31 de diciembre de 2018 y bajo el título "Implementación de un circuito de evaluación y seguimiento en situaciones especiales" en el 64º Congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Sevilla, 17 a 19 de octubre de 2019.

Aportación a la literatura científica

La prescripción de fármacos en situaciones especiales, fuera de ficha técnica o uso compasivo, es una práctica habitual y generalizada que permite al paciente beneficiarse de un tratamiento potencialmente eficaz, pero a su vez conlleva un cierto riesgo, pues se está empleando en condiciones en las que se carece de suficiente evidencia que garantice un balance beneficio-riesgo positivo. Este hecho hace que se deba justificar convenientemente su utilización y que se requiera del consentimiento informado del paciente; asimismo, expertos en la evaluación de medicamentos recomiendan encarecidamente realizar un seguimiento y monitorización. A pesar de ello, existe una limitada publicación de

artículos que evalúen los resultados en salud obtenidos del empleo de estos medicamentos.

En este estudio se analiza un modelo de gestión de medicamentos especiales y medicamentos no incluidos en Guía Farmacoterapéutica del hospital solicitados a la Comisión de Farmacia y Terapéutica, que incluye la evaluación y el seguimiento de las solicitudes, que posibilita que cada tratamiento se base en la mejor evidencia y relación coste-efectividad asegurando un beneficio tanto para el paciente como para el sistema sanitario. El seguimiento y la creación de registros de resultados obtenidos en vida real, con el análisis apropiado de resultados, pueden contribuir a establecer estrategias de mejora con el fin de mejorar el uso racional y razonable de los medicamentos.

Bibliografía

- Real Decreto 1015/2009, de 19 de julio de 2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, n.º 174 (20 de julio de 2009).
- Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:425-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.07.003
- Delgado O, Puigventos F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp*. 2009;33:237-9.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, n.º 274 (15 de noviembre de 2002).
- Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torello-Iserte J, et al. Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. *Rev Calid Asist*. 2013;28(1):12-8. DOI: 10.1016/j.cali.2012.05.005
- Real Decreto 86/2015, de 23 de octubre, por el que se crea la Comisión Farmacoterapéutica del Servicio de Salud de las Illes Balears y se regula su composición, organización y funcionamiento. Boletín Oficial de las Islas Baleares, n.º 155 (25 de octubre de 2015).
- Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Pradolongo JR. Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution. *Farm Hosp*. 2017;41(4):458-69. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10562
- Benoît Mourlat B. Les assises du médicament. Rapport de synthèse des Assises du médicament. Groupe 3. France : Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]; 2011 [consultado 12/08/2019]. Disponible en: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/VOLUME_V_groupe_3-1.pdf
- Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(11):1385-93. DOI: 10.1007/s00228-014-1746-2
- Chay J, Donovan P, Cummins S, Kubler P, Pillans P. Experience with low dose rituximab in off-label indications at two tertiary hospitals. *Int Med J*. 2013;43:871-82. DOI: 10.1111/imj.12207
- Kesselheim A, Myers J, Solomon D, Winkelmayer WV, Levin R, Avorn J. The Prevalence and Cost of Unapproved Uses of Top-Selling Orphan Drugs. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31894. DOI: 10.1371/journal.pone.0031894
- Ong N, McMeniman E, Pillans P, Soyer H. A clinical audit of high-cost and off-label drug use in dermatology. *Australas J Dermatol*. 2015;58(1):30-4. DOI: 10.1111/ajd.12392
- Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez L, Rodríguez Mateos ME, Martínez Bautista MJ, Benítez Rodríguez E, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp*. 2017;41(3):382-90. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10745
- Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med*. 2013;11:238. DOI: 10.1186/1741-7015-11-238
- Falabregues A, Daul M, Pourroy B, Gauthier-Villano L, Pisano P, Rathelot P, et al. Pertinence des prescriptions «hors AMM/RTU» des molécules onéreuses dans un hôpital universitaire. *Therapies*. 2015;70(5):385-402.
- Smieliauskas F, Sharma H, Hurley C, de Souza J, Shih Y. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Economics*. 2017;27(1):e55-70. DOI: 10.1002/hec.3537
- Largent EA, Miller FG, Pearson SD. Going off-label without venturing off-course. Evidence and ethical off-label prescribing. *Arch Intern Med*. 2009;169:1745-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.314
- Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy*. 2008;28:1443-52. DOI: 10.1592/phco.28.12.1443
- Saiyed M, Ong P, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251-8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
- Orloff JJ, Stanski D. Innovative approaches to clinical development and trial design. *Ann Ist Super Sanità*. 2011;47:8-13. DOI: 10.4415/ANIN_11_01_03
- Kwinta P. Off-label drugs use in children-clinical perspective. *Przegl Lek*. 2011;68:1-3.
- Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, et al. Off-label prescription of drugs at hospital. *Farm Hosp*. 2016;40(2):63-78. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9268
- García-López I, Fuentes-Ríos J, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(1):28-36. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.01.026
- Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc*. 2018;111(8):776-83.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Cost-effectiveness of drug therapy prescribed in special situations at hospital

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital

Gonzalo González-Morcillo, Beatriz Calderón-Hernanz, Juan Manuel Rodríguez-Camacho

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Spain.

Author of correspondence

Gonzalo González Morcillo
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario Son Llàtzer
Carretera de Manacor, km 4
07198 Palma de Mallorca, Spain.

Email:
ggonzalezmorcillo@gmail.com

Received 10 April 2020;
Accepted 29 May 2020.
DOI: 10.7399/fh.11451

How to cite this paper

González-Morcillo G, Calderón-Hernanz B, Rodríguez-Camacho JM. Cost-effectiveness of drug therapy prescribed in special situations at hospital. *Farm Hosp.* 2020;44(6):272-8.

Abstract

Objective: The Pharmacy and Therapeutics Committee is an advisory body to the medical management of our hospital. Following Royal Decree 86/2015, which regulates the Pharmacy and Therapeutics Committee of the Balearic Islands, this committee prepared a technical report in which it assessed the possible internal use of off-label drugs, drugs for compassionate use, and drugs not included in the hospital's pharmacotherapeutic guide. The objective was to analyse the clinical response achieved with the use of these drugs and their associated costs.

Method: Retrospective study of drugs whose use was requested from the hospital's Pharmacy and Therapeutics Committee hospital between January and December 2018. We analysed whether the requested treatment achieved the objective established by the physician. The cost was calculated based on the duration of the treatment until the objective was achieved or until treatment was discontinued.

Results: In total, 70 requests were analysed: 59% achieved the expected therapeutic goal, 34% were considered to be therapeutic failures, and 7% were lost to follow-up. The overall cost of the 70 authorized treatments was €1,140,240. The average cost per request was €16,288. Oncology and Haematology services submitted more than 50% of the requests, and more than 75% of the budget was allocated to these medical services.

KEYWORDS

Pharmacy and Therapeutics Committee; Pharmacotherapeutic Guide; Off-label use; Compassionate Use Trials; Assessment Studies; Clinical Audit; Outcome and Process Assessment; Health Care.

PALABRAS CLAVE

Comisión de Farmacia y Terapéutica; Guía Farmacoterapéutica; Usos fuera de indicación; Ensayos de uso compasivo; Informes de evaluación; Auditoria clínica; Resultados en salud; Atención sanitaria.

Resumen

Objetivo: La Comisión de Farmacia y Terapéutica, como órgano asesor de la Dirección Médica del hospital y bajo las condiciones del Real Decreto 86/2015, por el que se regula la Comisión de Farmacoterapéutica de las Islas Baleares, elabora un informe técnico donde evalúa la posibilidad de empleo interno de medicamentos *off-label*, uso compasivo y medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. Asimismo, esta comisión realiza un seguimiento prospectivo de cada una de las solicitudes. El objetivo fue analizar la respuesta clínica alcanzada con el empleo de estos medicamentos, así como el coste asociado.

Método: Estudio retrospectivo de los medicamentos solicitados a la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital entre enero y diciembre de 2018. Se analizó si con cada tratamiento solicitado se alcanzó el objetivo propuesto por el clínico. Para el cálculo del coste se consideró la duración del tratamiento hasta alcanzar el objetivo propuesto o hasta su interrupción.

Resultados: De un total de 70 solicitudes analizadas, un 59% alcanzaron el objetivo terapéutico esperado, un 34% fueron consideradas como fracaso terapéutico y hubo un 7% de pérdidas de seguimiento. El coste de las 70 peticiones fue de 1.140.240 €. La media de coste por solicitud fue de 16.288 €. Más del 50% de las solicitudes fueron realizadas por los servicios de oncología y hematología y más del 75% del presupuesto fue destinado a estos dos servicios.



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: More than half of the treatments analysed by the Pharmacy and Therapeutics Committee of the hospital achieved their therapeutic goal, although the economic cost of their use was high.

Introduction

The Spanish Royal Decree 1015/2009 (RD) regulated the availability of medications for special situations (MSS)¹ and led to two major changes: redefining the uses of some drugs, and modifying the procedure required for their acquisition.

Regarding the redefinition of use, three special situations were clearly defined:

- Access to investigational medicinal products for patients outside a clinical trial and without authorised therapeutic alternatives (compassionate use of investigational medicinal products).
- The use of drugs under conditions other than those authorised (off-label).
- The use of drugs approved in other countries but not in Spain, generally for marketing reasons (i.e. foreign drugs).

Regarding procedural modifications, the need for individual authorisation by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) on a case-by-case basis was eliminated and transferred to health care centres.

Another special situation refers to drugs that have been approved by the AEMPS for a particular indication, but are not included in the hospital's Pharmacotherapy Guidelines (HPG), and that at the time of request are not included in the HPG for their prescription to patients from a specific autonomous community or patients treated in hospitals.

The work of hospital PTCs²⁻⁵ has been driven by the need to justify the use of MSSs or drugs not included in the HPG, and to inform patients of potential benefits and risks to obtain their informed consent. In our hospital, this activity was defined in the Spanish RD 86/2015, which creates and regulates the composition, organisation, and running of the PTC in the Balearic Islands⁶. Blanco-Reina *et al.*⁷ and a French consensus document that assessed medicines⁸ have suggested that the large volume of off-label prescriptions requires follow-up concerning the effectiveness and costs of MSSs not included in the HPG. However, very few studies have assessed the results obtained from the use of these medications in terms of effectiveness, safety, and associated costs⁹⁻¹³.

The main objective of this study was to analyse the clinical response to the use of these drugs and their costs. The secondary objective was to describe the use and type of medications requested by the medical services.

Methods

Retrospective study conducted in a secondary care hospital within a health area serving 265,000 inhabitants. The analysis included drugs for compassionate use, off-label drugs, and drugs not included in the HGP (non-HPG medications) whose use was requested from the hospital PTC from January 2018 to December 2018. Although foreign medications may be classified as MSSs, requests for these drugs were excluded because they are not processed by our hospital's PTC. The follow-up period for each request processed was established according to the expected outcome of the treatments.

In order to comply with the requirements of the RD¹⁻⁵, we designed Standard Operating Procedures (SOP), which were submitted to and approved by the PTC. According to the SOP, the PTC assumes responsibility for assessing the internal use of off-label, compassionate use, and non-HPG medications. The SOP consists of the following stages:

1. Creation of the request: the responsible physician makes an electronic request for the patient's new medical treatment. The report includes the following information: medication requested, dosage, indication, treatment outcome expected by the physician, bibliographic references justifying its use, the patient's clinical report, and informed consent.

Conclusiones: Más de la mitad de los tratamientos considerados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital alcanzan la finalidad terapéutica deseada, si bien el impacto económico de su empleo es elevado.

2. Assessment of the request: the Pharmacy Service (PS) receives the physician's electronic request for the MSS and prepares a technical report that includes the following: an analysis of the available evidence on indications for the drug requested; alternatives with an approved indication; alternatives with a nonapproved indication, but with greater scientific evidence; analysis of the economic impact; and proposal for authorization/rejection. The report is then submitted for review and assessment by the members of the PTC.

3. Resolution of requests: each request is assessed during the monthly PTC meeting. Each request includes the pharmacist's technical report and the requesting physician's clinical report. The PTC issues a final decision which, in the event of approval, must be validated by the hospital's Medical Director.

To investigate the clinical response to each treatment, the PS used Microsoft Access 2007 to design a database in which each drug request was recorded. The variables collected were as follows: medical service, drug, indication, type of request, treatment objective, response to treatment based on whether the objective proposed by the physician was achieved or not, and cost. All data were obtained from the electronic medical record and the integrated drug management system of the PS.

Therapeutic success was defined as the response to treatment matching the objective proposed by the physician in their request form. Therapeutic failure was defined as failure to achieve the clinical objective by the date agreed at the PTC meeting.

All data analyses were conducted using SPSS v.23 software. Study variables were described as tabulated data. Continuous variables are expressed as a means and categorical variables are expressed as estimated total percentages and frequencies. The cost analysis was based on the duration of treatment until therapeutic success was achieved or, failing this, on the number of doses administered until treatment was discontinued. The amount entered in the cost analysis was the price paid by the hospital (company selling price - discounts + VAT).

All the data were collected by a researcher. The request underwent external review by the PTC as well as by the pharmacist responsible for the medical service making the request.

Results

We analysed 70 requests accepted by the PTC during the study period. Table 1 shows the requests classified by medical service requesting the MSS. The most requests were made by medical oncology (26 requests), haematology (11), and dermatology (10), which together comprised 67% of all requests. Regarding the type of request, 69% were for off-label drugs, 20% were non-HPG medications, and 11% were requests for compassionate use.

Therapeutic success was achieved in 59% (41 requests) of cases. Therapeutic failure occurred in 34% (24 requests) of cases: that is, the clinical outcome expected by the physicians were not achieved. In total, 7% of the requests could not be analysed due to loss to follow-up: there were 3 deaths due to causes unrelated to the disease or the treatment received, 1 case in which the patient moved to another autonomous community, making follow-up impossible, and 1 case in which the patient refused to initiate treatment after it had been approved by the PTC. Figure 1 shows the clinical outcomes by medical service requesting the MSS.

The total cost of the treatments for the 70 requests for special medications and medications not included in HPG was €1,140,240. The cost of the treatments analysed was €821,631, of which €521,250 (63%) corresponded to therapeutic success and €300,381 corresponded to therapeutic failure (37%). The average cost per treatment request was €16,288. One of the treatments requested by the haematology service, inotuzumab + rituximab (cost = €259,764), was excluded from this calculation in order to

Table 1. Requests classified by medical service

Medical service	Active ingredient	Indication	Type of request	Objective of the treatment
Dermatology	Apremilast	Severe atopic dermatitis	Off-label	To manage symptoms To reduce steroid use
	Dapsone	Mild/moderate hidradenitis suppurativa	Off-label	Significant clinical improvement (Hurley's severity scale)
	Dupilumab	Severe atopic dermatitis	Compassionate use	To manage symptoms To reduce steroid use
	Dupilumab	Severe atopic dermatitis	Compassionate use	To manage symptoms To reduce steroid use
	Etanercept	Pityriasis rubra pilaris	Off-label	To eliminate skin lesions
	Rituximab	Refractory pemphigus vulgaris	Off-label	To eliminate skin lesions in 6 mo
	Rituximab	Refractory pemphigus vulgaris	Off-label	To eliminate skin lesions in 6 mo
	Intralesional rituximab	Marginal zone lymphoma	Off-label	To eliminate skin lesions To avoid recurrence at 14 mo
	Ustekinumab	Resistant hidradenitis suppurativa	Off-label	To reduce symptoms according to the Sartorius staging system
Ustekinumab	Acrodermatitis continua of Hallopeau	Off-label	To eliminate skin lesions in 6 mo	
Gastrointestinal	Nitazoxanide	Norovirus infection in primary immunodeficiency	Off-label	Obtain negative norovirus levels
Haematology	Bevacizumab	Rendu-Osler syndrome	Off-label	To decrease bleeding and administration of intravenous iron
	Carfilzomib + daratumumab + dexamethasone	Multiple myeloma relapsing after multiple lines of chemotherapy	Off-label	To achieve PFS at 14 mo
	Daratumumab + cyborD	Multiple myeloma and amyloidosis	Off-label	To obtain complete haematological response according to criteria in study NCT03201965
	Daratumumab + pomalidomide + dexamethasone	Multiple myeloma with poor cytogenetic prognosis	Off-label	To achieve PFS at 8 mo
	Ibrutinib + rituximab + bendamustina	Refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Off-label	To achieve PFS at 8 mo
	Ibrutinib + obinutuzumab	Refractory DLBCL	Off-label	To achieve tumour response as defined in clinical study NCT00849654
	Inotuzumab + rituximab	DLBCL (c-myc) 2nd relapse after APBSCT	Off-label	To achieve PFS at 18 mo
	Nivolumab	Refractory Hodgkin's lymphoma	Compassionate use	To achieve PFS at 12 mo
	Ponatinib	Blast crisis in chronic myeloid leukaemia	Off-label	To achieve DFS at 1 y
	Rituximab + lenalidomide	Progressing DLBCL after 3 treatment lines	Off-label	To achieve OS at 10 mo
Venetoclax	Refractory mantle cell lymphoma	Off-label	To achieve PFS at 12 mo	
Internal Medicine	Rituximab	Anti-MDA5+ amyopathic dermatomyositis	Off-label	To manage symptoms
	Tocilizumab	Refractory Behçet's disease	Off-label	To manage symptoms To reduce steroid use
Nephrology	Rituximab	Primary membranous nephropathy	Off-label	To manage symptoms
	Tolvaptan	Autosomal dominant polycystic kidney disease	Off-label	To inhibit kidney damage
	Tolvaptan	Cardiorenal syndrome type 2 (CRS-2)	Off-label	To reduce the number of hospital admissions
	Tolvaptan	CRS-2	Off-label	To reduce the number of hospital admissions
	Tolvaptan	CRS-2	Off-label	To reduce the number of hospital admissions
Neurology	Interferon beta 1a	Balo Disease	Off-label	To prevent flares

Table 1 (cont.). Requests classified by medical service

Medical service	Active ingredient	Indication	Type of request	Objective of the treatment
Oncology	Alectinib	ALK-positive lung cancer	Not included in the HPG	To achieve PFS at 18 mo
	Atezolizumab	Urothelial carcinoma resistant to 2nd-line treatment	Not included in the HPG	To achieve PFS at 12 mo
	Atezolizumab	Urothelial carcinoma resistant to 3rd-line treatment	Not included in the HPG	To achieve PFS at 12 mo
	Atezolizumab	Metastatic urothelial carcinoma resistant to 1st-line treatment	Not included in the HPG	To achieve PFS at 3 mo To achieve OS at 12 mo
	Cabozantinib	Renal carcinoma resistant to 1st-line treatment	Not included in the HPG	To achieve PFS at 8 mo
	Capecitabine	Endocervical squamous cell carcinoma	Off-label	To achieve PFS at 4 mo
	Capecitabine	Adjuvant therapy for HER-2+ breast cancer	Off-label	To achieve PFS at 18 mo
	Capecitabine	Adjuvant therapy for HER-2+ breast cancer	Off-label	To achieve PFS at 18 mo
	Dabrafenib + trametinib + cyBord	Advanced thyroid carcinoma	Off-label	To achieve OS at 10 mo
	Durvalumab	Stage IIIA lung adenocarcinoma with partial response after ChT	Compassionate use	To achieve PFS at 16 mo
	Durvalumab	Stage IIIB lung adenocarcinoma with partial response after ChT	Compassionate use	To achieve PFS at 16 mo
	Durvalumab	Stage IIIA lung adenocarcinoma with partial response after ChT	Compassionate use	To achieve PFS at 16 mo
	Pegylated liposomal irinotecan	Metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to 2nd-line treatment	Not included in the HPG	To achieve OS at 6 mo
	Ipilimumab + Nivolumab	Locally advanced unresectable adenocarcinoma of the colon	Off-label	To achieve OS at 12 mo
	Nivolumab	Adjuvant in malignant stage IIIB melanoma	Off-label	To achieve PFS at 12 mo
	Nivolumab	Head and neck squamous cell carcinoma resistant to platinum	Not included in the HPG	To achieve OS at 7 mo
	Nivolumab	Head and neck squamous cell carcinoma resistant to platinum	Not included in the HPG	To achieve OS at 7 mo
	Osimertinib	EGFR+T790M non-small cell lung cancer	Not included in the HPG	To achieve PFS at 10 mo
	Palbociclib	Neo breast cancer ER+/HER- in progression + fulvestrant + goserelin	Not included in the HPG	To achieve PFS at 11 mo
	Palbociclib	Neoadjuvant neo breast cancer + anastrozol	Off-label	To achieve RCB 0-1 (residual cancer burden)
	Palbociclib	Neo breast cancer ER+/HER- in progression + letrozol	Not included in the HPG	To reach PFS at 11 months
	Palbociclib	Neo breast cancer ER+/HER- in progression + letrozol	Not included in the HPG	To achieve PFS at 11 mo
	Palbociclib	Neoadjuvant neo breast cancer + anastrozol	Off-label	To achieve RCB 0-1 (residual cancer burden)
Pertuzumab	Adjuvant treatment in HER2+ breast cancer with high risk of relapse	Not included in the HPG	To achieve PFS at 12 mo	
Pembrolizumab	Neoadjuvant for bladder cancer relapse	Not included in the HPG	To achieve OS at 10 mo	
Pembrolizumab	Neoadjuvant colon cancer with peritoneal carcinomatosis in progression	Off-label	To achieve OS at 6 mo	

Table 1 (cont.). Requests classified by medical service

Medical service	Active ingredient	Indication	Type of request	Objective of the treatment
Otorhinolaryngology	Cidofovir	Recurrent laryngeal papillomatosis	Off-label	Recurrence-free survival at 18 mo
	Cidofovir	Recurrent laryngeal papillomatosis	Off-label	Recurrence-free survival at 18 mo
Paediatrics	Human chorionic gonadotropin	Idiopathic short stature	Off-label	To stimulate growth To achieve adult height 146.7 ± 5 cm
	Hydroxybutyrate	Severe scoliosis due to metabolic myopathy with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Off-label	No alternative
	Miglustat	Sandohff disease	Off-label	Inhibit the progression of neurodegenerative processes
	Romiplostin	Chronic primary immune thrombocytopenic purpura	Off-label	To normalise platelet count
Rheumatology	Apremilast	Refractory Behçet disease	Off-label	To manage symptoms To reduce steroid use
	Rituximab	Dermatomyositis	Off-label	To manage symptoms
	Tocilizumab	Refractory Behçet disease	Off-label	To manage symptoms To reduce steroid use
Traumatology	Tedizolid	Chronic osteomyelitis	Off-label	To resolve infection
Pain Unit	Capsaicin 8% patches	Chronic neuropathic pain	Off-label	To provide improved pain control
Urology	Abiraterone	Metastatic hormone-sensitive prostate cancer	Compassionate use	To achieve OS at 3 y
	Abiraterone	Metastatic hormone-sensitive prostate cancer	Compassionate use	To achieve OS at 3 y

APBSCT: autologous peripheral blood stem cell transplantation; ChT: chemotherapy; DFS: disease free survival; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; HPG: hospital Pharmacotherapy Guidelines; OS: overall survival; PFS: progression free survival.

avoid distorting the results. Figure 2 shows the cost per request by medical service.

Of the 41 requests in which therapeutic success was achieved, 30 were off-label requests, 4 were non-HPG medications, and 7 were drugs for compassionate use. Of note, 75% of the medications were cytostatic and biologic drugs.

Discussion

The assessment of MSSs or non-HPG drugs is a relevant activity, which is currently conducted by hospital PTCs. This study analysed a total of 70 requests approved by our PTC over one year, which is equivalent to almost 6 requests per month.

Off-label prescriptions, the compassionate use of drugs, and the use of non-HPG drugs make it possible for patients to gain benefit from potentially effective treatments. However, off-label and compassionate use also entails a certain level of risk due to the fact that no safety guarantees have been issued by regulatory agencies because the risk-benefit ratios of these therapies have not been analysed for some diseases. The health care system has to invest in treatments for which there is limited evidence concerning their clinical benefits¹⁴⁻¹⁶. RD 1015/2009 addressed these aspects and regulated the procedure¹ such that it is used under exceptional circumstances and is restricted to situations in which there are no therapeutic alternatives.

Despite these aspects, previous authors have stated that this type of prescribing is a common practice^{17,18}, and is particularly frequent, although for different reasons, in the fields of oncology and paediatrics^{15,16,19}.

Figure 1. Clinical results of treatment by medical service.

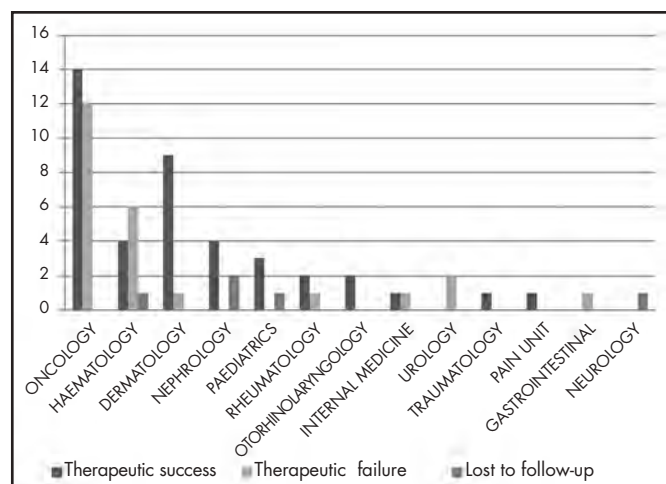
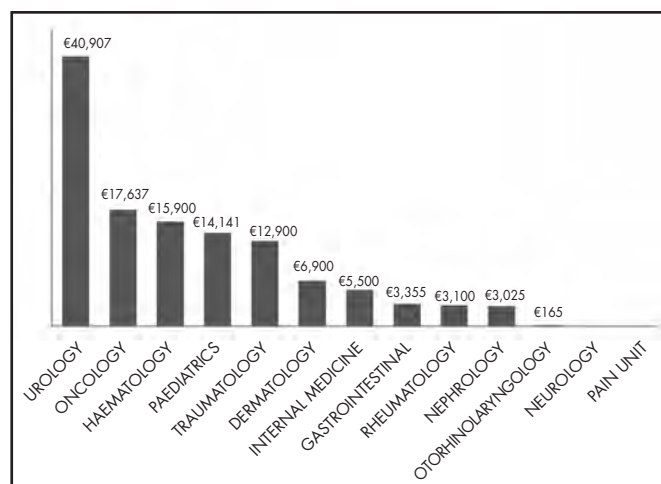


Figure 2. Average cost of requests by medical service.



There are several situations that may explain the prescription of off-label and non-HPG medications: delays in publishing the results of clinical research and the subsequent authorisation of a new indication by the regulatory agencies; the exclusion from clinical trials of certain groups of patients due to ethical limitations; the lack of interest among manufacturers in registering a new indication; and delays between the time of approval by the AEMPS and the time of approval by the PTCs such that the drugs can be made available in hospitals^{19,21}.

On the other hand, before new and effective but very expensive drugs can be released, the available data needs to be collected and analysed in order to decide as quickly as possible whether these drugs have therapeutic value. The use of MSSs can be improved by monitoring and the creation of records of real-world results. Out of the total number of requests, 59% of the treatments led to therapeutic successes and 7% were lost to follow-up.

It is difficult to compare the results of our study with those of others because of the low number of studies that have assessed the health outcomes of using MSSs and non-HPG drugs.

The multicentre study by Danés *et al.*⁹ included the assessment of 232 MSSs for 102 different indications. In relation to therapeutic success, their results were similar to ours: complete response to treatment (31.4%), partial response to treatment (36.3%), and stabilization (4.9%). However, their study addressed different diseases and used different drugs, thus making it impossible to compare the results.

The present study shows that most requests were emitted by the departments of oncology and haematology, which obtained therapeutic success in 49% of cases (18 out of 37 requests). We compared our results to those of a descriptive observational retrospective study conducted by Arroyo Álvarez *et al.*¹³, who analysed 154 antineoplastic drugs that had been used in special situations between 2005 and 2015. Regarding treatment, they found a subjective response of 32.5% and an objective response of 10.7%. These authors noted that most of the drugs were used for the treatment of metastatic tumours. Differences in response rates between our study and theirs may be because our study did not include many patients with metastatic tumours.

Our study also shows that the dermatology service emitted the third highest number of requests (10), of which 9 led to therapeutic success. This result is much higher than that obtained by Ong *et al.*¹², who obtained therapeutic success in 70% of the 25 off-label requests from the dermatology service. This difference could be explained by the fact that in the study by Ong *et al.* 20% of patients had to discontinue treatment due to adverse events.

Another relevant aspect of the use of MSSs is their economic impact on the health care budget and its sustainability. Our analysis shows that, over the study period, the actual cost of the treatments was more than €1 million. We compared the average cost per request in our study with that of the study conducted by Arocas Casañ *et al.*²². Their study assessed the economic impact of 834 requests for MSSs and obtained a cost per request/y of €8,554. In our study, the average cost per request/y was €16,288, which is almost double the figure reported by these authors. This result may be because many of our treatments were administered for more than one year, whereas Arocas Casañ *et al.* calculated the average annual cost.

In the setting of dermatology, a comparison of our cost per request and that of Ong *et al.*¹² shows that the costs per request/y were €4,348 and €2,755, respectively. There are two reasons for this difference. Firstly, we estimated the cost of the full treatment rather than the yearly cost of the treatment. Secondly, in the study by Ong *et al.*, 20 of the 25 requests were for thalidomide, mycophenolate mofetil, and cyclosporine, which have lower costs than those requested in our study.

When assessing the cost-benefits of the all the treatments assessed, excluding the 7% lost to follow-up, we found that 63% of the budget was spent on treatments that achieved therapeutic success. As Ong *et al.*¹² suggested, the costs of these drugs may be offset by a decrease in the number of times patients are admitted to hospital (i.e. lower morbidity with improved quality of life) and by the use of alternative treatments.

In our hospital, half of the requests were made by the haematology and oncology services and accounted for more than 75% of the budget for MSSs and non-HPG drugs. This result could be due to the upsurge in these

areas of research and the rapid dissemination of results from clinical trials before these drugs are approved by the regulatory agencies¹⁹.

Of note, there were few requests from the paediatric medical services in our study. The literature suggests that the prescription rate for off-label drugs is more than 50%^{23,24}. However, only 4 out of the 70 requests assessed by our PTC were destined for paediatric use. This disparity is probably due to our hospital not being a Maternity and Children's hospital. Nevertheless, it could also be due to possible under-reporting to the hospital's PTC.

This study has some limitations. Firstly, the results cannot be generalized. Secondly, extrapolation would be complex because of the heterogeneous diseases and drugs included in the study and the low number of cases in each disease or drug group. Nevertheless, it presents a reliable picture of the situation in our hospital, while increasing our knowledge of the real-world results of the use of these drugs, thus providing the scientific community with evidence on this topic.

The aim of this study was to design a model for managing MSSs and non-HPG medications, while complying with the regulations described in RD 1015/2009 and RD 86/2015. The assessment and monitoring procedure proposed by the multidisciplinary PTC ensures that ethical factors are taken into account during decision-making and that access to treatment is based on best evidence for the patient and cost-effectiveness. Prospective monitoring of the patient during treatment makes it possible to re-evaluate the patient if the objective of the physician is not being achieved. It also makes it possible to measure whether care is providing value, where value is understood as clinical benefit.

In conclusion, in our hospital, more than half of the MSSs and non-HPG medications met their therapeutic objectives, although the economic impact of their use was high.

Funding

No funding.

Conflicts of interest

No conflicts of interests.

Presentation at Congresses

Presentation as operational communication (poster format) of the results obtained as of December 31, 2018, under the title "Implementation of an evaluation and monitoring circuit in special situations" at the 64th National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) in Seville (Spain), October 17-19, 2019.

Contribution to the scientific literature

The prescription of medications for special situations, off-label drugs, or drugs for compassionate use, is a common and widespread practice that allows patients to benefit from a potentially effective treatment. However, this practice entails certain risks, because these drugs are used in conditions in which there is insufficient evidence to guarantee a positive risk-benefit ratio. Thus, their use must be properly explained to patients, who are required to give their informed consent. Experts in medication surveillance strongly recommend strict follow-up and monitoring during these treatments. Despite this, few studies have assessed the health outcomes obtained from the use of these drugs.

The present study analysed a model for managing medications for special situations, such as off-label drugs and drugs not included in our hospital's Pharmacotherapy Guidelines. Requests for the use of these drugs were sent to the hospital's Pharmacy and Therapeutics Committee. The Pharmacy and Therapeutics Committee assessed and monitored the requests to ensure that each treatment was based on best evidence and cost-effectiveness to guarantee that both patients and the health care system obtained benefits. The monitoring and creation of records of real-world results and the appropriate analysis of outcomes can contribute to the development of strategies to improve the rational and reasonable use of these drugs.

Bibliography

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de julio de 2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, n.º 174 [20 de julio de 2009].
2. Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:425-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.07.003
3. Delgado O, Puigventos F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp*. 2009;33:237-9.
4. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, n.º 274 [15 de noviembre de 2002].
5. Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torello-Iserte J, *et al.* Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. *Rev Calid Asist*. 2013;28(1):12-8. DOI: 10.1016/j.cali.2012.05.005
6. Real Decreto 86/2015, de 23 de octubre, por el que se crea la Comisión Farmacoterapéutica del Servicio de Salud de las Illes Balears y se regula su composición, organización y funcionamiento. Boletín Oficial de las Islas Baleares, n.º 155 [25 de octubre de 2015].
7. Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Pradolongo JR. Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution. *Farm Hosp*. 2017;41(4):458-69. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10562
8. Benoît Mourlat B. Les assises du médicament. Rapport de synthèse des Assises du médicament. Groupe 3. France : Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]; 2011 [accessed 08/12/2019]. Available at: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/VOLUME_V_groupe_3-1.pdf
9. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, *et al.* Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(11):1385-93. DOI: 10.1007/s00228-014-1746-2
10. Chay J, Donovan P, Cummins S, Kubler P, Pillans P. Experience with low dose rituximab in off-label indications at two tertiary hospitals. *Int Med J*. 2013;43:871-82. DOI: 10.1111/imj.12207
11. Kesselheim A, Myers J, Solomon D, Winkelmayer W, Levin R, Avorn J. The Prevalence and Cost of Unapproved Uses of Top-Selling Orphan Drugs. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31894. DOI: 10.1371/journal.pone.0031894
12. Ong N, McMeniman E, Pillans P, Soyer H. A clinical audit of high-cost and off-label drug use in dermatology. *Australas J Dermatol*. 2015;58(1):30-4. DOI: 10.1111/ajd.12392
13. Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez L, Rodríguez Mateos ME, Martínez Bautista MJ, Benítez Rodríguez E, Boena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp*. 2017;41(3):382-90. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10745
14. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, *et al.* Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med*. 2013;11:238. DOI: 10.1186/1741-7015-11-238
15. Falabregues A, Daul M, Pourroy B, Gauthier-Villano L, Pisano P, Rathelot P, *et al.* Pertinence des prescriptions «hors AMM/RTU» des molécules onéreuses dans un hôpital universitaire. *Therapies*. 2015;70(5):385-402.
16. Smieliauskas F, Sharma H, Hurley C, de Souza J, Shih Y. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Economics*. 2017;27(1):e55-70. DOI: 10.1002/hec.3537
17. Largent EA, Miller FG, Pearson SD. Going off-label without venturing off-course. Evidence and ethical off-label prescribing. *Arch Intern Med*. 2009;169:1745-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.314
18. Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy*. 2008;28:1443-52. DOI: 10.1592/phco.28.12.1443
19. Saiyed M, Ong P, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251-8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
20. Orloff JJ, Stanski D. Innovative approaches to clinical development and trial design. *Ann Ist Super Sanità*. 2011;47:8-13. DOI: 10.4415/ANN_11_01_03
21. Kwintá P. Off-label drugs use in children-clinical perspective. *Przegl Lek*. 2011;68:1-3.
22. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, *et al.* Off-label prescription of drugs at hospital. *Farm Hosp*. 2016;40(2):63-78. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9268
23. García-López I, Fuentes-Ríos J, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(1):28-36. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.01.026
24. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, *et al.* Off-label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc*. 2018;111(8):776-83.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España

Cost-per-responder analysis for eltrombopag and rituximab in the treatment of primary immune thrombocytopenia in Spain

José Ramón González-Porras¹, Francisco Javier Parrondo García²,
Eduardo Anguita³

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España. ²ParrondoHEALTH, Coslada, Madrid, España. ³Servicio de Hematología, IML, IdISSC; Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, Universidad Complutense (UCM), Madrid, España.

Autor para correspondencia

Eduardo Anguita Mandly
Servicio de Hematología, IML, IdISSC.
Hospital Clínico San Carlos.
Departamento de Medicina, UCM
C/ Profesor Martín Lagos s/n
28040 Madrid, España.

Correo electrónico:
eduardo.anguita@salud.madrid.org

Recibido el 6 de junio de 2020;
aceptado el 26 de agosto de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11525

Cómo citar este trabajo

González-Porras JR, Parrondo García FJ, Anguita E. Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España. Farm Hosp. 2020;44(6):279-87.

Resumen

Objetivo: La esplenectomía, los agonistas del receptor de trombopoietina y el rituximab son los tratamientos de segunda línea para la trombocitopenia inmune primaria. Los dos últimos se están convirtiendo en los más utilizados para evitar los efectos adversos de la esplenectomía. Sin embargo, la elección entre ambos no está clara. El coste puede ser de interés para priorizar el tratamiento. Nuestro objetivo es determinar el coste por paciente respondedor después de 6 meses de tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica con rituximab frente al agonista del receptor de trombopoietina eltrombopag en el Sistema Nacional de Salud español.

Método: Se desarrolló un modelo de árbol de decisión de 26 semanas para evaluar el coste de la respuesta al tratamiento con eltrombopag y rituximab en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria a esteroides. Debido al corto periodo de evaluación, no se aplicó tasa de descuento.

Resultados: El coste medio por paciente tras 6 meses de tratamiento fue ligeramente superior para eltrombopag (13.089,40 €) que para rituxi-

Abstract

Objective: Splenectomy, thrombopoietin receptor agonists and rituximab are the second-line treatments for steroid-resistant adult primary immune thrombocytopenia. The last two are becoming the most widely used treatments to avoid splenectomy adverse effects and inconveniences. However, the choice between rituximab and thrombopoietin receptor agonists is unclear. Therefore, the treatment cost may be of particular interest to prioritize the therapy option. Our aim is to determine the cost per responding-patient after 6 months of use of rituximab compared to thrombopoietin receptor agonists eltrombopag in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia in the Spanish National Health Service.

Method: A 26-week decision tree model was developed to assess the cost of treatment response of adult patients with chronic-refractory primary immune thrombocytopenia to eltrombopag and rituximab from the perspective of the Spanish National Health System. Effectiveness was obtained from the literature, and cost was obtained from the official rates. Costs were expressed in € (2018). Due to the short period of assessment, no discount rate was applied.

PALABRAS CLAVE

Farmacoeconomía; Fármacos hematológicos; Enfermedades hematológicas; Análisis de costes; Trombocitopenia inmune primaria; Agonistas del receptor de trombopoietina; Eltrombopag; Rituximab.

KEYWORDS

Pharmacoeconomics; Hematologic agents; Hematologic diseases; Cost analysis; Immune thrombocytopenia; Thrombopoietin receptor agonists; Eltrombopag; Rituximab.



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.

mab (11.852,60 €). Sin embargo, la mayor tasa de respuesta de eltrombopag disminuye los costes de hemorragia, lo que se traduce en un coste por paciente respondedor un 29% mayor con rituximab (18.964,15 €) que con eltrombopag (14.732,65 €). Este resultado concuerda con los de los 15 análisis de sensibilidad realizados, donde eltrombopag siempre representa un menor coste por paciente respondedor, excepto cuando el tratamiento con eltrombopag se realiza en su dosis máxima (75 mg). Sólo en este caso, el coste por respondedor a eltrombopag es 48 € más caro que el del rituximab. En coherencia con lo anterior, la mayor diferencia a favor de eltrombopag se da en el escenario que utiliza la dosis mínima de éste —25 mg— (eltrombopag 7.622,14 € frente a 18.964,15 € de rituximab). Así, el coste por paciente respondedor es menor en eltrombopag aunque no se realice un segundo ciclo de retratamiento con rituximab (14.732,65 € frente a 15.298,61 €).

Conclusiones: El coste del tratamiento con rituximab, incluidos los costes de monitorización y sangrado, es más alto que el de eltrombopag, lo cual favorece a este último por encima de rituximab.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida que se caracteriza por un recuento plaquetario inferior a 100×10^9 plaquetas/litro causado por la destrucción y producción inadecuada de plaquetas^{1,2}. El diagnóstico se realiza por exclusión de otras enfermedades asociadas con la trombocitopenia. La incidencia anual de PTI es de 3-4/100.000 en adultos, y superior a esa cifra en pacientes ancianos³. La enfermedad se considera de diagnóstico reciente cuando su evolución es inferior a los 3 meses a partir del diagnóstico; persistente si los síntomas se mantienen de 3 a 12 meses; y crónica cuando se prolonga más allá de los 12 meses¹. A pesar de que un tercio de los pacientes afectados son asintomáticos, y de que los casos con un recuento plaquetario superior a 50×10^9 plaquetas/litro no requieren tratamiento, es una enfermedad muy duradera que puede ser mortal debido al sangrado provocado por la trombocitopenia. Además, la PTI tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida y supone un importante lastre económico para los sistemas sanitarios^{1,2}.

Las guías clínicas clásicas recomendaban la administración de corticoides como tratamiento de primera línea para la PTI en adultos, seguida de una esplenectomía como tratamiento de segunda línea. Asimismo, aconsejaban el uso del anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 o un agonista del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) en casos de fracaso o contraindicación de los tratamientos considerados como de primera línea^{2,4}.

La esplenectomía consigue una tasa de respuesta del 60% al cabo de 5 años⁵. No obstante, este tratamiento produce importantes eventos adversos derivados principalmente del procedimiento quirúrgico, estando asimismo asociado a riesgo de infección, trombosis y cáncer⁶. En cambio, el rituximab y los AR-TPO causan escasa toxicidad y evitan la realización de una esplenectomía. La primera de estas opciones suele dar lugar a una respuesta duradera tras un breve tratamiento, con alrededor de un 60% de respuesta inicial y un tercio de los pacientes en remisión al cabo de un año⁷. La segunda requiere tratamiento a largo plazo, pero ofrece tasas de respuesta muy elevadas (75-95%) y menos efectos secundarios que el rituximab, con la posibilidad de interrumpir el tratamiento si se han alcanzado los objetivos terapéuticos^{7,12}. Estos beneficios han hecho que unos tratamientos anteriormente considerados de tercera línea gocen actualmente de un uso muy extendido¹³. De hecho, aunque los corticoides siguen constituyendo el tratamiento de primera línea para pacientes con PTI, según las últimas recomendaciones, puesto que no existen en la actualidad estudios aleatorizados que comparen directamente la esplenectomía, el rituximab y los AR-TPO, las tres opciones terapéuticas pueden utilizarse como tratamientos de segunda línea⁷.

Los AR-TPO, tanto eltrombopag como romiplostim, estimulan la producción de plaquetas, incrementando el recuento plaquetario^{9,14}. A diferencia del romiplostim, que se administra por vía subcutánea, el eltrombopag es de administración oral y no requiere la asistencia de personal de enfermería¹⁵.

El objetivo de este trabajo es ofrecer datos sobre el coste por paciente respondedor del uso del AR-TPO de administración oral eltrombopag y de

Results: The average cost per patient after 6 months of treatment was slightly higher for eltrombopag (€13,089.40) than for rituximab (€11,852.60). However, the greater response rate of eltrombopag decreases the bleeding costs, resulting in a 29% higher cost per responding-patient with rituximab (€18,964.15) than for eltrombopag (€14,732.65). This result is consistent with the results of the 15 sensitivity analyses carried out where eltrombopag always represents a lower cost per responding patient, except in the sensitivity analysis in which treatment with eltrombopag is performed at its maximum dose (75mg). Only in this case, the cost per responder of eltrombopag is €48 more expensive than that of rituximab. Likewise, the greatest difference in favor of eltrombopag occurs in the scenario that uses the minimum dose of this drug —25mg— (eltrombopag €7,622.14 compared to €18,964.15 for rituximab). Thus, the cost per responding patient is lower in eltrombopag even if a second cycle of retreatment with rituximab is not performed (€14,732.65 versus €15,298.61).

Conclusions: The treatment cost of rituximab, including monitoring and bleeding costs, is higher than eltrombopag, favoring the latter over rituximab treatment.

rituximab en el tratamiento de PTI crónica para que los profesionales del sistema público de salud español puedan tomar sus decisiones clínicas en función de las implicaciones económicas de cada uno de estos tratamientos.

Métodos

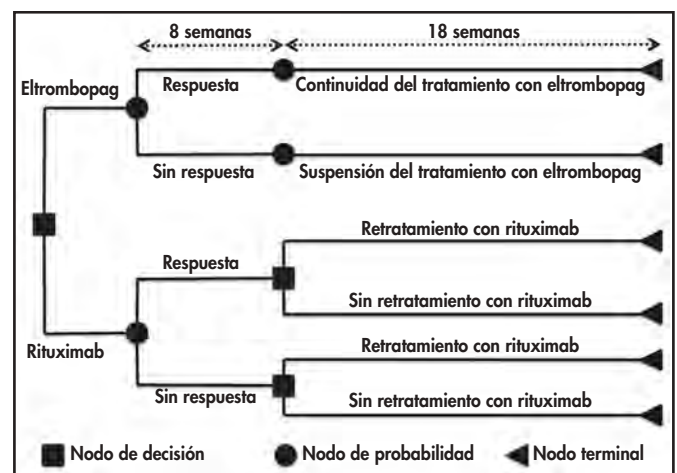
Modelo

Hemos desarrollado un modelo de coste-consecuencia para comparar el coste directo del uso de eltrombopag y rituximab para el tratamiento de la PTI en el sistema sanitario público español. Tal y como se hiciera en un estudio similar en el que se comparó romiplostim con rituximab¹⁶, sólo se consideraron los costes directos hospitalarios producidos por el tratamiento con eltrombopag y rituximab. Los sangrados de grado 1 (petequiales), habitualmente tratados por los mismos pacientes o en los centros de atención primaria, no fueron considerados en el análisis.

En línea con el estudio realizado anteriormente que había evaluado el coste por respuesta de romiplostim y rituximab, se estableció un horizonte de 26 semanas (medio año)¹⁶. Como puede observarse en la figura 1, se consideraron dos periodos. El primero comprendió 8 semanas durante las cuales se trató a todos los pacientes evaluando la respuesta de cada uno. El segundo fue un periodo de 18 semanas, durante las que: a) sólo se siguió tratando a pacientes con respuesta a eltrombopag; y b) los pacientes que recibían rituximab fueron tratados según los criterios descritos previamente¹⁷. Este protocolo se diseñó de conformidad con el estudio antes mencionado, llevado a cabo en España¹⁶, con la finalidad de facilitar la toma de decisiones.

Puesto que el horizonte temporal era inferior a un año se decidió no aplicar descuento alguno en relación con costes o efectos.

Figura 1. Estructura del modelo. Proceso de toma de decisiones.



De este modo, para calcular el coste final por paciente respondedor a ambas alternativas terapéuticas, el modelo toma en cuenta los costes a lo largo de las 26 semanas derivados del tratamiento (los fármacos en sí, más su administración), los costes de seguimiento y los costes producidos por los sangrados.

Población estudiada

Considerando que eltrombopag está indicado en pacientes de más de un año de edad con PTI crónica resistente a otros tratamientos¹⁵ y que, aunque rituximab no cuenta con indicación aprobada para esta enfermedad, se suele restringir a los adultos por las reservas que suscita el efecto de rituximab en el sistema inmune infantil^{17,18}, decidimos limitar nuestro análisis a pacientes adultos con PTI crónica resistente al tratamiento.

Para determinar la eficacia de estos tratamientos, llevamos a cabo una revisión de los artículos sobre PTI crónica publicados en inglés y español entre 2000 y 2017. Dicha revisión nos permitió identificar un artículo referido a un grupo de pacientes españoles tratados con eltrombopag¹⁹. Al no encontrar ningún artículo de características similares para rituximab (realizado en pacientes españoles con PTI resistente a tratamiento), decidimos utilizar los datos de la revisión sistemática de Arnold DM *et al.*²⁰.

Para estimar la dosis de rituximab requerida fue necesario calcular la superficie corporal de los pacientes, para lo que utilizamos la fórmula de Dubois y Dubois²¹. Altura y peso fueron determinados en base a microdatos procedentes de los resultados para España de la Encuesta Europea de Salud de 2014 (las características fundamentales de la población incluida en el análisis se muestran en la tabla suplementaria 1)²².

Estimación de la respuesta

Puesto que no fue posible encontrar ningún estudio o ensayo clínico de fase III español que investigara la respuesta a rituximab, los datos en relación con los efectos de este fármaco fueron extraídos de la revisión sistemática mencionada²⁰. Además, utilizamos un modelo retrospectivo francés para evaluar la necesidad de retratamiento y su efectividad¹⁷.

La tabla suplementaria 2 muestra las tasas de respuesta obtenidas según tratamiento, así como las fuentes de los datos y los criterios utilizados para evaluar dicha respuesta. El número de retratamientos y su tasa de respuesta se muestran en la tabla suplementaria 3.

Como se muestran en la tabla suplementaria 2, los criterios para evaluar la respuesta no fueron los mismos en todos los casos. Mientras que en el estudio de eltrombopag se utilizan dos categorías de respuesta: *respuesta completa* (definida como un recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/l$) y *alguna respuesta* (recuento plaquetario ≥ 30 y < 100), el estudio de rituximab utiliza una única categoría de respuesta según la cual se considera respondedor a todo paciente con un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$. A pesar de lo anterior, pudo determinarse que la eficacia de eltrombopag es superior a la de rituximab, puesto que su tasa de respuesta completa es del 77,3% frente a un 62,5% para rituximab.

Estimación del riesgo de sangrado

Puesto que los sangrados petequiales no requieren atención hospitalaria (se tratan en atención primaria), el modelo sólo considera sangrados de grado 2, 3 y 4 según la Escala de Sangrado de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²³ (véase la tabla suplementaria 4).

Se determinó la existencia de una relación entre un recuento plaquetario bajo y un mayor riesgo de sangrado. De esta forma, los pacientes sin respuesta al tratamiento tendrán un recuento más bajo y un mayor riesgo de sangrado que los pacientes respondedores. Para simular el riesgo de sangrado se utilizaron los datos del ensayo RAISE¹², presuponiendo que los pacientes no respondedores se comportan de la misma forma que los del brazo placebo en relación con el riesgo de sangrado, mientras que los pacientes respondedores presentan una reducción del riesgo similar a la observada en el brazo de tratamiento del ensayo.

Esta presuposición parece ser válida considerando la eficacia demostrada por eltrombopag y la duración del ensayo RAISE, que fue equivalente a la del modelo (6 meses). Las intensidades de sangrado utilizadas en el modelo vienen reflejadas en la tabla suplementaria 5. Los sangrados de grado 4 son potencialmente letales, con una tasa de mortalidad del 40%.

Un 80% de los pacientes que sobreviven a dichos sangrados requieren rehabilitación²⁴.

Recursos y costes

Para la estimación de costes, calculamos la media de los precios oficiales establecidos por las distintas comunidades autónomas españolas (tabla suplementaria 6). Los precios han sido actualizados a euros de 2018 (€2018).

Como ambas alternativas de tratamiento eran con fármacos utilizados en el entorno hospitalario, se utilizaron los precios mayoristas, excluyendo de este modo los costes adicionales relacionados con los canales de distribución y la venta en farmacia.

La tabla suplementaria 7 muestra los precios mayoristas (PM) de los distintos fármacos, tal y como aparecen en la base de datos farmacológica en línea del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (BotPlusWeb Portalfarma), consultada el 1 de junio de 2018 (<https://botplusweb.portalfarma.com>).

Para calcular el coste farmacológico, consideramos el coste por mg de cada fármaco y lo multiplicamos por las dosis descritas en los ensayos. Cada tratamiento con rituximab consta de cuatro ciclos de 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal²⁰, lo que supone una dosis diaria de 25 mg para el 17,13% de los pacientes, de 50 mg para el 40,89% y de 75 mg para el 41,98%¹². En el caso de rituximab, debe añadirse un coste extra relativo a la administración del fármaco, ya que ésta debe ser realizada en el hospital. Hemos asumido una carga económica equivalente al coste diario de estancia hospitalaria.

La tabla suplementaria 7 también incluye costes no farmacológicos. La respuesta a eltrombopag se comprueba semanalmente durante las primeras 8 semanas y una vez al mes desde entonces. Las comprobaciones de la respuesta a rituximab se realizan semanalmente durante las primeras 4 semanas y de forma mensual a partir de este momento. Según el cálculo realizado, el coste de tratar un sangrado de grado 2 equivale al 60% del coste de una consulta con un especialista, más el 30% del coste de una visita a urgencias. Para los sangrados de grado 3, planteamos un coste equivalente al del grupo relacionado por el diagnóstico (GRD) 174 de la OMS (hemorragia gastrointestinal); y para los sangrados de grado 4 un coste equivalente al 20% del coste del GRD 810 de la OMS (hemorragia intracranial susceptible de tratamiento médico), más el 80% del coste del GRD 833 (hemorragia intracranial tributaria de tratamiento quirúrgico) añadiendo, en su caso, el coste de la rehabilitación. La duración de la rehabilitación tras hemorragias de grado 4 se estimó en 6 meses, con una visita mensual al especialista en fisioterapia, cinco sesiones de fisioterapia y de logopedia por semana y tres sesiones semanales de terapia ocupacional²⁵.

Análisis de sensibilidad

Para analizar el efecto de las distintas variables sobre los resultados del modelo llevamos a cabo 15 análisis de sensibilidad, que se describen en la tabla suplementaria 8.

Resultados

El coste medio por paciente tras 6 meses de tratamiento fue de 13.089,40 € para eltrombopag y de 11.852,60 € para rituximab. El desglose de costes muestra que la mayor tasa de respuesta del primer agente dio lugar a una mayor reducción de los costes por sangrado (811,27 € para rituximab y 499,97 € para eltrombopag). Debido a la menor eficacia de rituximab, el coste medio del tratamiento por paciente fue 29% superior con el anticuerpo monoclonal (14.732,65 € frente a 18.964,15 €).

Las tablas 1, 2 y 3 muestran el escenario de referencia y los análisis de sensibilidad. Los análisis de sensibilidad muestran que el coste de eltrombopag es más bajo en todos los casos, salvo en el caso de la administración de una dosis diaria de 75 mg de eltrombopag. En este caso, el coste del tratamiento con eltrombopag fue 5.039,58 € superior al del tratamiento con rituximab. Sin embargo, si se toma en consideración la respuesta obtenida, la diferencia se reduce a sólo 48 € sobre el coste de rituximab.

Tabla 1. Escenario de referencia y análisis de sensibilidad. Coste global del tratamiento con eltrombopag y rituximab

		Coste por paciente (€)	
		Eltrombopag	Rituximab
ESCENARIO REFERENCIA		13.089,40	11.852,60
AS 1	Superficie corporal	13.089,40	11.454,77
AS 2	Eltrombopag, dosis de 25 mg/día	6.771,98	11.852,60
AS 3	Eltrombopag, dosis de 50 mg/día	11.832,08	11.852,60
AS 4	Eltrombopag, dosis de 75 mg/día	16.892,18	11.852,60
AS 5	Sin retratamiento con rituximab	13.089,40	9.561,63
AS 6	Retratamiento con rituximab sólo para pacientes respondedores	13.089,40	10.784,96
AS 7	Retratamiento con rituximab sólo para pacientes no respondedores	13.089,40	10.629,27
AS 8	Reducción en la eficacia de eltrombopag (pacientes con RC)	12.240,82	11.852,60
AS 9	Eficacia de rituximab (umbral inferior del IC)	13.089,40	12.057,65
AS 10	Eficacia de rituximab (umbral superior del IC)	13.089,40	11.645,47
AS 11	Administración de rituximab = coste consulta especialista	13.089,40	10.769,87
AS 12	Monitorización de la reducción en eficacia de rituximab	13.089,40	11.537,50
AS 13	Reducción costes sangrado (-10%)	13.039,40	11.771,47
AS 14	Aumento costes sangrado (+10%)	13.139,39	11.933,72
AS 15	Precio de Truxima® (rituximab)	13.089,40	10.572,16

AS: análisis de sensibilidad; IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa.

Tabla 2. Escenario de referencia y análisis de sensibilidad. Detalle de los costes del tratamiento con eltrombopag y rituximab

	Coste de tratamiento (€)		Coste de monitorización (€)		Coste por sangrados (€)	
	Eltrombopag	Rituximab	Eltrombopag	Rituximab	Eltrombopag	Rituximab
ESCENARIO REFERENCIA	11.377,51	10.120,27	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 1	11.377,51	9.722,45	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 2	10.120,20	10.120,27	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 3	5.060,10	10.120,27	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 4	15.180,29	10.120,27	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 5	11.377,51	7.829,31	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 6	11.377,51	9.052,64	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 7	11.377,51	8.896,94	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 8	10.392,60	10.120,27	1.211,91	921,05	636,31	811,27
AS 9	11.377,51	10.208,35	1.211,91	921,05	499,97	928,25
AS 10	11.377,51	10.031,30	1.211,91	921,05	499,97	693,11
AS 11	11.377,51	9.037,54	1.211,91	921,05	499,97	811,27
AS 12	11.377,51	10.120,27	1.211,91	605,96	499,97	811,27
AS 13	11.377,51	10.120,27	1.211,91	921,05	449,98	730,14
AS 14	11.377,51	10.120,27	1.211,91	921,05	549,97	892,40
AS 15	11.377,51	8.839,83	1.211,91	921,05	499,97	811,27

AS: análisis de sensibilidad.

Tabla 3. Escenario de referencia y análisis de sensibilidad. Coste por respuesta del tratamiento con eltrombopag y rituximab

		Coste por respuesta (€)	
		Eltrombopag	Rituximab
ESCENARIO REFERENCIA		14.732,65	18.964,15
AS 1	Superficie corporal	14.732,65	18.327,63
AS 2	Eltrombopag, dosis de 25 mg/día	7.622,14	18.964,15
AS 3	Eltrombopag, dosis de 50 mg/día	13.317,49	18.964,15
AS 4	Eltrombopag, dosis de 75 mg/día	19.012,84	18.964,15
AS 5	Sin retratamiento con rituximab	14.732,65	15.298,61
AS 6	Retratamiento con rituximab sólo en pacientes respondedores	14.732,65	17.255,94
AS 7	Retratamiento con rituximab sólo en pacientes no respondedores	14.732,65	17.006,83
AS 8	Reducción en la eficacia de eltrombopag (pacientes con RC)	13.777,55	18.964,15
AS 9	Eficacia rituximab (umbral inferior del IC)	14.732,65	19.292,24
AS 10	Eficacia rituximab (umbral superior del IC)	14.732,65	18.632,75
AS 11	Administración de rituximab = coste consulta especialista	14.732,65	17.231,79
AS 12	Monitorización de la reducción en eficacia de rituximab	14.732,65	18.460,00
AS 13	Reducción costes sangrado (-10%)	14.676,38	18.834,35
AS 14	Aumento costes sangrado (+10%)	14.788,93	19.093,96
AS 15	Precio de Truxima® (rituximab)	14.732,65	16.915,45

AS: análisis de sensibilidad; IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa.

Discusión

La negativa de los pacientes a someterse a cirugía, añadida a los riesgos asociados a cualquier procedimiento quirúrgico y al riesgo de desarrollar infecciones crónicas, eventos tromboembólicos y neoplasias malignas tras una esplenectomía, han incrementado en uso de ARTPO y rituximab^{26,27}. La última actualización de las guías de la Asociación Hematológica Americana para el tratamiento de la PTI recomienda el uso de rituximab frente a la esplenectomía y coloca a la esplenectomía y a los ARTPO al mismo nivel⁷. La decisión entre rituximab y ARTPO es motivo de debate en pacientes no respondedores a los corticoides o que padecen de PTI persistente⁷. Por ello, el coste y la efectividad de ambos tratamientos debe evaluarse cuidadosamente para garantizar la idoneidad de las decisiones médicas adoptadas. En este estudio, se seleccionó el ARTPO eltrombopag en lugar de romiplostim debido a su administración por vía oral y fuera del entorno hospitalario. A diferencia de eltrombopag, romiplostim es un fármaco de administración subcutánea que requiere la intervención de personal de enfermería.

En este estudio queda demostrado que el coste de seis meses de tratamiento con rituximab o con eltrombopag es similar: 11.852,60 € para el primero frente a 13.089,40 € para el segundo. Ambos tratamientos inducen una respuesta favorable en el paciente y se asocian con escasos efectos secundarios. Sin embargo, se ha observado que la respuesta al tratamiento con eltrombopag es mayor que la de rituximab¹³, lo que hace que el coste de eltrombopag por paciente respondedor sea menor, aunque el coste del tratamiento en sí mismo sea más elevado. El coste medio del tratamiento con eltrombopag por paciente respondedor durante el periodo considerado es de 14.732,65 €, frente a 18.964,15 € para rituximab. Estos resultados están en línea con los de otras evaluaciones económicas llevadas a cabo en España, que han demostrado la favorable relación coste-beneficio de eltrombopag frente a romiplostim, y de romiplostim frente a rituximab^{16,25}. Un reciente metaanálisis, que comparó indirectamente rituximab con los ARTPO eltrombopag y romiplostim en el tratamiento de la PTI persistente sugiere que los ARTPO son superiores al anticuerpo mono-

clonal en lo relativo a la respuesta (recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$) y a los sangrados observados que, en el caso de rituximab, fueron significativos y severos²⁸. Por otra parte, aunque el tratamiento con eltrombopag se considera crónico, se han publicado evidencias que sugieren que, en determinados casos, es posible suspender el tratamiento¹⁹.

Otra cuestión que es preciso considerar es que, a diferencia de eltrombopag que se administra en el domicilio del paciente por vía oral, la vía de administración de rituximab es intravenosa o subcutánea, siendo precisa la monitorización hospitalaria por si se producen efectos adversos. Así, el tratamiento con eltrombopag reduce la carga asistencial de los hospitales de día, permitiendo centrar los recursos en aquellos pacientes que necesitan acudir al centro para recibir tratamientos como quimioterapia.

Una limitación de este estudio es que el modelo utilizado no toma en consideración los eventos adversos causados por los tratamientos, que podrían ser más graves durante las primeras infusiones del anticuerpo monoclonal que en el caso del ARTPO.

Teniendo en cuenta que los datos disponibles para rituximab no hacen referencia a los pacientes sometidos a esplenectomía, en nuestro modelo se ha tomado la media española del 22% de pacientes sometidos a esplenectomía, pero sin realizar desglose alguno de estos pacientes. Los estudios clínicos han demostrado que eltrombopag es más efectivo en pacientes no sometidos a esplenectomía^{12,29,30}, por lo que un incremento del número de pacientes sometidos a esplenectomía podría conllevar una reducción de la tasa de respuesta.

Una última limitación tiene que ver con la posibilidad de usar rituximab en una dosis inferior (100 mg). En ausencia de datos de eficacia en relación con esta dosis más baja, esta opción se ha excluido del presente análisis (cabe destacar que el uso de datos que no resultaran suficientemente contrastados supondría en sí mismo una limitación adicional). Por otro lado, el uso de una dosis estándar de rituximab de 375 mg está en línea con lo expuesto en un artículo similar en el que se evaluó rituximab frente a romiplostim¹⁶, y que podría permitir una comparación entre ambos fármacos.

En definitiva, el coste del tratamiento con rituximab, incluidos los costes de monitorización y del tratamiento de los sangrados, es más elevado que el de eltrombopag. Esto, añadido a las prolongadas tasas de respuesta y a la baja incidencia de efectos no deseados de eltrombopag, avala la recomendación del tratamiento con este ARTPO frente a rituximab. Este tipo de análisis debería realizarse de forma habitual en virtud de su utilidad a la hora de establecer políticas sanitarias y adoptar decisiones terapéuticas.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Actividades remuneradas no relacionadas con este trabajo: José Ramón González-Porras ha recibido honorarios como consultor de Amgen, Novartis, SOBI, Grifols y CSL Behring, así como honorarios como conferenciante de Novo Nordisk, Shire, SOBI, Roche, Daiichi Sankyo, Pfizer, Rovi, Amgen,

y Novartis. Francisco Javier Parrondo-García ha recibido honorarios como consultor de Takeda Farmacéutica España, Tesaro España, Pierre Fabre España, Servier España, Bristol-Myers Squibb S.L., Lilly S.A., Biogen España S.L., ViiV Healthcare España y Pfizer SLU. Eduardo Anguita ha recibido honorarios como conferenciante, así como dietas para asistir a congresos de Amgen y Novartis.

Presentación en congresos

Este trabajo se presentó como comunicación oral en el LXI Congreso Anual de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y XXXV Congreso de la Sociedad Española de Hemostasia y Trombosis (SETH), en Valencia, celebrado del 24 al 26 de octubre de 2019.

Contribución a la literatura científica

Determinación del coste de respuesta al tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmune primaria en el sistema sanitario español.

Los datos obtenidos favorecen el uso de eltrombopag frente a rituximab en pacientes con trombocitopenia inmune primaria en España.

Tabla suplementaria 1. Características fundamentales de la población utilizada en el modelo

Variable	Valor	Referencia
Sexo (% de mujeres)	63	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Edad media (años)	60	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Peso medio mujeres (kg)	65,75	Encuesta Europea de Salud en España. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²
Peso medio hombres (kg)	79,90	Encuesta Europea de Salud en España. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²
Altura media mujeres (cm)	161	Encuesta Europea de Salud en España. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²
Altura media hombres (cm)	173	Encuesta Europea de Salud en España. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²

Tabla suplementaria 2. Tasa de respuesta obtenida según tratamiento

Tratamiento/tipo de respuesta	Tasa de respuesta	Criterio de respuesta (plaquetas x 10 ⁹ /l)	Referencia
Eltrombopag/respuesta completa	77,31%	≥ 100	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Eltrombopag/respuesta parcial	11,54%	<100 & ≥ 30	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Eltrombopag/sin respuesta	11,15%	< 30	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Rituximab/alguna respuesta	62,50%	≥ 50	Arnold DM, et al. 2007 ²⁰
Rituximab/sin respuesta	37,50%	< 50	Arnold DM, et al. 2007 ²⁰

Tabla suplementaria 3. Tasas de retratamiento

Retratamiento/ tipo de respuesta	Brah S, et al. 2012 ¹⁷
<i>Pacientes con respuesta al primer tratamiento: eltrombopag</i>	
Sin retratamiento	75%
Retratamiento/respuesta parcial	21,43%
Sin respuesta	3,57%
<i>Pacientes respondedores al primer tratamiento: rituximab</i>	
Sin retratamiento	63,64%
Alguna respuesta	27,27%
Sin respuesta	9,09%

Tabla suplementaria 4. Tipo de sangrado según la escala de la Organización Mundial de la Salud

Grado	Descripción
0	Ausencia de sangrado
1	Sangrado petequiral
2	Hemorragia moderada
3	Hemorragia grave
4	Hemorragia grave potencialmente mortal

Adaptación de Fogarty et al. 2012²³.

Tabla suplementaria 5. Tipo de sangrado según respuesta

Tipo de sangrado	Pacientes respondedores	Pacientes no respondedores
Grado 2	13,19%	22,95%
Grado 3	4,40%	14,75%
Grado 4	0,55%	3,28%

Tabla suplementaria 6. Lista de precios oficiales en las autonomías españolas

Precio/comunidad	Fuente
Andalucía	Boletín Oficial Junta Andalucía núm. 210 27/10/2005
Aragón	Boletín Oficial de Aragón núm. 156 10/08/2012
Asturias	Boletín Oficial Principado de Asturias núm. 77 04/04/2013
Baleares	Boletín Oficial Islas Baleares núm. 89 01/07/2014
Canarias	Boletín Oficial de Canarias núm. 70 14/04/2015
Cantabria	Boletín Oficial de Cantabria núm. 85 05/05/2011
Castilla-La Mancha	Diario Oficial Castilla-La Mancha núm. 226 21/11/2014
Castilla y León	Boletín Oficial de Castilla y León núm. 249 30/12/2013
Cataluña	Diario Oficial Generalidad Cataluña núm. 6387 31/05/2013
Extremadura	Boletín Oficial de Extremadura 19/02/2009
Galicia	Diario Oficial de Galicia núm. 96 21/05/2014
La Rioja	Boletín Oficial de La Rioja núm. 156 19/12/2014
Madrid	Boletín Oficial Comunidad Madrid núm. 215 10/09/2013
Murcia	Boletín Oficial Región de Murcia núm. 129 06/06/2007
Navarra	Boletín de Navarra núm. 45 14/04/2006
País Vasco	http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/libro_tarifas/es_libro/adjuntos/Libro_de_tarifas2017.pdf
Valencia	Decreto Legislativo 1/2005 25/02/2005 Con modificaciones hasta Ley de Tasas Ejercicio 2015

Núm.: número.

Tabla suplementaria 7. Costes incluidos en el modelo

Concepto	Coste (€)
Eltrombopag 25 mg x 28 comprimidos	843,62
Eltrombopag 50 mg x 28 comprimidos	1.687,24
Solución de 100 mg de MabThera® x 2 viales	495,18
Solución de 500 mg de MabThera® x 1 vial	1.234,53
Solución de 100 mg de Truxima® x 2 viales	420,90
Solución de 500 mg de Truxima® x 1 vial	1.049,35
Consulta a un especialista	96,95
Consulta en urgencias	234,80
GRD 174 (sangrado GI)	5.015,89
GRD 810 (hemorragia IC no quirúrgica)	7.305,87
GRD 833 (hemorragia IC quirúrgica)	25.515,31
Consulta de fisioterapia	21,46
Consulta de logopedia	20,65
Consulta de terapia ocupacional	19,58
Consulta en hospital de día	306,36
Rehabilitación (6 meses)	4.004,46
<i>Costes calculados por evento</i>	
Sangrado grado 2	128,61
Sangrado grado 3	5.015,89
Sangrado grado 4	23.795,57

GI: gastrointestinal; GRD: grupo relacionado por el diagnóstico; IC: intracranial.

Tabla suplementaria 8. Lista de los análisis de sensibilidad llevados a cabo

Análisis	Descripción
Escenario de referencia	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie corporal según datos de la EES • Dosis de eltrombopag según datos del ensayo RAISE (56,21 mg/día) • Retratamiento con rituximab según estudio retrospectivo • Tanto las respuestas completas, como parciales, a eltrombopag se consideran válidas • Eficacia media de rituximab • Coste de administración de rituximab (=1 consulta en hospital de día) • Monitorización mensual de rituximab tras las primeras 4 semanas de respuesta • Precio de MabThera® (rituximab)
AS 1	• Superficie corporal: 1,70 m ²
AS 2	• Eltrombopag, dosis de 50 mg/día
AS 3	• Eltrombopag, dosis de 25 mg/día
AS 4	• Eltrombopag, dosis de 75 mg/día
AS 5	• Sin retratamiento con rituximab
AS 6	• Retratamiento con rituximab sólo para el grupo de respondedores
AS 7	• Retratamiento con rituximab sólo para el grupo de no respondedores
AS 8	• Se consideraron sólo las respuestas completas a eltrombopag
AS 9	• Reducción de la eficacia de rituximab hasta el umbral inferior del intervalo de confianza
AS 10	• Aumento de la eficacia de rituximab hasta el umbral superior del intervalo de confianza
AS 11	• Coste de administración de rituximab (= consulta con un especialista)
AS 12	• Monitorización de la eficacia de rituximab 2 veces al mes, tras evaluar la respuesta después de las primeras 4 semanas de tratamiento
AS 13	• 10% de disminución en los costes de los sangrados
AS 14	• 10% de incremento en los costes de los sangrados
AS 15	• Precio de Truxima® (rituximab)

AS: análisis de sensibilidad; EES: Encuesta Europea de Salud.

Bibliografía

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
- Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(6):261.e1-17. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.11.011
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145(2):235-44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x
- Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? *Presse Med*. 2014;43 (4 Pt 2):e61-7. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.02.004
- Kahn MJ, McCrae KR. Splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: recent controversies and long-term outcomes. *Curr Hematol Rep*. 2004;3(5):317-23.
- Rubin LG, Schaffner WV. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*. 2014;371(4):349-56. DOI: 10.1056/NEJMcp1314291
- Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):568-75. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.568
- González-Porras JR, Bastida JM. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(6):263-85. DOI: 10.1177/2042098618769587
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237-47. DOI: 10.1056/NEJMoa073275
- Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10004):1649-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01107-2
- Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10039):45-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00279-8
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2
- Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol*. 2019;94(1):118-32. DOI: 10.1002/ajh.25301
- Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1672-81. DOI: 10.1056/NEJMoa054626
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Revolade (eltrombopag). [Internet]. 2017 [consultado 15/01/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_en.pdf
- López MF, Mingot ME, Valcárcel D, Vicente García V, Perrin A, Campos Tapias I. Cost-per-responder analysis comparing romiplostim to rituximab in the treatment of adult primary immune thrombocytopenia in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(9):389-96. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.035
- Brah S, Chiche I, Fanciullino R, Bornet C, Mancini J, Schleinitz N, et al. Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Ann Hematol*. 2012;91(2):279-85. DOI: 10.1007/s00277-011-1283-3
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Mabthera (rituximab) [Internet]. 2018 [consultado 15/01/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf

- ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf
19. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuentes F, Sánchez-González B, Caparrós I, *et al.* Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2015;90(3):E40-3. DOI: 10.1002/ajh.23900
 20. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, *et al.* Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33. DOI: 10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006
 21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3. PMID: 2520314.
 22. Instituto Nacional de Estadística. European Survey of Health in Spain 2014 [Internet]. 2015 [consultado: 01/04/2018]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=resultados&idp=1254735573175#i1254736194728
 23. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):79-87. DOI: 10.1185/03007995.2011.644849
 24. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1630-8. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1630
 25. Parrondo J, Grande C, Ibáñez J, Palau J, Páramo JA, Villa G. Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. *Farm Hosp.* 2013;37(3):182-91. DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.526
 26. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica.* 2014;99(2):392-8. DOI: 10.3324/haematol.2013.092460
 27. Anguita E, Candel FJ, González-Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ. Splenectomy in ITP: we keep removing a healthy functional organ. *Ann Hematol.* 2016;95(11):1911-2. DOI: 10.1007/s00277-016-2778-8
 28. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets.* 2019;30(8):946-56. DOI: 10.1080/09537104.2018.1543864
 29. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, *et al.* The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol.* 2016;95(2):239-44. DOI: 10.1007/s00277-015-2556-z
 30. González-López TJ, Álvarez-Román MT, Pascual C, Sánchez-González B, Fernández-Fuentes F, Jarque I, *et al.* Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol.* 2016;97(3):297-302. DOI: 10.1111/ejh.12725



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Cost-per-responder analysis for eltrombopag and rituximab in the treatment of primary immune thrombocytopenia in Spain

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España

José Ramón González-Porras¹, Francisco Javier Parrondo García², Eduardo Anguita³

¹Hematology Department, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, Spain. ²JParrondoHEALTH. Coslada, Madrid, Spain. ³Hematology Department, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos. Medical School, Department of Medicine, Complutense University (UCM), Madrid, Spain.

Author of correspondence

Eduardo Anguita Mandly
Servicio de Hematología, IML, IdISSC.
Hospital Clínico San Carlos.
Departamento de Medicina, UCM
C/ Profesor Martín Lagos s/n
28040 Madrid, Spain.

Email:
eduardo.anguita@salud.madrid.org

Received 6 June 2020;
Accepted 26 August 2020.
DOI: 10.7399/fh.11525

How to cite this paper

González-Porras JR, Parrondo García FJ, Anguita E. Cost-per-responder analysis for eltrombopag and rituximab in the treatment of primary immune thrombocytopenia in Spain. Farm Hosp. 2020;44(6):279-87.

Abstract

Objective: Splenectomy, thrombopoietin receptor agonists and rituximab are the second-line treatments for steroid-resistant adult primary immune thrombocytopenia. The last two are becoming the most widely used treatments to avoid splenectomy adverse effects and inconveniences. However, the choice between rituximab and thrombopoietin receptor agonists is unclear. Therefore, the treatment cost may be of particular interest to prioritize the therapy option. Our aim is to determine the cost per responding-patient after 6 months of use of rituximab compared to thrombopoietin receptor agonists eltrombopag in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia in the Spanish National Health Service.

Method: A 26-week decision tree model was developed to assess the cost of treatment response of adult patients with chronic-refractory primary immune thrombocytopenia to eltrombopag and rituximab from the perspective of the Spanish National Health System. Effectiveness was obtained from the literature, and cost was obtained from the official rates. Costs were expressed in € (2018). Due to the short period of assessment, no discount rate was applied.

Resumen

Objetivo: La esplenectomía, los agonistas del receptor de trombopoyetina y el rituximab son los tratamientos de segunda línea para la trombocitopenia inmune primaria. Los dos últimos se están convirtiendo en los más utilizados para evitar los efectos adversos de la esplenectomía. Sin embargo, la elección entre ambos no está clara. El coste puede ser de interés para priorizar el tratamiento. Nuestro objetivo es determinar el coste por paciente respondedor después de 6 meses de tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica con rituximab frente al agonista del receptor de trombopoyetina eltrombopag en el Sistema Nacional de Salud español.

Método: Se desarrolló un modelo de árbol de decisión de 26 semanas para evaluar el coste de la respuesta al tratamiento con eltrombopag y rituximab en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria a esteroides. Debido al corto periodo de evaluación, no se aplicó tasa de descuento.

Resultados: El coste medio por paciente tras 6 meses de tratamiento fue ligeramente superior para eltrombopag (13.089,40 €) que para rituxi-

KEYWORDS

Pharmacoeconomics; Hematologic agents; Hematologic diseases; Cost analysis; Immune thrombocytopenia; Thrombopoietin receptor agonists; Eltrombopag; Rituximab.

PALABRAS CLAVE

Farmacoeconomía; Fármacos hematológicos; Enfermedades hematológicas; Análisis de costes; Trombocitopenia inmune primaria; Agonistas del receptor de trombopoyetina; Eltrombopag; Rituximab.



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: The average cost per patient after 6 months of treatment was slightly higher for eltrombopag (€13,089.40) than for rituximab (€11,852.60). However, the greater response rate of eltrombopag decreases the bleeding costs, resulting in a 29% higher cost per responding-patient with rituximab (€18,964.15) than for eltrombopag (€14,732.65). This result is consistent with the results of the 15 sensitivity analyses carried out where eltrombopag always represents a lower cost per responding patient, except in the sensitivity analysis in which treatment with eltrombopag is performed at its maximum dose (75mg). Only in this case, the cost per responder of eltrombopag is €48 more expensive than that of rituximab. Likewise, the greatest difference in favor of eltrombopag occurs in the scenario that uses the minimum dose of this drug -25mg- (eltrombopag €7,622.14 compared to €18,964.15 for rituximab). Thus, the cost per responding patient is lower in eltrombopag even if a second cycle of retreatment with rituximab is not performed (€14,732.65 versus €15,298.61).

Conclusions: The treatment cost of rituximab, including monitoring and bleeding costs, is higher than eltrombopag, favoring the latter over rituximab treatment.

Introduction

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired autoimmune disease characterized by a platelet count less than 100×10^9 platelets/liter; this is due to platelet destruction and inadequate production^{1,2}. Diagnosis is reached by exclusion of other diseases associated with thrombocytopenia. The annual ITP incidence rate is 3-4/100,000 in adults, increasing in older patients³. This condition is classified as newly diagnosed ITP when the evolution is shorter than 3 months from diagnosis, persistent if the duration of disease is 3-12 months and chronic when it lasts for more than 12 months¹. Although 1/3 of affected persons are asymptomatic and patients with a platelet count over 50×10^9 platelets/liter do not require treatment, this long-lasting disease may threaten life due to bleeding caused by thrombocytopenia; it negatively impacts quality of life and imparts a high economic burden on the healthcare system^{1,2}.

Classical guidelines recommended corticosteroids as first-line treatment for adult ITP followed by splenectomy as second-line treatment and the use of the anti-CD20 chimeric monoclonal antibody rituximab or a thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) in cases of failure or contraindication^{2,4}.

Splenectomy achieves a 60% response after 5 years⁵. However, this treatment produces important adverse effects mainly derived from surgery, as well as risk of infection, thrombosis and cancer⁶. In contrast, rituximab and TPO-RAs cause few toxicities and spare a splenectomy. The first option permits lasting responses after a short treatment, with approximately 60% initial responses and a third of patients in remission after one year⁷. The second involves long-term treatments, but with high response rates (75-95%), and it has fewer side effects than rituximab and the potential of drug discontinuation^{7,12}. Hence, those formerly considered third-line treatments have become extensively used¹³. In fact, the last recommendations indicate that, even if corticoids remain at the first-line treatment, in view of the lack of randomized trials directly comparing splenectomy, rituximab and TPO-RAs, all three can be used as second-line options⁷.

TPO-RAs, including eltrombopag and romiplostim, stimulate platelet production, increasing platelet count^{9,14}. Unlike romiplostim subcutaneous administration, eltrombopag oral administration requires no sanitary assistance¹⁵.

The aim of this paper is to provide data for clinical decisions according to their economic implications through the per-head cost of responding patients to oral TPO-RA eltrombopag and rituximab for treating chronic ITP in the context of the Spanish Health Service.

Methods

Model

We have developed a cost-consequence model to compare the direct health costs of ITP treatment with eltrombopag and rituximab from the perspective of Spanish public hospitals. As in a similar study comparing romi-

mab (11.852,60 €). Sin embargo, la mayor tasa de respuesta de eltrombopag disminuye los costes de hemorragia, lo que se traduce en un coste por paciente respondedor un 29% mayor con rituximab (18.964,15 €) que con eltrombopag (14.732,65 €). Este resultado concuerda con los de los 15 análisis de sensibilidad realizados, donde eltrombopag siempre representa un menor coste por paciente respondedor, excepto cuando el tratamiento con eltrombopag se realiza en su dosis máxima (75 mg). Sólo en este caso, el coste por respondedor a eltrombopag es 48 € más caro que el del rituximab. En coherencia con lo anterior, la mayor diferencia a favor de eltrombopag se da en el escenario que utiliza la dosis mínima de éste -25 mg- (eltrombopag 7.622,14 € frente a 18.964,15 € de rituximab). Así, el coste por paciente respondedor es menor en eltrombopag aunque no se realice un segundo ciclo de retratamiento con rituximab (14.732,65 € frente a 15.298,61 €).

Conclusiones: El coste del tratamiento con rituximab, incluidos los costes de monitorización y sangrado, es más alto que el de eltrombopag, lo cual favorece a este último por encima de rituximab.

plostim and rituximab¹⁶, only direct hospital health costs of patients treated with eltrombopag and rituximab were considered. Grade 1 (petechial) bleedings, which are treated by the patients themselves or at the primary care services, were not considered.

To allow the comparison with former study that evaluated the cost per response of romiplostim and rituximab¹⁶, a time horizon of 26 weeks (half a year) was set. As shown in figure 1, it was split into two periods. The first one comprised 8 weeks during which all patients were treated, and the response was evaluated. This was followed by a period of 18 weeks in which a) only patients responding to eltrombopag continued to be treated and b) patients on rituximab were treated according to previously described bases¹⁷. This structure is coherent with the previously mentioned study carried out in Spain¹⁶, so it may support decision-making.

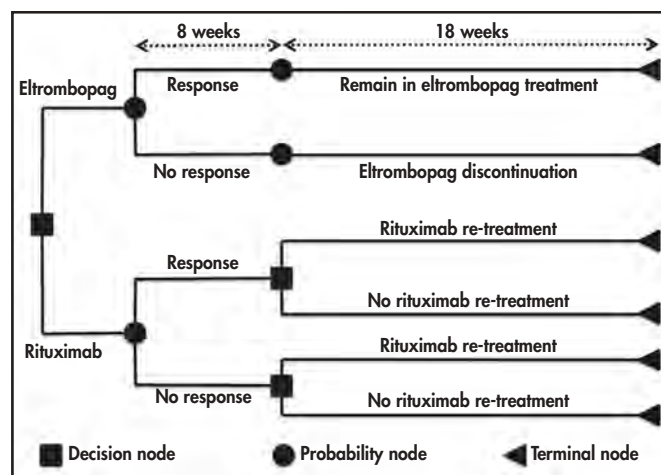
As the time horizon is less than a year, we did not consider applying discounting to costs or effects.

In this way, over the 26 weeks, the model accumulates treatment costs (drugs plus administration), follow-up costs and the costs produced by bleedings to calculate the final cost per responding patient to both treatment alternatives.

Study population

Considering that eltrombopag is indicated for patients of more than one year of age with chronic ITP who are refractory to other treatments¹⁵ and that although rituximab is not officially approved for this disease, it is usually restricted to adults with ITP because of the concerns that the effects of rituximab

Figure 1. Model structure. Decision flow.



in the childhood immune system may elicit^{17,18}, we have limited our analysis to adults with chronic-refractory ITP.

To determine the effectiveness of these treatments, we carried out a literature review of chronic ITP treatment published in English and Spanish between 2000 and 2017. As a result, we have identified a paper focused on a group of Spanish patients treated with eltrombopag¹⁹. As no similar paper has been found for rituximab (on Spanish patients with chronic-refractory ITP), we have used the data from the Arnold DM *et al.* systematic review²⁰.

To estimate rituximab dosage, we used the Dubois & Dubois formula to determine the body surface of patients²¹. Height and weight were determined according to microdata from the Spanish results of the European Health Survey 2014 (basal data shown in Supplementary Table 1)²².

Estimate of response

No study or phase III clinical trial related to rituximab response was found in Spain; therefore, the more consistent data for this treatment derive from the indicated systematic review²⁰. Additionally, we used a retrospective French model to evaluate the need for re-treatment and its effectiveness¹⁷.

Supplementary Table 2 shows the response rates used in the model, their sources and the criteria employed to evaluate the response. The re-treatment rates and their responses are shown in Supplementary Table 3.

As Supplementary Table 2 shows, there are differences in the response criteria. While the eltrombopag study used the full response rate (defined as platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$) and the response rate (platelet count ≥ 30 and < 100), the rituximab study used a different response rate (defined as platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$). Despite this, a superior efficacy of eltrombopag against rituximab can be established, since its complete response rate is 77.3%, while the rituximab response rate is 62.5%.

Bleeding estimate

As petechial bleeding does not involve hospital attention—it is cared for at primary care services—the model only considers 2-, 3- and 4-grade bleeding (WHO bleeding scale²³, Supplementary Table 4).

There is a relationship between a low platelet count and an increased risk of bleeding. In this way, patients who do not respond to treatment will have a lower count and an increased risk of bleeding than responding patients. To simulate these bleeding risks, we have used the RAISE trial data¹², assuming that non-responding patients behave in the same way as the placebo arm in relation to the risk of bleeding while responding patients present a similar risk decrease to that in the treatment arm of the trial.

This assumption seems to be valid considering the effectiveness of eltrombopag and the duration of this trial, which is equivalent to that of the model (six months). The bleeding rates used in the model are shown in Supplementary Table 5. Grade 4 bleedings are potentially life threatening, with a mortality rate of 40%; 80% of patients who survive after such bleeding need rehabilitation²⁴.

Resources and costs

To make a cost estimation, we used an average of the official lists of prices of the different Spanish regions (Supplementary Table 6). Prices are actualized to 2018 euro (€2018).

As both alternatives are hospital formulary drugs, prices to wholesalers have been used, thus avoiding the extra costs involved by distribution channels and chemist stores.

Supplementary Table 7 shows the price to wholesale (PTW) of the different drugs as they appear in BotPlusWeb PortalFarma (online drugs database of the General Council of Official Pharmaceutical Associations, <https://botplusweb.portalfarma.com>, accessed 1 June 2018).

To calculate the cost of the drugs, we considered the cost per mg and applied it to doses as described in the trials. Each rituximab treatment comprises 4 cycles of 375 mg for each square meter of body surface²⁰, implying a daily dose of 25 mg for 17.13% of the patients, a dose of 50 mg for 40.89% and a dose of 75 mg for 41.98%¹². In the case of rituximab, an extra administration cost must be added; as the drug is

administered in the hospital, we have assumed it is equivalent to day-hospital costs.

Supplementary Table 7 also indicates the costs and their use in the model. Eltrombopag response is monitored weekly during the first 8 weeks and then once a month after week 8. For rituximab, monitoring is carried out weekly for the first 4 weeks and once a month after that. We assumed that a grade 2 bleeding cost is 0.6 times the cost of a specialist consultation plus 0.3 times the cost of an urgency consultation. For grade 3 bleedings, we assumed a diagnosis-related group (DRG) 174 (gastrointestinal bleeding) cost; for grade 4 bleedings, we assumed a cost of 0.2 times DRG 810 (medical intracranial hemorrhage) plus 0.8 times the cost of DRG 833 (surgical intracranial hemorrhage) and the cost of rehabilitation when applying. This rehabilitation process after grade 4 bleeding, when needed, was assumed to last 6 months and to include a monthly visit to the physiotherapy consultant, five physiotherapy and speech therapy sessions every week and three weekly occupational therapy sessions²⁵.

Sensitivity analysis

To analyze the effect of the different variables on the model results, we carried out 15 sensitivity analyses, described in Supplementary Table 8.

Results

The average cost per patient after a 6-month treatment was €13,089.40 for eltrombopag and €11,852.60 for rituximab. Itemized costs show that the greater response rate of the first involves a decrease in bleeding costs (€811.27 with rituximab, €499.97 with eltrombopag). Due to the lower efficacy of rituximab, the average cost of response is €14,732.65 with eltrombopag and €18,964.15 with rituximab (29% higher with the latter).

Tables 1, 2 and 3 show the base case and sensitivity analysis results. The cost of eltrombopag is always lower, excluding the sensitivity analysis in which the patient received a daily dose of 75 mg of eltrombopag—a scenario where eltrombopag global cost is €5,039.58 over rituximab, but when response cost is considered, the difference is reduced to only €48 higher than that of rituximab.

Discussion

Patient refusal and hazards derived from surgery plus lifelong increased risk of infection, thromboembolic events and malignancy after splenectomy have increased the use of TPO-RAs and rituximab^{26,27}. The last American Hematology Association guideline for ITP treatment update recommends rituximab over splenectomy and places splenectomy and TPO-RAs at the same level⁷. The preference between rituximab and TPO-RAs is under discussion in patients unresponsive to steroids or suffering from persistent ITP⁷. Hence, the cost and effectiveness of both types of treatment must be carefully evaluated to make appropriate medical decisions. We selected TPO-RA eltrombopag for this study over romiplostim due to its oral, out-of-hospital administration, in contrast to the subcutaneous administration of romiplostim, which needs sanitary assistance.

Here, we show that the cost of a 6-month treatment is similar using rituximab and eltrombopag, €11,852.60 and €13,089.40, respectively. Both treatments accomplish responses and have low side effects, but lower beneficial effects have been observed with rituximab¹³. Therefore, as the response to treatment with eltrombopag is greater, the cost per-responding patient is smaller, even though the treatment cost itself is higher, turning the budget to €14,732.65 for eltrombopag and €18,964.15 for rituximab in that period of time. These results are indirectly consistent with those from other economic evaluations in Spain showing that eltrombopag was cost-effective against romiplostim and romiplostim was cost-effective against rituximab^{6,25}. Additionally, a recent meta-analysis indirectly comparing rituximab and TPO-RAs eltrombopag and romiplostim treatment for persistent or chronic ITP suggests that the second type of treatment is superior to the former when considering response (platelet $\geq 50 \times 10^9/L$), clinically significant and severe bleeding²⁸. Additionally, although treatment with eltrombopag is considered chronic, there is evidence that suggests that it is possible to discontinue the treatment⁹.

Table 1. Base case and sensitivity analysis results. Per-patient global cost of treatment with eltrombopag and rituximab

		Cost per patient (€)	
		Eltrombopag	Rituximab
BASE CASE		13,089.40	11,852.60
SA 1	Body surface	13,089.40	11,454.77
SA 2	Eltrombopag dose 25 mg/day	6,771.98	11,852.60
SA 3	Eltrombopag dose 50 mg/day	11,832.08	11,852.60
SA 4	Eltrombopag dose 75 mg/day	16,892.18	11,852.60
SA 5	No re-treatment with rituximab	13,089.40	9,561.63
SA 6	Re-treatment with rituximab only for responding patients	13,089.40	10,784.96
SA 7	Re-treatment with rituximab only for non-responding patients	13,089.40	10,629.27
SA 8	Decrease in eltrombopag efficacy (CR patients)	12,240.82	11,852.60
SA 9	Rituximab efficacy lower CI threshold	13,089.40	12,057.65
SA 10	Rituximab efficacy higher CI threshold	13,089.40	11,645.47
SA 11	Rituximab administration = specialist consultation cost	13,089.40	10,769.87
SA 12	Monitoring decrease in rituximab	13,089.40	11,537.50
SA 13	Decrease bleeding costs (-10%)	13,039.40	11,771.47
SA 14	Increase bleeding costs (+10%)	13,139.39	11,933.72
SA 15	Rituximab, Truxima® price	13,089.40	10,572.16

CI: confidence interval; CR: complete response; SA: sensitivity analysis.

Table 2. Base case and sensitivity analysis results. Itemized costs of per-patient treatment with eltrombopag and rituximab

	Treatment costs (€)		Monitoring costs (€)		Bleeding costs (€)	
	Eltrombopag	Rituximab	Eltrombopag	Rituximab	Eltrombopag	Rituximab
BASE CASE	11,377.51	10,120.27	1,211.91	921.05	499.97	811.27
SA 1	11,377.51	9,722.45	1,211.91	921.05	499.97	811.27
SA 2	10,120.20	10,120.27	1,211.91	921.05	499.97	811.27
SA 3	5,060.10	10,120.27	1,211.91	921.05	499.97	811.27
SA 4	15,180.29	10,120.27	1,211.91	921.05	499.97	811.27
SA 5	11,377.51	7,829.31	1,211.91	921.05	499.97	811.27
SA 6	11,377.51	9,052.64	1,211.91	921.05	499.97	811.27
SA 7	11,377.51	8,896.94	1,211.91	921.05	499.97	811.27
SA 8	10,392.60	10,120.27	1,211.91	921.05	636.31	811.27
SA 9	11,377.51	10,208.35	1,211.91	921.05	499.97	928.25
SA 10	11,377.51	10,031.30	1,211.91	921.05	499.97	693.11
SA 11	11,377.51	9,037.54	1,211.91	921.05	499.97	811.27
SA 12	11,377.51	10,120.27	1,211.91	605.96	499.97	811.27
SA 13	11,377.51	10,120.27	1,211.91	921.05	449.98	730.14
SA 14	11,377.51	10,120.27	1,211.91	921.05	549.97	892.40
SA 15	11,377.51	8,839.83	1,211.91	921.05	499.97	811.27

SA: sensitivity analysis.

Table 3. Base case and sensitivity analysis results. Per-response cost of treatment with eltrombopag and rituximab

		Cost per response (€)	
		Eltrombopag	Rituximab
BASE CASE		14,732.65	18,964.15
SA 1	Body surface	14,732.65	18,327.63
SA 2	Eltrombopag dose 25 mg/day	7,622.14	18,964.15
SA 3	Eltrombopag dose 50 mg/day	13,317.49	18,964.15
SA 4	Eltrombopag dose 75 mg/day	19,012.84	18,964.15
SA 5	No re-treatment with rituximab	14,732.65	15,298.61
SA 6	Re-treatment with rituximab only for responding patients	14,732.65	17,255.94
SA 7	Re-treatment with rituximab only for non-responding patients	14,732.65	17,006.83
SA 8	Decrease in eltrombopag efficacy (CR patients)	13,777.55	18,964.15
SA 9	Rituximab efficacy lower CI threshold	14,732.65	19,292.24
SA 10	Rituximab efficacy higher CI threshold	14,732.65	18,632.75
SA 11	Rituximab administration = specialist consultation cost	14,732.65	17,231.79
SA 12	Monitoring decrease in rituximab	14,732.65	18,460.00
SA 13	Decrease bleeding costs (10%)	14,676.38	18,834.35
SA 14	Increase bleeding costs (+10%)	14,788.93	19,093.96
SA 15	Rituximab, Truxima® price	14,732.65	16,915.45

CI: confidence interval; CR: complete response; SA: sensitivity analysis.

Another issue to consider is that the rituximab administration route is intravenous or subcutaneous after the first dose, and it has to be monitored at the hospital for undesired side effects versus oral administration at home in the case of eltrombopag. Therefore, treatment with eltrombopag lessens the workload at day hospitals, allowing resources to be focused on other patients who need day-hospital facilities for the administration of their treatments (such as chemotherapy). A limitation of this study is that the model does not take into account the adverse effects caused by treatments, which may potentially be more severe in the first perfusions of the monoclonal antibody than in the case of the thrombopoietin receptor agonist.

As data for rituximab do not inform of splenectomized patients, our model considers the Spanish average of 22% splenectomized patients, but it cannot itemize the splenectomized group of patients. Clinical studies have shown that eltrombopag is more effective in non-splenectomized patients^{12,29,30}, so an increase in the number of splenectomized patients could mean a decrease in the response rate.

A final limitation is related to the use of rituximab at a lower dose (100 mg). In the absence of efficacy data at this dose, this option has not been considered for the present analysis (it should be noted that the use of data that are not sufficiently comprehensible would in turn imply another limitation). Additionally, using a standard dose of rituximab of 375 mg is consistent with a similar article in which rituximab was evaluated against romiplostim¹⁶, and may allow comparison between both.

In conclusion, the treatment budget of rituximab, considering monitoring and bleeding costs, is higher than that of eltrombopag. This, together with long response rates and the reduced undesirable effects, supports the recommendation of the latter treatment over rituximab. This type of analysis should be required to guide healthcare policies and treatment decision-making.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflicts of interest.

Financial activities outside the submitted work: José Ramón González-Porras has received fees for consulting services by Amgen, Novartis, SOBI, Grifols and CSL Behring and speaking honoraria from Novonordisk, Shire, SOBI, Roche, Daiichi Sankyo, Pfizer, Rovi, Amgen, and Novartis. Francisco Javier Parrondo-García has received consultancy fees from Takeda Farmacéutica España, Tesaro España, Pierre Fabre España, Servier España, Bristol-Myers Squibb S.L., Lilly S.A., Biogen Spain S.L., ViiV Healthcare Spain and Pfizer SLU. Eduardo Anguita has received speaking honoraria and support for attending conferences from Amgen and Novartis.

Presentation at congress

This work was an oral presentation at the LXI National Conference of SEHH and XXXV Congress of SETH, Valencia, October 24-26, 2019.

Contribution to the scientific literature

The cost for responding primary immune thrombocytopenia patient in the Spanish Health Service.

Our data favor eltrombopag over rituximab for primary immune thrombocytopenia treatment in Spain.

Supplementary Table 1. Basal characteristics of the population used in the model

Variable	Value	Reference
Sex (women %)	63	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Average age (years)	60	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Average women weight (kg)	65.75	European Survey of Health in Spain. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²
Average men weight (kg)	79.90	European Survey of Health in Spain. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²
Average women height (cm)	161	European Survey of Health in Spain. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²
Average men height (cm)	173	European Survey of Health in Spain. INE 2014; 2015 Oct 21 ²²

Supplementary Table 2. Response rates according to treatment

Treatment/kind of response	Response rate	Response criteria (platelets x 10 ⁹ /l)	Reference
Eltrombopag/Full response	77.31%	≥ 100	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Eltrombopag/Partial response	11.54%	< 100 & ≥ 30	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Eltrombopag/No response	11.15%	< 30	González-López TJ, et al. 2015 ¹⁹
Rituximab/Response	62.50%	≥ 50	Arnold DM, et al. 2007 ²⁰
Rituximab/No response	37.50%	< 50	Arnold DM, et al. 2007 ²⁰

Supplementary Table 3. Re-treatment rates

Re-treatment/ kind of response	Brah S, et al. 2012 ¹⁷
<i>Patients responding to first treatment: eltrombopag</i>	
No re-treatment	75%
Re-treatment/Partial response	21.43%
No response	3.57%
<i>Patients responding to first treatment: rituximab</i>	
No re-treatment	63.64%
Response	27.27%
No response	9.09%

Supplementary Table 4. Types of bleeding after the WHO scale

Degree	Description
0	Absence of bleeding
1	Petechial bleeding
2	Moderate hemorrhage
3	Severe hemorrhage
4	Severe hemorrhage with life danger

Adapted from Fogarty et al. 2012²³.

Supplementary Table 5. Bleeding rates on the basis of response

Kind of bleeding	Responding patients	Non-responding patients
Grade 2	13.19%	22.95%
Grade 3	4.40%	14.75%
Grade 4	0.55%	3.28%

Supplementary Table 6. List of official prices in the Spanish regions

Price/region	Source
Andalusia	Boletín Oficial Junta Andalucía num. 210 27/10/2005
Aragon	Boletín Oficial de Aragón num. 156 10/08/2012
Asturias	Boletín Oficial Principado de Asturias num. 77 04/04/2013
Balearic Islands	Boletín Oficial Islas Baleares num.89 01/07/2014
Canary Islands	Boletín Oficial de Canarias num. 70 14/04/2015
Cantabria	Boletín Oficial de Cantabria num. 85 05/05/2011
Castile-La Mancha	Diario Oficial Castilla La Mancha num. 226 21/11/2014
Castile-Leon	Boletín Oficial de Castilla y León num. 249 30/12/2013
Catalonia	Diario Oficial Generalidad Cataluña num. 6387 31/05/2013
Extremadura	Boletín Oficial de Extremadura 19/02/2009
Galicia	Diario Oficial de Galicia num. 96 21/05/2014
La Rioja	Boletín Oficial de La Rioja num. 156 19/12/2014
Madrid	Boletín Oficial Comunidad Madrid num. 215 10/09/2013
Murcia	Boletín Oficial Región de Murcia num. 129 06/06/2007
Navarre	Boletín de Navarra num. 45 14/04/2006
Basque Country	http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/libro_tarifas/es_libro/adjuntos/Libro_de_tarifas2017.pdf
Valencia	Decreto Legislativo 1/2005 25/02/2005 Con modificaciones hasta Ley de Tasas Ejercicio 2015

Num: number.

Supplementary Table 7. Costs included in the model

Concept	Cost (€)
Eltrombopag 25 mg x 28 pills	843.62
Eltrombopag 50 mg x 28 pills	1,687.24
MabThera® 100 mg solution x 2 vials	495.18
MabThera® 500 mg solution x 1 vial	1,234.53
Truxima® 100 mg solution x 2 vials	420.90
Truxima® 500 mg solution x 1 vial	1,049.35
Specialist consultation	96.95
Urgency consultation	234.80
DRG 174 (GI bleeding)	5,015.89
DRG 810 (medical IC hemorrhage)	7,305.87
DRG 833 (surgical IC hemorrhage)	25,515.31
Physiotherapy consultation	21.46
Speech therapy consultation	20.65
Occupational therapy consultation	19.58
Day-hospital consultation	306.36
6-month rehabilitation	4,004.46
<i>Costs for calculated event</i>	
Bleeding grade 2	128.61
Bleeding grade 3	5,015.89
Bleeding grade 4	23,795.57

DRG: diagnosis-related group; GI: gastrointestinal; IC: intracranial.

Supplementary Table 8. List of carried out sensitivity analyses

Analysis	Description
Base case	<ul style="list-style-type: none"> • Body surface after EHIS 2014 data • Eltrombopag dose after RAISE trial (56.21 mg/day) • Re-treatment with rituximab after retrospective study. • Both full and partial responses to eltrombopag are considered as response • Average value of rituximab efficacy • Rituximab administration cost (=1 day-hospital consultation) • Monthly monitoring of rituximab after the first 4 weeks of response evaluation • Rituximab, MabThera® price
SA 1	• Body surface 1.70 m ²
SA 2	• Eltrombopag dose 50 mg/day
SA 3	• Eltrombopag dose 25 mg/day
SA 4	• Eltrombopag dose 75 mg/day
SA 5	• No re-treatment with rituximab
SA 6	• Re-treatment with rituximab only for the responding group
SA 7	• Re-treatment with rituximab only for the non-responding group
SA 8	• Only full responses to eltrombopag were considered
SA 9	• Decrease in rituximab efficacy to the lower threshold of the confidence interval
SA 10	• Increase in rituximab efficacy to the upper threshold of the confidence interval
SA 11	• Rituximab administration cost (= specialist consultation)
SA 12	• Twice-a-month rituximab monitoring after the first 4 weeks of response evaluation
SA 13	• 10% decrease in bleeding costs
SA 14	• 10% increase in bleeding costs
SA 15	• Rituximab, Truxima® price

EHIS: European Health Interview Survey; SA: sensitivity analysis.

Bibliography

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
- Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, *et al.* [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(6):261.e1-17. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.11.011
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, *et al.* Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145(2):235-44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x
- Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? *Presse Med*. 2014;43 (4 Pt 2):e61-7. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.02.004
- Kahn MJ, McCrae KR. Splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: recent controversies and long-term outcomes. *Curr Hematol Rep*. 2004;3(5):317-23.
- Rubin LG, Schaffner WV. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*. 2014;371(4):349-56. DOI: 10.1056/NEJMcp1314291
- Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):568-75. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.568
- González-Porras JR, Bastida JM. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(6):263-85. DOI: 10.1177/2042098618769587
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, *et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237-47. DOI: 10.1056/NEJMoa073275
- Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, *et al.* Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10004):1649-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01107-2
- Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, *et al.* Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10039):45-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00279-8
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, *et al.* Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2
- Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, *et al.* Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol*. 2019;94(1):118-32. DOI: 10.1002/ajh.25301
- Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, *et al.* AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1672-81. DOI: 10.1056/NEJMoa054626
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Revolade (eltrombopag). [Internet]. 2017 [accessed 01/15/2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_en.pdf
- López MF, Mingot ME, Valcárcel D, Vicente García V, Perrin A, Campos Tapias I. Cost-per-responder analysis comparing romiplostim to rituximab in the treatment of adult primary immune thrombocytopenia in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(9):389-96. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.035
- Brah S, Chiche I, Fanciullino R, Bornet C, Mancini J, Schleinitz N, *et al.* Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Ann Hematol*. 2012;91(2):279-85. DOI: 10.1007/s00277-011-1283-3
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Mabthera (rituximab) [Internet]. 2018 [accessed 01/15/2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf

- ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf
19. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuertes F, Sánchez-González B, Caparros I, *et al.* Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2015;90(3):E40-3. DOI: 10.1002/ajh.23900
 20. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, *et al.* Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33. DOI: 10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006
 21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3. PMID: 2520314.
 22. Instituto Nacional de Estadística. European Survey of Health in Spain 2014 [Internet]. 2015 [accessed: 04/01/2018]. Available at: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=resultados&idp=1254735573175#t=1254736194728
 23. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):79-87. DOI: 10.1185/03007995.2011.644849
 24. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1630-8. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1630
 25. Parrondo J, Grande C, Ibáñez J, Palau J, Páramo JA, Villa G. Economic evaluation of Thrombopoietin Receptor Agonists in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. *Farm Hosp.* 2013;37(3):182-91. DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.526
 26. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica.* 2014;99(2):392-8. DOI: 10.3324/haematol.2013.092460
 27. Anguita E, Candel FJ, González-Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ. Splenectomy in ITP: we keep removing a healthy functional organ. *Ann Hematol.* 2016;95(11):1911-2. DOI: 10.1007/s00277-016-2778-8
 28. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets.* 2019;30(8):946-56. DOI: 10.1080/09537104.2018.1543864
 29. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, *et al.* The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol.* 2016;95(2):239-44. DOI: 10.1007/s00277-015-2556-z
 30. González-López TJ, Álvarez-Román MT, Pascual C, Sánchez-González B, Fernández-Fuertes F, Jarque I, *et al.* Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol.* 2016;97(3):297-302. DOI: 10.1111/ejh.12725



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España

SEFH National Survey-2019: general characteristics,
staffing, material resources and information systems
in Spain's hospital pharmacy departments

Montserrat Pérez-Encinas¹, Ana Lozano-Blázquez², Javier García-Pellicer³,
Inmaculada Torre-Lloveras⁴, José Luis Poveda-Andrés³,
Miguel Ángel Calleja-Hernández⁵, en representación de la Junta de Gobierno
de la SEFH 2011-2019

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias). España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. ⁴Servicio de Farmacia, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet (Barcelona). España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Montserrat Pérez Encinas
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
C/ Budapest, s/n.
28922 Alcorcón (Madrid), España.
Correo electrónico:
mperez@fh.alcorcon.es

Recibido el 6 de octubre de 2020;
aceptado el 6 de octubre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11565

Cómo citar este trabajo

Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MA, en representación de la Junta de Gobierno de la SEFH 2011-2019. Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España. *Farm Hosp.* 2020;44(6):288-96.

Resumen

Objetivo: Dar a conocer los resultados referentes a características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información de la encuesta nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2019 sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles.

Método: Se envió un cuestionario *on line* a los responsables de los 368 Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles registrados en el directorio de socios de la SEFH. El cuestionario incluía 77 preguntas agrupadas en ocho dimensiones. La información se recogió entre marzo y septiembre de 2019.

Resultados: La tasa global de respuesta fue del 54,3%. El 69% de los hospitales eran de titularidad pública y el tamaño más representado de 101-250 camas. El 9% permanecía abierto durante las 24 horas y el 57,5% no disponía de ninguna modalidad de atención continuada.

PALABRAS CLAVE

Servicio de Farmacia Hospitalaria; Recursos humanos;
Sistema de dispensación automatizado; Robotización;
Pacientes externos; Prescripción electrónica; Seguridad.

KEYWORDS

Hospital Pharmacy Department; Humans resources;
Automated dispensing system; Robotic system;
Outpatients; Electronic prescription; Safety.

Abstract

Objective: To publicize the results regarding the general characteristics, human resources, materials and information systems of Spanish hospital pharmacy departments arising from SEFH's 2019 Survey on the Situation of Spanish Hospital Pharmacy Departments.

Method: An online questionnaire was sent to the heads of the 368 hospital pharmacy departments affiliated to SEFH. The questionnaire included 77 questions grouped into 8 dimensions. The information was collected between March and September 2019.

Results: The overall response rate was 54.3%. Sixty-nine percent of hospitals were public and the most commonly reported hospital size was 101-250 beds. Nine percent of responding hospitals remained open round the clock and 57.5% did not offer a continued care service. A total of 41.9% of hospitals dispensed medications to outpatients in the



La dispensación a pacientes externos durante la tarde se realizaba en el 41,9% de los centros. El 52,7% de los Servicios de Farmacia estaban acreditados por una norma de calidad. La media de farmacéuticos especialistas por Servicio de Farmacia fue 5,34 (desviación estándar [DE]: 6,22). El 47% de los farmacéuticos trabajaban al menos media jornada en las unidades clínicas. En cuanto a los sistemas automatizados rotativos de almacenamiento y dispensación, de media los Servicios de Farmacia disponían de 0,3 (DE: 0,7) y 0,9 (DE: 1,4) según fueran de tipo horizontal o vertical, respectivamente. El 16,1% de las camas hospitalarias estaban asistidas por sistemas automatizados de dispensación, llegando al 33,5% en hospitales con > 1.000 camas. El 3% de los Servicios de Farmacia Hospitalaria disponía de un sistema robotizado para la preparación de quimioterapia y el 24,8% de un sistema de trazabilidad y seguridad. Las bombas de infusión inteligentes se utilizaban en el 21,4% de los centros. La prescripción electrónica estaba implantada en el 98,8% de los hospitales para pacientes ingresados y en el 62% para pacientes ambulatorios.

Conclusiones: En los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles existe una infradotación de farmacéuticos especialistas, a pesar de haberse duplicado su incorporación a las unidades clínicas. Destaca un crecimiento en la automatización de las actividades logísticas de dispensación, pero existe un importante margen de mejora en sistemas robotizados y de trazabilidad de las preparaciones. Conocer estos resultados puede resultar de gran utilidad para establecer planes de actuación.

Introducción

A lo largo de las últimas décadas los Servicios de Farmacia de los Hospitales (SFH), así como la especialidad sanitaria de Farmacia Hospitalaria, han experimentado importantes cambios y gran crecimiento profesional. Estos avances han sido consecuencia de la necesidad de una asistencia farmacéutica especializada, en ocasiones acompañada de cambios en la legislación, e impulsados especialmente por la inquietud y el trabajo del farmacéutico de hospital. Cabe destacar algunos de estos hitos, como la creación de las Unidades de Atención al Paciente Externo^{1,2}, la labor clínica del farmacéutico en las unidades de hospitalización y en las urgencias^{3,4}, el cuarto año de la especialidad⁵, la ampliación de las actuaciones a los centros sociosanitarios⁶, así como la incorporación de la tecnología en la logística del medicamento^{7,8}, entre otros.

Durante los últimos años se han publicado los resultados de diferentes encuestas, promovidas la mayoría por los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), para conocer el estado de la situación de áreas de trabajo concretas. Así, destaca la encuesta del Grupo 2020 que periódicamente se emite desde la SEFH⁹ o cuestionarios específicos sobre determinadas áreas realizados desde los grupos de trabajo GEDEFO, REDFASTER, MAPEX, entre otros¹⁰⁻¹². También se han realizado cuestionarios de autoevaluación de seguridad del ISMP-España en colaboración con la SEFH¹³ o encuestas a nivel europeo con la European Association Hospital Pharmacy (EAHP)¹⁴.

A pesar de los datos referidos, hasta el año 2015 no se disponía de ningún documento que globalmente recogiera la situación de los SFH a nivel nacional. Por ello, en el año 2014 se llevó a cabo una encuesta, que culminó con la edición del *Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad*, conocido con el nombre de *El libro Blanco de la Farmacia hospitalaria*¹⁵. Su propósito fue dar a conocer a la administración, a la sociedad y a los propios SFH las características y dimensiones de la especialidad de Farmacia Hospitalaria desde el punto de vista asistencial, tecnológico, docente e investigador.

Cuatro años después, con una encuesta similar, se planificó la edición de un segundo informe o Libro Blanco de la Farmacia Hospitalaria, para disponer de información actualizada sobre la situación de los farmacéuticos de hospital y de los SFH, y conocer su evolución durante estos últimos cuatro años.

El objetivo de este artículo es dar a conocer los resultados referentes a: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información de la encuesta nacional de la SEFH-2019 sobre la situación de los SFH españoles.

afternoon and 52.7% of hospital pharmacy departments were accredited to some quality standard. The mean number of specialist pharmacists per pharmacy Department was 5.34 (SD: 6.22); 47% of pharmacists spent at least half their working day in a clinical unit. Hospital pharmacy departments had a mean of 0.3 (SD: 0.7) or 0.9 (SD: 1.4) automated storage and dispensing carousels, depending on whether they were horizontal or vertical, respectively. A total of 16.1% of beds were assisted by automated dispensing systems, a figure that reached 33.5% in hospitals with more than 1,000 beds. Three percent of hospital pharmacy departments had a robotized system for compounding chemotherapy medications and 24.8% had a traceability and safety system. Smart infusion pumps were used by 21.4% of hospitals. Electronic prescriptions were implemented in 98.8% of hospitals for inpatients and in 62% for outpatients.

Conclusions: Spanish hospital pharmacy departments face a shortage of specialist pharmacists, although incorporation of such professionals to clinical units has doubled in the last few years. There has been an increase in the level of automation of the logistic processes involved in medication dispensing, but there is still significant room for improvement in the area of robotized dispensing and compounding traceability systems. This data could play an invaluable role in the design of future action plans.

Métodos

En el año 2014, la Junta de Gobierno de la SEFH diseñó una encuesta con 78 preguntas agrupadas en ocho dimensiones. Se solicitaba también la actividad de los SFH durante los años 2012 y 2013, a través de siete preguntas.

En el año 2019 se planificó la realización de una segunda encuesta con un enfoque similar. La encuesta de 2014 fue actualizada por la Junta de Gobierno de la SEFH, incluyendo 77 preguntas divididas igualmente en ocho dimensiones, y con un último bloque de preguntas que solicitaban la actividad de los SFH durante los años 2017 y 2018, de acuerdo con el catálogo de productos y facturación en los SFH definidos en el seno de la SEFH¹⁶. Las ocho dimensiones del cuestionario fueron: 1) características del hospital y de los SFH, 2) cartera de servicios, 3) recursos humanos, 4) recursos materiales, 5) sistemas de información, 6) calidad y acreditación, 7) investigación, 8) docencia y formación.

El cuestionario *on line* de cumplimentación voluntaria se envió desde la SEFH a los responsables de los SFH, de acuerdo con la información recogida en el directorio de socios de la SEFH. Se contactó con los responsables de los SFH hasta un total de tres veces con una carta informando y presentando la encuesta en febrero del 2019. Asimismo, se realizó difusión y seguimiento en todas las comunidades autónomas (CCAA) a través de los delegados autonómicos de la SEFH. La recogida de la información se realizó entre los meses de marzo y septiembre de 2019.

Cada hospital fue asignado a un único número identificador. Para el análisis de los resultados se realizó la explotación ponderada de los datos obtenidos, teniendo en cuenta la definición del universo obtenida del directorio de socios de la SEFH, junto con la clasificación de los hospitales de acuerdo con el Catálogo Nacional de Hospitales-2019. Para inferir los resultados a nivel nacional, la ponderación se realizó en torno a dos variables de clasificación: la titularidad del centro hospitalario (público o privado) y el número de camas según la clasificación del Catálogo Nacional de Hospitales en cinco estratos, de tal manera que se otorga a las respuestas de aquellos hospitales que se encuentran infrarrepresentados en la muestra un peso proporcional al que tienen en el universo con un margen de error del 3%. Para la ponderación se tuvo en cuenta, adicionalmente, la tasa de respuesta obtenida por pregunta, ante la previsibilidad de no ser uniforme ni proporcional al peso muestral.

La información recogida se introdujo y se analizó con el paquete estadístico IBM Statistics SPSS, versión 22.0®. Se realizó un análisis descriptivo de las respuestas. Las variables cualitativas se expresaron como distribución de frecuencias y las variables cuantitativas como media o mediana y sus variables de dispersión.

Tabla 1. Tamaño, dependencia y localización geográfica de los hospitales participantes en la Encuesta Nacional de la SEFH-2019

Variable	Nº hospitales (%)
Distribución por camas	
< 100	33 (16,5)
101-250	65 (32,5)
251-500	51 (25,5)
501-1.000	38 (19,0)
> 1.000	13 (6,5)
Distribución por titularidad	
Público	138 (69,0)
Privado	62 (31,0)
Distribución por comunidad autónoma	
Andalucía	20 (10,0)
Aragón	14 (7,0)
Comunidad Foral de Navarra	11 (5,5)
Canarias	2 (1,0)
Cantabria	2 (1,0)
Castilla y León	8 (4,0)
Castilla-La Mancha	9 (4,5)
Cataluña	23 (11,5)
Comunidad Valenciana	21 (10,5)
Extremadura	3 (1,5)
Galicia	8 (4,0)
Islas Baleares	5 (2,5)
La Rioja	1 (0,5)
Madrid	41 (20,5)
País Vasco	22 (11,0)
Principado de Asturias	6 (3,0)
Región de Murcia	4 (2,0)

Resultados

De los 368 SFH invitados a participar, se recibieron 200 encuestas (54,3%). En la tabla 1 se recoge la distribución de los hospitales participantes según titularidad o dependencia del centro, número de camas hospitalarias y procedencia geográfica. El 69% de los hospitales participantes fueron de titularidad pública, y el tamaño más representado entre 101 y 200 camas. La encuesta fue respondida desde todas las CCAA de España, excepto las ciudades de Ceuta y Melilla. La comunidad autónoma más representada fue la de Madrid, con el 20,5% del total de los SFH, seguida por Cataluña (11,5%) y en tercer y cuarto lugar País Vasco y la Comunidad Valenciana, respectivamente.

Características del hospital y de los Servicios de Farmacia Hospitalaria

Los resultados referentes a las características generales de los SFH se recogen en la tabla 2. Respecto a la cobertura horaria, el 9% de los SFH permanecía abierto durante las 24 horas y el 39,5% presentaban un horario de mañana o hasta las 17 horas. En relación con la atención continuada en los SFH, el 57,5% de los SFH no disponían de esta atención en días laborables. El 39,2% de los SFH disponía de algún módulo de atención continuada durante un periodo inferior a 24 horas o de forma localizada.

Uno de cada tres SFH estaban acreditados para la docencia FIR (formación especializada), y entre los acreditados el modelo de atención continuada de 24 horas para los FIR estaba presente en el 17,4% y el 20,25% de los hospitales, según fuera laborable o festivo.

La dispensación a pacientes externos durante la tarde se realizaba en el 41,9% de los hospitales, siendo mayor en los de titularidad privada, en que se desempeñaba en el 56,7% de los mismos. El 61,5% de los hospitales de mayor tamaño presentaban dicha atención y dispensación durante la mañana y la tarde.

Entre los SFH con acreditación, la norma más común fue la de la serie ISO 9000, en tres de cada cuatro SFH con acreditación, seguida por la acreditación por el modelo de Gestión EFQM en el 28,15%, la Norma ISO de la serie 14000 en el 18,1% y la acreditación por el Modelo Joint Commission International en el 10,9% de los acreditados. Bajo este modelo de calidad se encontraban el 12,7% del total de los hospitales con titularidad privada.

La gestión de los productos sanitarios era competencia del SFH en el 70,5% de los hospitales con titularidad privada, y los gases medicinales y radiofármacos se gestionaban desde los SFH en el 46,2% y el 53,8% de los hospitales de mayor tamaño.

Tabla 2. Características generales de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, según criterios incluidos en la Encuesta Nacional SEFH-2019

Característica	Total	Dependencia		Tamaño de hospital (nº camas)				
		Público	Privado	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1.000
Cobertura horaria (%)								
- 24 horas x 365 días	9,0	13,4	1,9	0,0	1,8	7,1	34,9	38,5
- De 8 a 22 horas	28,1	32,0	21,8	20,4	19,0	39,2	42,0	46,2
Atención continuada (L/F) (%)								
- 24 horas x 365 días	3,2/2,3	4,3/3,7	1,5/0,0	2,8/0,0	0,0	3,6/3,6	10,7/8	7,7
- Sin atención continuada	57,5/53,1	50,4/45,7	68,9/64,9	80,6/86,1	74,2/71,9	38,9/22,4	17,5/9,5	23,1/23,1
Acreditación docente FIR								
- Docencia FIR (%)	29,7	44,6	5,9	0,0	4,5	52,2	90,5	84,6
- N° FIR, media (DE)	5,4 (2,4)	5,6	2,2	0,0	2,0	4,8	5,9	7,4
Cobertura PEX (%)								
mañana y tarde	41,9	32,5	56,7	47,2	37,6	44,4	37,0	61,5
Acreditación de calidad (%)	52,7	49,6	57,7	48,1	53,9	48,0	59,9	61,5
Gestión de (%)								
- Productos sanitarios	35,3	13,2	70,5	63,0	34,5	24,7	17,9	23,1
- Gases medicinales	41,5	38,5	46,5	43,5	31,2	44,9	60,3	46,2
- Radiofármacos	16,5	21,8	8,1	8,3	6,3	17,8	42,8	53,8

DE: desviación estándar; FIR: Farmacéutico Interno Residente; L/F: laborables/festivos; PEX: pacientes externos; SFH: Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Tabla 3. Farmacéuticos especialistas que trabajan en los Servicios de Farmacia Hospitalaria

Recursos humanos SFH	Total	Dependencia		Tamaño de hospital (n° camas)				
		Público	Privado	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1.000
Farmacéutico Especialista, media (DE)								
- Adjuntos	4,2 (5,1)	6,1	1,2	1,0	1,9	4,3	6,5	17,2
- Jefe de Sección	0,4 (0,6)	0,6	0,1	0,1	0,3	0,3	0,5	1,5
- Jefe de Servicio	0,7 (0,4)	0,6	1,0	0,6	0,7	0,8	1,0	1,0
Tipo de contrato (%)								
- Estatutario	68,7	80,3	-	35,1	52,7	65,8	82,5	84,3
- Laboral	27,6	16,5	100,0	57,8	41,9	31,5	15,0	15,7
- Contrato no fijo	34,8	39,6	9,1	19,0	33,3	39,0	36,3	35,2
Edad (n, %)								
≤ 40 años	767 (39,9)	605 (37,1)	162 (55,5)	64 (51,6)	203 (49,3)	200 (40,9)	199 (32,7)	101 (34,9)
41-60 años	1.049 (54,5)	923 (56,6)	124 (42,4)	50 (40,3)	201 (48,7)	259 (52,9)	373 (61,3)	165 (57,1)
≥ 61 años	107 (5,5)	101 (6,2)	6 (2,0)	10 (8,1)	8 (1,9)	30 (6,1)	36 (5,9)	23 (7,9)
Farmacéuticos especialistas (n) con funciones en:	82	62	20	13	12	11	40	6
- Investigación	56	52	4	2	12	5	31	6
- Informática	3	3	0	0	0	0	3	0
- Gestión	16	7	9	7	0	4	6	0

DE: desviación estándar; SFH: Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Recursos humanos

La media de farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria por SFH era de 5,34 (DE: 6,22) con variabilidad entre servicios (mediana 3, RIQ: 1-8), tanto en función de la dependencia como del tamaño del hospital. Un 20% del personal desempeñaba funciones de responsabilidad (Tabla 3). El 34,8% de los farmacéuticos no disponía de un contrato fijo, porcentaje que en el entorno público alcanzaba el 39,6%. La franja etaria más frecuente era de 41 a 60 años, con un 54,5% del total de farmacéuticos.

Respecto al personal no farmacéutico que trabajaba en los SFH, los perfiles con mayor presencia fueron el técnico en cuidados auxiliares de enfermería (TCAE), con una media por SFH de 4,06 (DE: 7,07), mediana 1 (RIQ: 0-4), y el técnico en farmacia 3,95 (DE: 6,14), mediana 2 (RIQ: 0-5). En la figura 1 se recoge el número de las distintas categorías profesionales no farmacéuticos que trabajan en los SFH, según la titularidad del centro.

Ante la pregunta sobre el número de farmacéuticos con al menos media jornada en las unidades clínicas, el resultado recogía un promedio de 2,53 (DE: 4,91) por SFH. En los hospitales de más de 250 camas, más de un

farmacéutico desarrollaba su actividad al menos media jornada en oncología, seguido por hematología y enfermedades infecciosas. La tabla 4 recoge las unidades con más presencia de farmacéuticos, y la media de farmacéuticos por SFH.

Recursos materiales

Sistemas asociados al almacenamiento, distribución y dispensación

Con relación a los sistemas automatizados rotativos para almacenamiento y dispensación de la medicación, de media los SFH disponían de 0,3 (DE: 0,7) y de 0,9 (DE: 1,4) según fueran de tipo horizontal o vertical, respectivamente. El 16,1% del total de las camas hospitalarias estaban asistidas por un Sistema Automatizado de Dispensación (SAD), alcanzando el 26% y el 33,5% en los hospitales de más de 500 y más de 1.000 camas, respectivamente. Uno de cada diez SFH disponían de sistemas automatizados para la dispensación a pacientes externos (Tabla 5).

Figura 1. Número de profesionales no farmacéuticos que trabajan en los Servicios de Farmacia Hospitalaria por dependencia o titularidad.

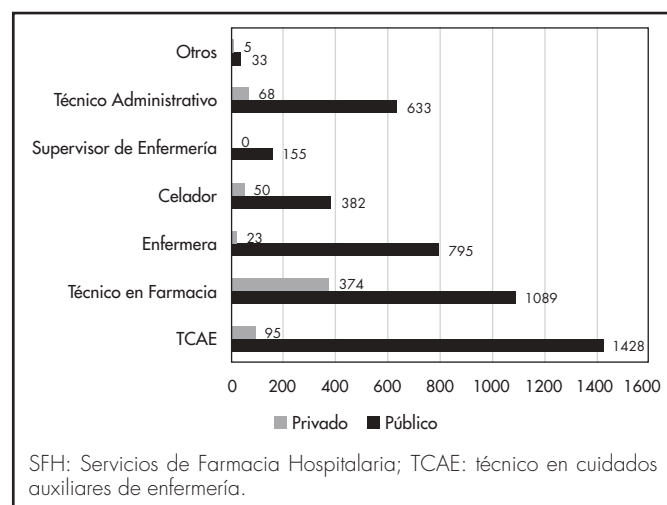


Tabla 4. Farmacéuticos especialistas que trabajan al menos media jornada en las unidades clínicas

Unidad clínica	Número de farmacéuticos	Media (DE) por SFH
Oncología	191	0,52 (0,86)
Hematología	117	0,32 (0,62)
Infecciosas	108	0,29 (0,50)
Geriatría	88	0,22 (0,50)
Pediatría	52	0,14 (0,58)
Urgencias	51	0,14 (0,36)
Cuidados intensivos	50	0,14 (0,40)
Unidad quirúrgica	41	0,11 (0,35)
Digestivo	36	0,10 (0,32)
Reumatología	33	0,09 (0,28)
Trasplantes	26	0,07 (0,32)
Neurología	23	0,06 (0,24)
Neumología	23	0,06 (0,24)
Otros	95	0,27 (1,11)

DE: desviación estándar; SFH: Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Tabla 5. Recursos materiales asociados a la logística de la distribución y a la preparación y elaboración de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria

Recursos materiales SFH	Total	Dependencia		Tamaño de hospital (n° camas)				
		Público	Privado	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1.000
Sistema de almacenamiento rotativo, media (DE)								
- Horizontal	0,3 (0,7)	0,5	0,02	0,0	0,2	0,7	1,0	1,0
- Vertical	0,9 (1,4)	1,4	0,2	0,5	1,0	1,4	3,3	3,6
Sistemas automatizados de dispensación, media (DE)								
- SAD	3,5 (8,8)	5,4	0,5	2,0	30,0	4,5	8,4	23,5
- Sistema robotizado PEX	0,10 (0,30)	0,10	0,03	0,00	0,04	0,20	0,30	0,70
Sistema de monitorización de temperatura y humedad (%)	61,7	60,9	62,9	49,1	58,4	70,3	71,4	76,9
Máquina reenvasadora, media (DE)								
- Sólidos	1,1 (0,8)	1,3	0,7	1,3	1,7	2,2	3,5	2,8
- Líquidos	0,1 (0,3)	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3
- Ampollas y viales	0,04 (0,20)	0,05	0,03	0,10	0,03	0,10	0,03	0,20
Salas y equipamiento, media (DE)								
- Salas blancas	1,3 (1,4)	1,7	0,7	1,0	1,9	2,5	3,0	3,4
- CFLH	1,0 (1,0)	1,3	0,5	1,1	1,3	1,9	2,6	3,1
- CSB	1,1 (1,2)	1,5	0,5	0,9	1,4	2,2	3,2	3,8
- Robots citotóxicos	0,03 (0,20)	0,05	0,01	0,04	0,1	0,0	0,1	0,03
- Robots MIV-NP	0,04 (0,20)	0,10	0,02	0,00	0,04	0,05	0,10	0,30

CFLH: cabina de flujo laminar horizontal; CSB: cabina de seguridad biológica; DE: desviación estándar; PEX: pacientes externos; MIV-NP: mezclas intravenosas y nutrición parenteral; SAD: sistema automatizado de dispensación en la unidad; SFH: Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Sistemas asociados al acondicionamiento, preparación y elaboración de medicamentos

La media de salas blancas en los SFH fue 1,29 (DE: 1,49, mediana: 1, RIQ: 0-2), llegando a 3 en los hospitales de mayor tamaño (Tabla 5). Los sistemas robotizados para la preparación de quimioterapia y de otras mezclas intravenosas se encontraban implantados en el 3% y el 4% de los SFH, respectivamente.

Sistemas de trazabilidad y seguridad del medicamento

La tabla 6 recoge el grado de implantación de las distintas tecnologías asociadas a la trazabilidad del medicamento.

Uno de cada tres SFH disponían de un sistema de código de barras, bien lineal o bidimensional, para la recepción y dispensación de medicamentos, alcanzando cuatro y seis de cada diez en los hospitales de mayor tamaño. En el 2,4% de los hospitales se utilizaba un sistema por radiofrecuencia.

Respecto a los sistemas de trazabilidad para preparación de quimioterapia, uno de cada cuatro SFH disponían de un tipo, aumentando al 46,2% en los hospitales de mayor tamaño. En menor medida, un 14,8% de los SFH manejaban algún sistema de trazabilidad en la preparación de la nutrición parenteral y otras mezclas intravenosas. El uso de bombas de infusión inteligentes estaba implantado en el 21,4% de los hospitales.

Sistemas de información

En el 4,9% de los hospitales no existía historia clínica electrónica (HCE), alcanzando el 10,7% y el 15,4% en los hospitales de más de 500 y de 1.000 camas. La historia clínica única compartida con Atención Primaria estaba presente en el 27,7% de los hospitales y en el 30,8% en los hospitales de mayor tamaño.

La prescripción electrónica estaba implantada en el 98,8% de los hospitales para los pacientes ingresados, y en el 49,7% y el 62% en el ámbito de pacientes externos y ambulantes, respectivamente. Este cumplimiento se

Tabla 6. Sistemas asociados a la trazabilidad y seguridad del medicamento en los Servicios de Farmacia Hospitalaria

Recursos materiales	Total	Dependencia		Tamaño de hospital (n° camas)				
		Público	Privado	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1.000
Recepción y dispensación (%)								
- Código de barras lineal	25,1	33,3	11,9	12,0	22,1	35,6	32,1	38,5
- Código de barras 2D	9,9	10,4	9,2	17,6	5,9	8,9	8,0	23,1
- Radiofrecuencia	2,4	3,9	0,0	0,0	1,4	5,3	2,7	7,7
Sistema de trazabilidad en preparación (%)								
- Citotóxicos	24,8	29,6	17,2	8,3	19,0	38,6	37,4	46,2
- Nutrición y otras mezclas	14,8	14,5	15,3	8,3	14,5	15,4	21,4	23,1
Bombas de infusión inteligentes (%)	21,4	19,8	23,8	20,4	13,1	30,1	31,7	23,1

SFH: Servicios de Farmacia Hospitalaria.

elevaba al 81,8% y al 100% en los hospitales de más de 1.000 camas. Cuando se preguntaba por el porcentaje de pacientes sobre los cuales se aplicaba dicha prescripción electrónica, en el 92,1% de los hospitales se aplicaba en más del 75% de los pacientes ingresados, en el 85,1% de los pacientes externos y en el 78,3% en pacientes ambulatorios.

El registro electrónico de la administración en pacientes ingresados y en pacientes ambulatorios se efectuaba en el 74,1% de los hospitales y el 44,4%, respectivamente. De los hospitales que disponían de esta herramienta para pacientes ingresados, se aplicaba en más del 75% en el 49,9% de los mismos, y en el 41,9% cuando se trataba de pacientes ambulatorios.

Relacionado con la atención telemática a los pacientes, y a la pregunta de si disponía de algún sistema para dicha atención sin la presencia física del paciente, el 86,4% de los hospitales refirió no tener ningún sistema. Del 13,6% que sí disponía, en el 65,4% de los hospitales, dicha atención se acompañaba de la entrega de la medicación en el centro de salud, y en el 27,9% en el domicilio del paciente.

Discusión

La SEFH llevó a cabo en el año 2014 la primera encuesta dirigida a los responsables de los SFH de los hospitales de España que permitió conocer la situación basal de los SFH a nivel nacional⁵. Los resultados de la segunda encuesta de 2019 muestran el grado de desarrollo que han experimentado desde entonces.

La encuesta SEFH-2019 fue cumplimentada por más de la mitad de los SFH, lo cual indica un alto compromiso de los SFH en nuestro país. Las encuestas anuales de la American Society of Hospital Pharmacists (Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud; ASHP, por sus siglas en inglés) muestran tasas de respuesta inferiores, del 10,8% al 29,8%^{17,20}, así como las últimas encuestas a nivel europeo^{21,22}. Los datos indican una mayor participación de los hospitales públicos respecto a los privados, si bien los hospitales privados han aumentado su participación cuando se compara con la encuesta de 2014.

Las características funcionales de los SFH hacen necesaria una dotación de personas, infraestructura, equipamiento y tecnología, para dar cobertura y desempeñar adecuadamente sus actividades. La encuesta reveló que menos del 10% de los SFH están abiertos de forma permanente y más de la mitad no disponen de ningún módulo de atención continuada o guardia, datos similares a los del año 2014.

La atención y dispensación farmacéutica a pacientes externos es una competencia desarrollada prácticamente en la totalidad de los hospitales españoles, a diferencia del sistema americano, donde en más de la mitad de los SFH no disponen de esta atención en su cartera de servicios y tan sólo el 18,0% cuentan con una acreditación específica para ello¹⁷. Respecto a la cobertura horaria de esta actividad, todos los hospitales españoles prestan este servicio cinco días a la semana, y con un horario de mañana y tarde en algo más de cuatro de cada diez SFH, con ligeros incrementos en todos los tipos de hospitales respecto al año 2014.

Se constató un interés generalizado por la mejora continua reflejado por el número de SFH acreditados por una norma de calidad. La norma más común en los SFH es la serie ISO 9000, aunque destaca que se ha duplicado respecto al año 2014 la acreditación por el Modelo de la Joint Commission International, agencia de calidad para la que la seguridad del paciente y del medicamento tiene una exigencia máxima²³.

El ámbito de la actividad del farmacéutico de hospital incluye, además de los medicamentos, otros productos, entre ellos los productos sanitarios, como se recoge en el Real Decreto Legislativo 1/2015²⁴, que atribuye al farmacéutico participar y coordinar la gestión. Sin embargo, aunque se detecta un incremento respecto al año 2014 en cuanto a la compra y almacenamiento de los productos sanitarios, la participación de los hospitales públicos sigue siendo muy limitada, a pesar de que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios incluye a los productos sanitarios dentro del canal farmacéutico, y de que en los hospitales la gestión del riesgo de estos productos en general sí es competencia de los SFH. A favor, en la mayoría de los hospitales con titularidad privada, la gestión de los productos sanitarios es realizada por el SFH. Asimismo, los gases medicinales y radiofármacos son gestionados por los SFH en menor medida, alcanzando a la mitad de los SFH en los hospitales de mayor tamaño. Si bien es cierto que en el caso de los radiofármacos esta participación no se

ha corregido por la disponibilidad o no de Servicio de Medicina Nuclear en el centro hospitalario.

Tradicionalmente el número de farmacéuticos en un SFH se relacionaba con el número de camas hospitalarias, pero en la actualidad no es el mejor indicador de actividad. Así, en la encuesta de la EAHP publicada en el año 2012²⁵ se recoge una comparativa por países utilizando la ratio de farmacéuticos por 100 camas. La media de farmacéuticos por 100 camas entre los países europeos participantes en la encuesta fue de 1,1 (mediana 0,9), con una gran diferencia entre países, ya que osciló desde 0,24 en Bosnia Herzegovina a 4,35 para el caso de Reino Unido. España se posicionó en el sexto lugar, con una ratio de 1,5 farmacéuticos por 100 camas hospitalarias. Los datos de la encuesta objeto de esta publicación revelan un ligero aumento, por debajo del 10%, en el número de farmacéuticos especialistas respecto a 2014, siendo la media actual de farmacéuticos de 5,34 (DE: 6,22) por SFH.

Cuando se analiza el número de farmacéuticos según la estratificación de camas hospitalarias, se puede deducir que los hospitales de menos de 100 camas hospitalarias presentan el ratio más alto (2,7 farmacéuticos por cada 100 camas), moviéndose el resto entre 1 y 2 por cada 100 camas hospitalarias. La comparación con Estados Unidos revela importantes diferencias, así el número promedio de farmacéuticos a tiempo completo por 100 camas ocupadas dedicados en el año 2019 al paciente ingresado fue de 19,2, con un rango entre 25,9 en los de menos de 50 camas y 14,1 en los de más de 600 camas²⁶. Esta limitación de farmacéuticos especialistas en los hospitales nacionales se confirma también con el resultado de la última encuesta a nivel europeo que evalúa los criterios 2, 5 y 6 de las Declaraciones de la EAHP²². En ella, el 76% de los hospitales tenían menos de 10 farmacéuticos, mientras en nuestro estudio un porcentaje similar de hospitales referían menos de 8 farmacéuticos, inferior al umbral que el propio artículo europeo considera como muy limitada²².

Respecto a la tasa de temporalidad en los farmacéuticos hospitalarios, uno de cada tres no tenía un contrato fijo, superior a la tasa de temporalidad en el sector público (27,8%), de la Encuesta de Población Activa 2019²⁷, confirmando la percepción de precariedad laboral que existe en el sector.

La media del resto de personal farmacéutico por SFH fue inferior a 14, siendo el colectivo más numeroso el de TCAE, aunque se observó un claro incremento del técnico en farmacia, y una disminución de las enfermeras respecto al cuestionario del año 2014. Al comparar con Estados Unidos se observa que el número de técnicos por 100 camas ocupadas es incluso superior al de España por SFH, incluyendo todas las categorías profesionales no farmacéuticas²⁶.

La integración del farmacéutico en los equipos asistenciales y su incorporación a las unidades es una de las líneas estratégicas de los SFH, y de las sociedades científicas²⁸, y se ha demostrado que contribuye significativamente a la optimización de la farmacoterapia²⁹. La encuesta pone de manifiesto que cerca de 2,5 farmacéuticos de media por SFH desarrollan su actividad en las unidades clínicas, habiéndose duplicado respecto a la situación en el año 2014. A la experiencia de la integración del farmacéutico en las áreas oncohematológicas, urgencias e infecciosas se añaden geriatría, cuidados críticos, trasplantes y áreas quirúrgicas. En menor medida, aunque en expansión respecto al cuestionario de 2014, cabe mencionar las unidades de digestivo, neurología, neumología y reumatología. En la encuesta americana, Pedersen CA *et al.* describen un porcentaje de hospitales con al menos un farmacéutico incorporado a los equipos de oncología similar a la situación en nuestro país. Sin embargo, en dicho sistema sanitario existe una amplia diferencia con respecto al mayor papel del farmacéutico en las unidades de cuidados intensivos, áreas quirúrgicas y médicas, y en menor medida pero también superior en las unidades de infecciosas, urgencias, dentro del ámbito del paciente ingresado¹⁷.

Una de las líneas desarrolladas en los SFH durante la última década ha sido la automatización del proceso de logística y dispensación, siendo los sistemas semiautomáticos rotativos una de estas innovaciones. Comparando con la encuesta llevada a cabo en el año 2014, ha habido un incremento en la dotación tecnológica de estos sistemas rotativos tanto de tipo vertical como de tipo horizontal.

Por otra parte, los SAD alcanzan sólo el 16% de las camas hospitalarias, lo que pone de manifiesto que el sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria sigue siendo el establecido en una mayoría de hospitales para pacientes ingresados. Analizando la dotación tecnológica asociada a la logística y distribución por tamaño de hospital, los resultados de la encuesta están en línea con las conclusiones del reciente Informe de evaluación de tecnologías³⁰, según el cual en términos económicos la robotización de pacientes externos no se plantearía en los hospitales de menos de 300 camas, y tanto en externos en hospitales entre 600 y 900 camas como en ingresados en 900 camas dependería de la situación de cada hospital. En los hospitales de mayor tamaño podría resultar favorable tanto la robotización en pacientes externos como la automatización en ingresados.

En la encuesta de 2019 se prestó un especial interés por conocer el equipamiento disponible para la preparación de medicamentos estériles, al estar presente en la cartera de servicios de la totalidad de los hospitales de más de 250 camas, valores similares a los de otros países^{17,22}. Los resultados mostraron que mientras que la disponibilidad de salas limpias y cabinas de flujo laminar podría estar ajustada a las necesidades de los hospitales, la implantación de robots para la preparación de medicamentos citotóxicos, nutrición y otras mezclas intravenosas era muy limitada, no superando el 3% y el 4% de los SFH, respectivamente. Asimismo, la implantación de sistemas de trazabilidad y seguridad, al margen de los robots, para la preparación de estériles, a pesar del interés de los últimos años, globalmente se mantiene en alrededor del 25% y en la mitad de los SFH de mayor tamaño, cuando se trata de quimioterapia y medicamentos peligrosos, y en menor medida para el resto de los fármacos. En los mismos niveles se encuentra la implantación de las bombas de infusión inteligentes, y en este caso cabe destacar un mayor desarrollo en los hospitales de titularidad privada. Las encuestas anuales de la ASHP revelan que en el año 2018 el 19,8% de los hospitales disponían de un *software* para la gestión de este trabajo, y que en el 35,7% de los hospitales se usaba un escáner por código de barras para verificar la medicación durante la preparación. Otros sistemas, como reconocimiento fotográfico o vigilancia por cámara, estaban implantados en el 19,5% de los hospitales y el 4,4% tenían un método gravimétrico, pero hasta el 56,4% no disponían de ninguna tecnología para las actividades de preparación de estériles²⁶. Por otra parte, de los hospitales americanos que disponen de dicha tecnología, tan sólo la cuarta parte lo utilizan para preparar más del 75% de las dosis. La encuesta SEFH no preguntaba el tipo de tecnología, pero se deduce que el 75% de los hospitales no disponían de un sistema de trazabilidad frente al 56,4% en los hospitales americanos.

La HCE es posiblemente uno de los avances tecnológicos más relevantes en la asistencia sanitaria. El acceso a la HCE por parte del farmacéutico, su liderazgo en la prescripción electrónica y la posibilidad de registro de sus actuaciones ha contribuido a aumentar el valor del farmacéutico y a la integración de éste en el equipo asistencial³¹. En el año 2019, menos del 5% de los SFH refirieron no disponer de HCE en su hospital, y la tendencia es disponer de la misma en todos los tipos de hospital, al igual que en nuestros homólogos americanos²⁶. Respecto a la HCE integrada con Atención Primaria, se observó un aumento respecto al año 2014, alcanzando a uno de cada tres hospitales. La implantación de la prescripción electrónica en pacientes ingresados aumentó considerablemente hasta llegar a prácticamente todos los hospitales y en más del 75% de los pacientes ingresados. Por contra, en el ámbito de pacientes externos y ambulantes globalmente el crecimiento ha sido más limitado, pero con avances importantes en los hospitales de mayor tamaño.

Cabe destacar en esta segunda encuesta el grado de implementación del registro electrónico de la administración de medicamentos (eMAR), pasando del 44,8% de los SFH en el año 2014 a cerca del 70% en pacientes ingresados. Igualmente, en el ámbito de ambulantes se objetivaron incrementos superiores al 25%.

Por último, en el año 2019 la asistencia farmacéutica telemática al paciente se realizaba en el 15% de los hospitales, lo que ya refleja el interés del colectivo farmacéutico por su desarrollo. No obstante, tan sólo unos meses después de finalizar esta encuesta, el incremento de la misma en nuestro país ha sido espectacular, dada la situación generada por la pandemia por el SARS-CoV-2²⁷. La ASHP publicó en el año 2017 su posicionamiento sobre la telefarmacia, en un sentido más amplio al de la encuesta SEFH-2019, pues incluye no sólo la atención al paciente, sino la ayuda

telemática para las distintas actividades de la práctica farmacéutica³². Igualmente, la SEFH, en su reciente posicionamiento, considera un alcance similar y define la telefarmacia como la práctica farmacéutica a distancia a través del uso de las tecnologías de la información y comunicación³³.

Los resultados de esta encuesta deben ser discutidos en el contexto de algunas limitaciones. Entre ellas cabe destacar el carácter voluntario de la misma y su extensión y complejidad. Algunas preguntas podían no entenderse y la posibilidad de aclararlas quedaba a criterio del encuestado. No obstante, el tamaño muestral alcanzado permite su valoración para establecer conclusiones y medidas de mejora. Por otra parte, las comparaciones respecto a la encuesta del año 2014 deben tomarse con cautela al ser el universo de los SFH diferente.

En resumen, los datos aportados por la encuesta SEFH-2019 sugieren que en los SFH de los hospitales españoles existe una infradotación en cuanto a farmacéuticos especialistas, a pesar de haber duplicado la presencia e incorporación de los farmacéuticos en las unidades clínicas. Destaca un crecimiento en la automatización de las actividades logísticas de dispensación, mientras que existe un importante margen de mejora en sistemas de trazabilidad y seguridad de las preparaciones. Conocer estos resultados puede resultar de gran utilidad para la SEFH y los SFH a la hora de establecer planes de actuación. Es importante destacar que hay un compromiso de la SEFH para la actualización periódica de esta información, con el fin de recoger los avances de la Farmacia Hospitalaria en España.

Financiación

Estudio financiado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Agradecimientos

A todos los responsables de los Servicios de Farmacia Hospitalaria que han participado cumplimentando la encuesta, a los delegados autonómicos de la SEFH por su participación en la difusión del proyecto y al *staff* de la SEFH por su apoyo y respaldo constante.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Este trabajo suministra datos acerca de la situación global de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en cuanto a su estructura, recursos humanos, así como dotación tecnológica y equipamiento. Aunque existen resultados sobre cuestionarios específicos en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria, no existe ninguno en nuestro país que permita disponer de esta vista general de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, estratificado por titularidad y tamaño de hospital. A partir de este análisis basal deberían planificarse encuestas anuales, de forma que en cada una de ellas se incluyan las distintas dimensiones de nuestra especialidad, similar a la estructura de las encuestas de la European Association Hospital Pharmacy y la American Society of Hospital Pharmacists, y poder extraer resultados comparativos. El conocimiento detallado de la situación es el primer paso para el avance de nuestra profesión.

Relación de Servicios de Farmacia Hospitalaria participantes:

Andalucía: Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez (Huelva), Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía (Córdoba), Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla), Hospital Comarcal Valle de los Pedroches (Pozoblanco), Hospital Universitario de Puerto Real (Puerto Real), Hospital Universitario de Valme (Sevilla), Agencia Sanitaria Hospital Costa del Sol (Málaga), Agencia Sanitaria Hospital de Poniente (Almería), Hospital Universitario Torrecárdenas (Torrecárdenas), Hospital Dr. Pascual (Málaga), Hospital San Juan de Dios del Aljarafe (Sevilla), Centro Asistencial San Juan de Dios de Málaga, Hospital Mediterráneo Grupo HLA (Almería), Hospital QuirónSalud (Córdoba), Hospital Vithas Xanit Internacio-

nal (Benalmádena), Hospital Universitario de Jaén (Jaén), Hospital Punta de Europa (Algeciras), Hospital Santa Ana (Motril), Hospital Cruz Roja Española (Córdoba), Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir (Andújar). **Aragón:** Hospital Maz (Zaragoza), Clínica Montpellier (Zaragoza), Hospital San Juan de Dios (Zaragoza), Centro Neuropsiquiátrico Ntra. Sra. del Carmen (Zaragoza), Hospital Viamed Montecana (Zaragoza), CRP Nuestra Sra. del Pilar (Zaragoza), Hospital Rojo Villanova (Zaragoza), Hospital Real de Nuestra Sra. de Gracia (Zaragoza), Hospital Ernest Lluch (Calatayud), Hospital General de la Defensa (Zaragoza), Hospital Universitario Miguel Serret (Zaragoza), Hospital de Jaca (Jaca), Hospital San José (Teruel), Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). **Cantabria:** Hospital Comarcal Sierrallana (Torrelavega), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). **Castilla y León:** Complejo Asistencial de Ávila (Ávila), Complejo Asistencial de Zamora (Zamora), Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca), Complejo Asistencial de Soria (Soria), Clínica Santa Teresa (Ávila), Hospital Comarcal Santiago Apóstol (Miranda de Ebro), Hospital El Bierzo (Ponferrada), Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid). **Castilla-La Mancha:** Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara), QuirónSalud (Ciudad Real), Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (Albacete), Hospital Nacional de Paraplégicos (Toledo), Hospital Virgen de la Luz (Cuenca), Hospital General de Almansa (Almansa), Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan), Hospital General de Tomelloso (Tomelloso), Hospital General Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real). **Cataluña:** Hospital Universitari Sagrat Cor (Barcelona), Mutual Midat Cyclops (Barcelona), Hospital sociosanitario Mutuam Güell (Barcelona), Hestia Palau (Barcelona), Hospital Clinic Barcelona (Barcelona), Corporació Salut Maresme i la Selva (Barcelona), Hospital Dos de Maig (Barcelona), Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), Nou Hospital Evangèlic (Barcelona), Hospital Universitari Vall d'Hebrón (Barcelona), Hospital del Mar (Barcelona), Parc sanitari Sant Joan de Déu (Sant Boi de Llobregat), Clínica Girona (Girona), Hospital de Sant Celoni (Sant Celoni), Institut Català d'oncologia (Hospitalet de Llobregat), Badalona Serveis Assistencials (Badalona), Hospital de Terrassa (Terrassa), Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida), Hospital Mútua Terrassa (Terrassa), Hospital de Mataró (Mataró), Fundació Hospital Esperit Sant (Santa Coloma de Gramenet), Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat), Hospital Universitario de Bellví (Hospitalet de Llobregat). **Comunidad de Madrid:** Hospital Universitario de Torrejón (Torrejón de Ardoz), Hospital Universitario Moncloa (Madrid), Hospital Fraternidad-Muprespa (Madrid), Fundación Vianorte Laguna (Madrid), Hospital Universitario La Paz (Madrid), Hospital Universitario La Princesa (Madrid), Hospital Universitario Infanta Sofía (Madrid), Hospital Fuensanta (Madrid), Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid), Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés), Hospital Universitario de Móstoles (Móstoles), Hospital del Henares (Coslada), Hospital Central de la Defensa (Madrid), Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid), Hospital Universitario Sanitas La Moraleja (Madrid), Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid), Hospital Clínico San Carlos (Madrid), Hospital Universitario 12 de octubre (Madrid), Hospital del Tajo (Madrid), Centro Penitenciario Madrid VII (Madrid), Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid), Hospital Virgen de la Poveda (Villa del Prado), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares), Hospital Universitario de Fuenlabrada (Fuenlabrada), Hospital de la Zarzuela (Madrid), Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Alcorcón), Hospital HM Torreledones (Torreledones), Hospital Guadarrama (Guadarrama), Hospital Central de la Cruz Roja (Madrid), Hospital La Fuenfría (Cercedilla), Casa de las Hermanas Hospitalarias del Sagrado Corazón

de Jesús (Ciempozuelos), Hospital Universitario Infanta Cristina (Parla), Hospital José Germain (Leganés), Hospital Virgen del Mar (Madrid), Hospital El Escorial (El Escorial), Hospital QuirónSalud San José (Madrid), Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid), Hospital Universitario del Sureste (Arganda del Rey), Hospital Universitario de Getafe (Getafe). **Comunidad Valenciana:** Hospital Intermutual de Levante (Valencia), Hospital Universitario de Vinalopó (Elche), Hospital Universitario Torreveja (Torreveja), Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia), Hospital Universitario de Sant Joan (Alicante), Sociosanitario La Florida (Alicante), Hospital de La Magdalena (Castellón de la Plana), Hospital de Sagunto (Sagunto), Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia), Hospital San Carlos de Denia Grupo HLA (Denia), Hospital Lluís Alcanyis (Xàtiva), Hospital General Universitario de Castellón (Castellón de la Plana), Hospital Francesc de Borja (Gandía), Vithas Perpetuo Internacional (Alicante), Hospital Psiquiátrico Penitenciario de Alicante y Centro Penitenciario (Alicante), Hospital General Universitario de Elche (Elche), Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia), Hospital Clínica Benidorm (Benidorm), Hospital La Malvarrosa (Valencia), Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Arnau de Vilanova (Valencia). **Extremadura:** Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (Badajoz), Complejo Hospitalario de Cáceres (Cáceres), Hospital Virgen del Puerto (Plasencia). **Galicia:** Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra-Hospital do Salnés (Pontevedra), Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo), Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela), Hospital Arquitecto Marcide (El Ferrol), Hospital Virxe da Xunqueira (A Coruña), Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (Ourense), Centro Médico El Carmen (Ourense), Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo). **Islas Baleares:** Hospital de Llevant (Porto Cristo), Hospital Can Misses (Elvissa), Hospital Comarcal de Inca (Inca), Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca), Hospital Manacor (Manacor). **Islas Canarias:** Dr. José Molina Orosa (Arrecife de Lanzarote), Hospital Universitario Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria). **La Rioja:** Hospital Universitario San Pedro (Logroño). **Comunidad Foral de Navarra:** Residencia Mayores de San Adrián (San Adrián), Residencia Casa Misericordia (Pamplona), Centro San Francisco Javier (Pamplona), SF Sociosanitario del Servicio Navarro de Salud (Pamplona), Clínica Arcángel San Miguel (Pamplona), San Juan de Dios Residencia Landazóbal (Burlada), Clínica Psiquiátrica Padre Menni (Pamplona), Residencia La Vaguada (Pamplona), Hospital Reina Sofía Tudela (Tudela), Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona). **País Vasco:** Clínica La Asunción (Tolosa), Hospital Universitario Basurto (Bilbao), Hospital Zamudio (Zamudio), QuirónSalud Bizkaia (Erandio), HUA Txagorritxu (Vitoria), Hospital San Eloy (Barakaldo), Hospital Alto Deba (Arrasate-Mondragón), Hospital de Zumárraga-OSI Goierri Alto Urola (Zumárraga), Hospital Santa Marina (Bilbao), Clínica Imq Zorrotzaurre (Bilbao), Fundación Onkologikoa (San Sebastián), OSI Bidasoa Hospital (Hondarribia), Hospital de Mendaro (Mendaro), Hospital Ricardo Bermingham (San Sebastián), Hospital de Galdakao-Usansolo (Galdakao), Hospital Urduliz-Alfredo Espinosa (Urduliz), Hospital San Juan de Dios Mondragón (Mondragón), Hospital Universitario Donostia (Donostia-San Sebastián), Hospital Gorliz (Gorliz), Hospital Cruz Roja (Bilbao), Hospital San Juan de Dios (Santurtzi), Hospital Psiquiátrico de Álava (Vitoria-Gasteiz). **Principado de Asturias:** Fundación Hospital de Jove (Gijón), Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), Clínica Asturias (Oviedo), Hospital Begoña de Gijón (Gijón), Instituto oftalmológico Fernández-Vega (Oviedo), Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón). **Región de Murcia:** Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital Nuestra Señora del Perpetuo Socorro (Cartagena), Hospital Universitario Rafael Méndez (Lorca), Hospital Los Arcos Mar Menor (San Javier).

Bibliografía

1. Circular 11/91, de 17 de abril de 1992, por el que se establece el cambio de ámbito de prescripción y dispensación en distintas especialidades farmacéuticas. Prosereme V. Dirección General de Farmacia y Productos. Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [consultado 26/09/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/gi/biblioPublic/publicaciones.do?metodo=detallePublicacion&publicacion=7013>
2. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, et al. Implantación de consultas externas monográficas de atención farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-6.
3. Pérez-Moreno MA, Rodríguez-Camacho JM, Calderón-Hernanz B, Comas-Díaz B, Tarradas-Torras J. Clinical relevance of pharmacist intervention in an emergency department. *Emerg Med J.* 2017;34(8):495-501.
4. Otero López MJ, Bermejo Vicedo T, Moreno Gómez AM, Aparicio Fernández MA, Palomo Cobos L, Grupo de Trabajo TECNO de la SEFH. Analysis of the implementation of safety practices in the automated medication dispensing cabinets. *Farm Hosp.* 2013;37(6):469-81.
5. Gilráldez J. Los farmacéuticos de hospital ante el cuarto año de especialización. *Farm Hosp.* 2001;25(3):127-8.

6. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Beobide-Tellería I, Ferro-Uriguen A, Alonso-Renedo J, Casas-Herrero Á, et al. Medicine optimization strategy in an acute geriatric unit: The pharmacist in the geriatric team. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(6):530-6.
7. Rodríguez-González CG, Herranz-Alonso A, Escudero-Vilaplana V, Ais-Larisoitia MA, Iglesias-Peinado I, Sanjurjo-Sáez M. Robotic dispensing improves patient safety, inventory management, and staff satisfaction in an outpatient hospital pharmacy. *J Eval Clin Pract*. 2019;25(1):28-35.
8. Martínez-Cutillas J, Hernández-Corredoira V, de la Rubia-Nieto MA, Poquet-Jornet JE, Witting-Collado F, Duero Adrados M, et al. Return on investment (ROI) in automation of drug storage and dispensing in spanish hospitals. *Eur J Clin Pharm*. 2017;19(6):360-73.
9. Sanjurjo M, Ribas J. ¿Cómo estamos? [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo 2020 de la SEFH; 2010 [consultado 16/09/2020]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/index.php/actividades/presentaciones>
10. Wang W, Zhu M, Guo D, Chen C, Wang D, Pei F, et al. Off-label and Off-NCCN Guidelines Uses of Antineoplastic Drugs in China. *Iran J Public Health*. 2013;42(5):472-9.
11. Martínez-Bautista MJ, Mangues-Bafalluy I, Cajaraville-Ordoñana G, Carreras-Soler MJ, Clopés-Estela A, Moreno-Martínez E. Survey of oncohematological pharmaceutical care situation in Spain. *Farm Hosp*. 2019;43(6):194-201.
12. García-Martín A, Maroun-Eid C, Campino-Villegas A, Oliva B, Herrero-Ambrosio A, Quintana-Díaz M. Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias. *Farm Hosp*. 2017;3(3):357-70.
13. Evolución de la implantación de prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007-2011). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
14. Kohl S. EAHF releases results of 2019 medicines shortages survey. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(4):243.
15. Pérez-Encinas M (coordinadora). Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [consultado 16/09/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
16. Grupo TECNO de la SEFH. Catálogo de Productos y Facturación [Internet]. 2ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009 [consultado 10/09/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/urvs/ACSFH2009_2.pdf
17. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Monitoring and patient education-2018. *Am J Health-Syst Pharm*. 2019;76(14):1038-58.
18. Schneider PJ, Pedersen CA, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2017. *Am J Health-Syst Pharm*. 2018;75(16):1203-26.
19. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing-2016. *Am J Health-Syst Pharm*. 2017;74(17):1336-52.
20. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Monitoring and patient education-2015. *Am J Health-Syst Pharm*. 2016;73(17):1307-30.
21. Horák P, Gibbons N, Sýkora J, Batista A, Underhill J. EAHF statements survey 2016: sections 1, 3 and 4 of the European Statements of Hospital Pharmacy. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(5):258-65.
22. Horák P, Underhill J, Batista A, Amann S, Gibbons N. EAHF European Statements Survey 2017, focusing on sections 2 (Selection, Procurement and Distribution), 5 (Patient Safety and Quality Assurance) and 6 (Education and Research). *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(5):237-44.
23. Joint Commission International. Estándares de acreditación para hospitales de Joint Commission International [Internet]. Illinois; 2014 [consultado 10/09/2020]. Disponible en: https://www.jcinc.com/-/media/deprecated-unorganized/imported-assets/jcr/default-holders/items/ebjih14s_sample_pagespdf.pdf?db=web&hash=2FDF6AAA5982DDD7F436F6705EADE529
24. Real Decreto Ley 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 177 (25 de julio de 2015) [consultado 10/09/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1/dof/spa/pdf>
25. Frontini R, Miharija-Gala T, Sykora J. EAHF Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: Part 1. General frame and staffing. *Eur J Hosp Pharm*. 2012;19(4):385-7.
26. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing-2019. *Am J Health-Syst Pharm*. 2020;77(13):1026-50.
27. Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19. *Farm Hosp*. 2020;44(4):135-40.
28. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM (coordinadores). Modelo integración del farmacéutico especialista [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017 [consultado 12/09/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/images/modelo-integracion-del-farmacaceutico-especialista.pdf>
29. Franco Sereno MT, Pérez Serrano R, Ortiz Díaz-Miguel R, Espinosa González MC, Abdel-Hadi Álvarez H, Ambrós Checa A, et al. Pharmacist Adscription To Intensive Care: Generating Synergies. *Med Intensiva*. 2018;42(9):534-40.
30. Giménez E, Reynolds J, Espallargues M. Evaluación del impacto económico, organizativo y de la seguridad de la dispensación robotizada de fármacos en hospitales en España. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2019. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
31. Sola Bonada N, Álvarez Díaz AM, Codina Jané C y Grupo TECNO de la SEFH. Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos. *Farm Hosp*. 2016;6(6):457-76.
32. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins MT, Long RD, Shipman CJ, et al. ASHP Statement on Telepharmacy. *Am J Health-Syst Pharm*. 2017;74(9):e236-41.
33. Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñero XM, et al. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp*. 2020;44(4):174-81.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

SEFH National Survey-2019: general characteristics, staffing, material resources and information systems in Spain's hospital pharmacy departments

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España

Montserrat Pérez-Encinas¹, Ana Lozano-Blázquez², Javier García-Pellicer³, Inmaculada Torre-Lloveras⁴, José Luis Poveda-Andrés³, Miguel Ángel Calleja-Hernández⁵, en representación de la Junta de Gobierno de la SEFH 2011-2019

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid). Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias). Spain. ³Pharmacy Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. Spain. ⁴Pharmacy Department, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet (Barcelona). Spain. ⁵Pharmacy Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Spain.

Author of correspondence

Montserrat Pérez Encinas
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
C/ Budapest, s/n.
28922 Alcorcón (Madrid), Spain.

Email:
mperez@fhalcorcon.es

Received 6 October 2020;
Accepted 6 October 2020.
DOI: 10.7399/fh.11565

How to cite this paper

Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MA, on behalf of Junta de Gobierno de la SEFH 2011-2019. SEFH National Survey-2019: general characteristics, staffing, material resources and information systems in Spain's hospital pharmacy departments. *Farm Hosp.* 2020;44(6):288-96.

Abstract

Objective: To publicize the results regarding the general characteristics, human resources, materials and information systems of Spanish hospital pharmacy departments arising from SEFH's 2019 Survey on the Situation of Spanish Hospital Pharmacy Departments.

Method: An online questionnaire was sent to the heads of the 368 hospital pharmacy departments affiliated to SEFH. The questionnaire included 77 questions grouped into 8 dimensions. The information was collected between March and September 2019.

Results: The overall response rate was 54.3%. Sixty-nine percent of hospitals were public and the most commonly reported hospital size was 101-250 beds. Nine percent of responding hospitals remained open round the clock and 57.5% did not offer a continued care service. A total of 41.9% of hospitals dispensed medications to outpatients in the

Resumen

Objetivo: Dar a conocer los resultados referentes a características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información de la encuesta nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2019 sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles.

Método: Se envió un cuestionario *on line* a los responsables de los 368 Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles registrados en el directorio de socios de la SEFH. El cuestionario incluía 77 preguntas agrupadas en ocho dimensiones. La información se recogió entre marzo y septiembre de 2019.

Resultados: La tasa global de respuesta fue del 54,3%. El 69% de los hospitales eran de titularidad pública y el tamaño más representado de 101-250 camas. El 9% permanecía abierto durante las 24 horas y el 57,5% no disponía de ninguna modalidad de atención continuada.

KEYWORDS

Hospital Pharmacy Department; Humans resources; Automated dispensing system; Robotic system; Outpatients; Electronic prescription; Safety.

PALABRAS CLAVE

Servicio de Farmacia Hospitalaria; Recursos humanos; Sistema de dispensación automatizado; Robotización; Pacientes externos; Prescripción electrónica; Seguridad.



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.

afternoon and 52.7% of hospital pharmacy departments were accredited to some quality standard. The mean number of specialist pharmacists per pharmacy Department was 5.34 (SD: 6.22); 47% of pharmacists spent at least half their working day in a clinical unit. Hospital pharmacy departments had a mean of 0.3 (SD: 0.7) or 0.9 (SD: 1.4) automated storage and dispensing carousels, depending on whether they were horizontal or vertical, respectively. A total of 16.1% of beds were assisted by automated dispensing systems, a figure that reached 33.5% in hospitals with more than 1,000 beds. Three percent of hospital pharmacy departments had a robotized system for compounding chemotherapy medications and 24.8% had a traceability and safety system. Smart infusion pumps were used by 21.4% of hospitals. Electronic prescriptions were implemented in 98.8% of hospitals for inpatients and in 62% for outpatients.

Conclusions: Spanish hospital pharmacy departments face a shortage of specialist pharmacists, although incorporation of such professionals to clinical units has doubled in the last few years. There has been an increase in the level of automation of the logistic processes involved in medication dispensing, but there is still significant room for improvement in the area of robotized dispensing and compounding traceability systems. This data could play an invaluable role in the design of future action plans.

Introduction

Over the last few decades, hospital pharmacy departments (HPDs), as well as hospital pharmacy as a healthcare specialty, have undergone significant changes and enjoyed considerable professional growth. These developments, which have brought about changes in the legislation, were prompted by an increasing need for specialized pharmaceutical care and were possible largely thanks to the dedication and hard work of hospital pharmacists. Some of the changes included the creation of specialized outpatient units^{1,2}, the incorporation of pharmacists to the clinical work of inpatient and emergency wards^{3,4}, the addition of a fourth year to the hospital pharmacy residency program⁵, the appointment of hospital pharmacists to elderly care centers⁶, and the adoption of innovative technologies to enhance medication logistics^{7,8}, among others.

In the last few years, several surveys have been conducted, most of them organized by one of the working groups of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH), to assess the state of affairs in the different domains of pharmaceutical practice. One such survey is the one periodically administered by SEFH's Grupo 2020⁹, which consists of a series of specific questionnaires on the activities carried out by the different working groups under SEFH, such as GEDEFO, REDFASTER, MAPEX, etc.¹⁰⁻¹². Mention should also be made of the medication self-assessment questionnaire prepared by ISMP-Spain in collaboration with SEFH¹³ and the Europe-wide surveys conducted in association with the European Association Hospital Pharmacy (EAHP)¹⁴.

Despite all the work done, for a long time there was no document that took stock of the overall situation of HPDs in Spain. Eventually, in 2014 a survey was conducted that resulted in the publication of the *Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad*¹⁵ (Report on the situation of hospital pharmacy departments in Spain: infrastructures, resources and activity), known as the "White Paper" of Hospital Pharmacy. The idea was to make the government, society and HPDs themselves aware of the characteristics and dimensions of hospital pharmacy from the healthcare, technological, educational and investigational points of view.

Four years later, in 2019, SEFH put together a similar survey with a view to preparing a second white paper of hospital pharmacy that would provide an update on the situation of hospital pharmacists and HPDs, analyzing their evolution in the past four years.

The purpose of this article is to introduce the results of SEFH's 2019 national survey on the situation of Spanish HPDs, specifically in terms of general characteristics, human resources, materials, and information systems.

La dispensación a pacientes externos durante la tarde se realizaba en el 41,9% de los centros. El 52,7% de los Servicios de Farmacia estaban acreditados por una norma de calidad. La media de farmacéuticos especialistas por Servicio de Farmacia fue 5,34 (desviación estándar [DE]: 6,22). El 47% de los farmacéuticos trabajaban al menos media jornada en las unidades clínicas. En cuanto a los sistemas automatizados rotativos de almacenamiento y dispensación, de media los Servicios de Farmacia disponían de 0,3 (DE: 0,7) y 0,9 (DE: 1,4) según fueran de tipo horizontal o vertical, respectivamente. El 16,1% de las camas hospitalarias estaban asistidas por sistemas automatizados de dispensación, llegando al 33,5% en hospitales con > 1.000 camas. El 3% de los Servicios de Farmacia Hospitalaria disponía de un sistema robotizado para la preparación de quimioterapia y el 24,8% de un sistema de trazabilidad y seguridad. Las bombas de infusión inteligentes se utilizaban en el 21,4% de los centros. La prescripción electrónica estaba implantada en el 98,8% de los hospitales para pacientes ingresados y en el 62% para pacientes ambulatorios.

Conclusiones: En los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles existe una infradotación de farmacéuticos especialistas, a pesar de haberse duplicado su incorporación a las unidades clínicas. Destaca un crecimiento en la automatización de las actividades logísticas de dispensación, pero existe un importante margen de mejora en sistemas robotizados y de trazabilidad de las preparaciones. Conocer estos resultados puede resultar de gran utilidad para establecer planes de actuación.

Methods

In 2014, SEFH's Board of Trustees designed a survey containing 78 questions grouped into 8 dimensions. There was an additional group of 7 questions relative to the activities of HPDs in 2012 and 2013.

In 2019, a second, similarly designed survey was planned. SEFH's Board of Trustees set about preparing the new survey, which came to contain 77 questions also grouped into 8 dimensions. The updated survey also contained a section of questions on the activities of HPDs in 2017 and 2018, drawing on the HPD product and payment catalog published by SEFH¹⁶. The 8 dimensions of the questionnaire were as follows: 1) characteristics of the hospital and its HPD; 2) services offered; 3) human resources; 4) material resources; 5) information systems; 6) quality and accreditation; 7) research; 8) training.

The questionnaire was administered online and participation was voluntary. It was sent by SEFH to the heads of the different HPDs in Spain, as per the information recorded in SEFH's member directory. SEFH contacted the HPD heads by letter up to three times in February 2019 to inform them about the survey. The information was also disseminated across the different Autonomous Regions through SEFH's regional representatives. Answers were processed between March and September 2019.

Each hospital was assigned its own identifying number. Results were analyzed as weighted mean differences, taking into consideration the definition of the universe obtained from the SEFH member directory, together with a classification of hospitals based on the 2019 National Hospital Catalog. In order to infer the results at a national level, the weighting was based on two classification variables: whether the hospital was public or private and the number of beds available in each of them, according to the National Hospital Catalog (five categories were established). Responses from hospitals underrepresented in the sample were assigned a weighting proportional to their representativeness in the universe, with a 3% error margin. Weightings also took into consideration the response rate obtained for each question, as we anticipated that the weighting of the sample would not be uniform or proportional.

The information was collected and analyzed using the OBM Statistics SPSS® software (version 22.0). A descriptive analysis was conducted of all the answers. Qualitative variables were expressed as frequency distributions and quantitative variables as mean and median values and dispersion measures.

Results

A total of 368 HPDs were invited to participate in the survey and 200 responses (54.3%) were received. Table 1 shows the distribution of participating hospitals classified by type of ownership, number of beds and

Table 1. Size, type of ownership and location of hospitals participating in SEFH's 2019 National Survey

Variable	Nr. hospitals (%)
Distribution by number of beds	
< 100	33 (16.5)
101-250	65 (32.5)
251-500	51 (25.5)
501-1,000	38 (19.0)
> 1,000	13 (6.5)
Distribution by type of ownership	
Public	138 (69.0)
Private	62 (31.0)
Distribution by autonomous region	
Andalusia	20 (10.0)
Aragon	14 (7.0)
Navarre	11 (5.5)
Canary Islands	2 (1.0)
Cantabria	2 (1.0)
Castile-Leon	8 (4.0)
Castile-La Mancha	9 (4.5)
Catalonia	23 (11.5)
Valencia	21 (10.5)
Extremadura	3 (1.5)
Galicia	8 (4.0)
Balearic Islands	5 (2.5)
La Rioja	1 (0.5)
Madrid	41 (20.5)
Basque Country	22 (11.0)
Asturias	6 (3.0)
Murcia	4 (2.0)

location. Sixty-nine percent of participating hospitals were publicly owned, and most were in the 101-200 bed range. Responses were obtained from hospitals across all Spanish autonomous regions, except for the cities of Ceuta and Melilla. Madrid was the region with most respondents, with 20.5% of the total, followed by Catalonia (11.5%), the Basque Country and Valencia.

Hospital and HPD characteristics

The results regarding the general characteristics of HPDs are shown in table 2. As regards their operating hours, 9% of HPDs remained open round the clock whereas 39.5% were open either only in the morning or until 5 pm. As far as the availability of continued pharmacological services is concerned, 57.5% of HPDs did not offer this kind of service on weekdays. A total of 39.2% of HPDs had some sort of continued care module that was available for less than 24 hours a day or on a located module.

One in every three HPDs was accredited to offer a pharmacy residency program (FIR). The percentage of such hospitals with a (resident-staffed) continuing care module in place was 17.4% on weekdays and 20.25% at weekends.

Dispensation to outpatients of medication in the afternoons was available in 41.9% of hospitals, with privately-owned hospitals accounting for the majority (56.7%). A total of 61.5% of the larger hospitals offered pharmacist care and drug dispensation both in the morning and the afternoon.

The most common accreditation among certified hospitals was ISO 9000, held by three out of four certified centers, followed by the EFQM Excellence Model, obtained by 28.15%, the standards in the ISO 14000 series (18.1%) and the Joint Commission International accreditation (10.9%). A total of 12.7% privately owned hospitals operated under the latter quality model.

HPDs were responsible for the management of medical products in 70.5% of privately-owned hospitals, with medical gases and radiopharmaceuticals being managed by HPDs in 46.2% of the total hospital sample and in 53.8% of larger hospitals.

Human resources

The mean number of specialist hospital pharmacists per HPD was 5.34 (SD: 6.22). This figure varied across departments (mean: 3, IQR: 1-8), as a function of both type of hospital ownership and hospital size. Twenty percent of the staff carried out roles of responsibility (Table 3). Overall, 34.8%

Table 2. General characteristics of HPDs, according to the criteria in the National SEFH 2019 Survey

Characteristics	Total	Ownership		Hospital size (nr of beds)				
		Public	Private	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1,000
Operating hours (%)								
- 24 hours x 365 days	9.0	13.4	1.9	0.0	1.8	7.1	34.9	38.5
- From 8 am to 10 pm	28.1	32.0	21.8	20.4	19.0	39.2	42.0	46.2
Continued care service (Wd/We) (%)								
- 24 hours x 365 days	3.2/2.3	4.3/3.7	1.5/0.0	2.8/0.0	0.0	3.6/3.6	10.7/8	7.7
- Lack of continued care service	57.5/53.1	50.4/45.7	68.9/64.9	80.6/86.1	74.2/71.9	38.9/22.4	17.5/9.5	23.1/23.1
Accreditation FIR program								
- FIR teaching (%)	29.7	44.6	5.9	0.0	4.5	52.2	90.5	84.6
- Nr FIR, mean (SD)	5.4 (2.4)	5.6	2.2	0.0	2.0	4.8	5.9	7.4
Outpatient coverage (%) morning & afternoon	41.9	32.5	56.7	47.2	37.6	44.4	37.0	61.5
Quality accreditation (%)	52.7	49.6	57.7	48.1	53.9	48.0	59.9	61.5
Management of (%)								
- Medical devices	35.3	13.2	70.5	63.0	34.5	24.7	17.9	23.1
- Medical gases	41.5	38.5	46.5	43.5	31.2	44.9	60.3	46.2
- Radiopharmaceuticals	16.5	21.8	8.1	8.3	6.3	17.8	42.8	53.8

FIR: farmacéutico interno residente (pharmacy resident); HPDs: hospital pharmacy departments; SD: standard deviation; Wd/We weekdays/weekends.

Table 3. Specialist pharmacists working in HPDs

Human resources HPDs	Total	Type of ownership		Hospital size (nr. of beds)				
		Public	Private	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1,000
Pharmacist Specialist, mean (SD)								
- Consultants	4.2 (5.1)	6.1	1.2	1.0	1.9	4.3	6.5	17.2
- Head of section	0.4 (0.6)	0.6	0.1	0.1	0.3	0.3	0.5	1.5
- Head of department	0.7 (0.4)	0.6	1.0	0.6	0.7	0.8	1.0	1.0
Type of contract (%)								
- Statutory	68.7	80.3	-	35.1	52.7	65.8	82.5	84.3
- Laboral	27.6	16.5	100.0	57.8	41.9	31.5	15.0	15.7
- Non-permanent	34.8	39.6	9.1	19.0	33.3	39.0	36.3	35.2
Age (n, %)								
≤ 40 years	767 (39.9)	605 (37.1)	162 (55.5)	64 (51.6)	203 (49.3)	200 (40.9)	199 (32.7)	101 (34.9)
41-60 years	1,049 (54.5)	923 (56.6)	124 (42.4)	50 (40.3)	201 (48.7)	259 (52.9)	373 (61.3)	165 (57.1)
≥ 61 years	107 (5.5)	101 (6.2)	6 (2.0)	10 (8.1)	8 (1.9)	30 (6.1)	36 (5.9)	23 (7.9)
Specialist pharmacists (nr) working in:								
- Research	82	62	20	13	12	11	40	6
- Informatics	56	52	4	2	12	5	31	6
- Management	3	3	0	0	0	0	3	0
- Management	16	7	9	7	0	4	6	0

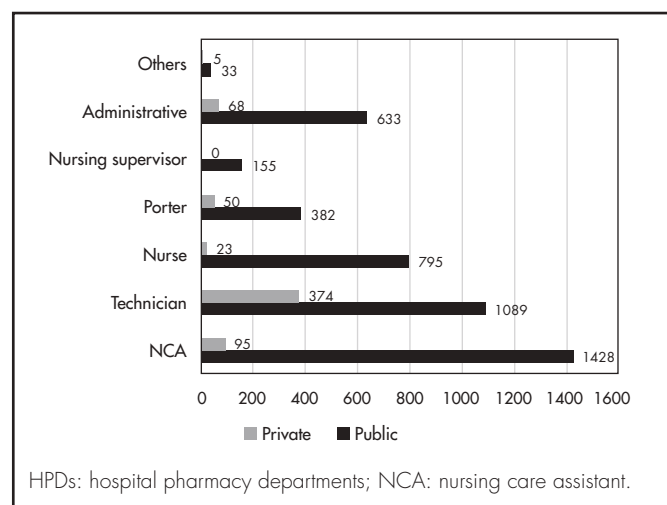
HPD: hospital pharmacy department; SD: standard deviation.

of pharmacists did not have a permanent contract; the figure was 39.6% in publicly owned hospitals. The most common age group was 41-60 years (54.5% of total).

Regarding the non-pharmacist staff working in HPDs, the most commonly represented profiles were nursing care assistant, with a mean of 4.06 per HPD (SD:7.07; median: 1; IQR: 0-4); and pharmacy technician, with a mean of 3.95 per HPD (SD: 6.14; median: 2; IQR: 0-5). Figure 1 provides an overview of the number of non-pharmacist staff working in HPDs, classified by type of hospital ownership.

Concerning the number of pharmacists devoting at least half of their working day to clinical work, the mean figure was 2.53 (SD: 4.91) per HPD. In hospitals with over 250 beds, departments where these pharmacists spent at least half of their working day included oncology, hematology and infectious diseases, in that order. Table 4 shows the hospital units with greater pharmacist presence and the mean number of pharmacists in each HPD.

Figure 1. Number of non-pharmacist staff working in DHPs, by type of hospital ownership.



Material resources

Storage, distribution and dispensing systems

As regards the availability of automatic medication storage and dispensing carousel systems, HPDs reported having such systems in both their horizontal and vertical modalities. The mean number of those systems available in each HPD was 0.3 (SD: 0.7) and 0.9 (SD: 1.4), respectively. Overall, 16.1% of hospital beds were covered by an automated dispensation system, that figure jumping to 26 and 33.5% in hospitals of over 500 and over 1,000 beds, respectively. One in every 10 HPDs boasted automated systems for dispensing medication to outpatients (Table 5).

Table 4. Number of specialist pharmacists spending at least half their working day in a clinical unit

Clinical unit	Nr. of pharmacists	Mean (SD) per HPD
Oncology	191	0.52 (0.86)
Hematology	117	0.32 (0.62)
Infectious diseases	108	0.29 (0.50)
Geriatrics	88	0.22 (0.50)
Pediatrics	52	0.14 (0.58)
Emergencies	51	0.14 (0.36)
Intensive care	50	0.14 (0.40)
Surgical unit	41	0.11 (0.35)
Gastroenterology	36	0.10 (0.32)
Rheumatology	33	0.09 (0.28)
Transplants	26	0.07 (0.32)
Neurology	23	0.06 (0.24)
Pneumology	23	0.06 (0.24)
Other	95	0.27 (1.11)

HPD: hospital pharmacy department; SD: standard deviation.

Table 5. Material resources associated to the compounding and distribution of medications in Spanish HPDs

Material resources	Total	Ownership		Hospital size (nr of beds)				
		Public	Private	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1,000
Storage carousel systems, mean (SD)								
- Horizontal	0.3 (0.7)	0.5	0.02	0.0	0.2	0.7	1.0	1.0
- Vertical	0.9 (1.4)	1.4	0.2	0.5	1.0	1.4	3.3	3.6
Smart dispensing systems, mean (SD)								
- Automated dispensing systems	3.5 (8.8)	5.4	0.5	2.0	30.0	4.5	8.4	23.5
- Robotized dispensing systems (OPs)	0.10 (0.30)	0.10	0.03	0.00	0.04	0.20	0.30	0.70
Temperature and humidity monitoring system (%)	61.7	60.9	62.9	49.1	58.4	70.3	71.4	76.9
Repackaging systems, mean (SD)								
- Solids	1.1 (0.8)	1.3	0.7	1.3	1.7	2.2	3.5	2.8
- Fluids	0.1 (0.3)	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3
- Ampoules and vials	0.04 (0.20)	0.05	0.03	0.10	0.03	0.10	0.03	0.20
Clean rooms and equipment, mean (SD)								
- Clean rooms	1.3 (1.4)	1.7	0.7	1.0	1.9	2.5	3.0	3.4
- Laminar Flow booths	1.0 (1.0)	1.3	0.5	1.1	1.3	1.9	2.6	3.1
- BSC	1.1 (1.2)	1.5	0.5	0.9	1.4	2.2	3.2	3.8
- Cytotoxic robots	0.03 (0.20)	0.05	0.01	0.04	0.1	0.0	0.1	0.03
- IVM-PN robots	0.04 (0.20)	0.10	0.02	0.00	0.04	0.05	0.10	0.30

BSC: biosafety cabinet; HPDs: hospital pharmacy departments; IVM-PN: intravenous mixtures and parenteral nutrition; OPs: outpatients; SD: standard deviation.

Systems associated to the preparation, compounding and packaging of medications

The mean number of clean rooms in HPDs was 1.29 (SD: 1.49, median: 1 (IQR: 0-2); this figure went up to 3 in larger hospitals (table 5). Robots for compounding chemotherapy or other intravenous drugs were available in 3 and el 4% of HPDs, respectively.

Medications traceability and safety systems

Table 6 shows the degree of implementation of different technologies associated with pharmacological traceability.

One in every 3 HPDs used a barcode system, either linear or bidimensional, for receiving and dispensing medications. This figure rose to 4-6 in every 10 HPDs in larger hospitals. A total of 2.4% of hospitals employed a radiofrequency system.

With respect to traceability systems for chemotherapy compounding, one in every 4 HPDs had one such system; this figure increased to 46.2%

in larger hospitals. Traceability systems for preparing parenteral nutrition formulations and other intravenous admixtures were less common: only 14.8% of HPDs had systems of that nature in place. Smart infusion pumps were in use in 21.4% of hospitals surveyed.

Information systems

A total of 4.9% of hospitals did not use electronic medical records (EMRs). This figure rose to 10.7% and 15.4% in hospitals with more than 500 and 1,000 beds respectively. Use of a single electronic medical record, shared with primary care, was reported by 27.7% of HPDs overall and by 30.8% of HPDs in the larger hospitals.

Electronic prescriptions were implemented in 98.8% of hospitals for hospitalized patients, and in 49.7% and 62% for outpatients and inpatients, respectively. These figures rose to 81.8% and 100% in hospitals with over 1,000 beds. When asked about the percentage of patients who recei-

Table 6. Systems associated to medication traceability and safety in HPDs

Material resources	Total	Ownership		Hospital size (nr of beds)				
		Public	Private	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1,000
Reception and dispensing (%)								
- Linear barcode	25.1	33.3	11.9	12.0	22.1	35.6	32.1	38.5
- 2D barcode	9.9	10.4	9.2	17.6	5.9	8.9	8.0	23.1
- Radiofrequency	2.4	3.9	0.0	0.0	1.4	5.3	2.7	7.7
Traceability systems in compounding (%)								
- Cytotoxics	24.8	29.6	17.2	8.3	19.0	38.6	37.4	46.2
- Nutrition and other admixtures	14.8	14.5	15.3	8.3	14.5	15.4	21.4	23.1
Smart infusion pumps (%)	21.4	19.8	23.8	20.4	13.1	30.1	31.7	23.1

HPDs: hospital pharmacy departments.

ved such electronic prescriptions, 92.1% of respondents stated that they were delivered to over 75% of admitted patients, 85.1% of outpatients, and 78.3% of inpatients.

The administration of medication was electronically recorded in 74.1% of hospitalized patients and 44.4% of day inpatients. Of the hospitals that had this system, it was applied in over 75% of the hospitalized patients and day inpatients, in 49.9% and 41.9% of the hospitals, respectively.

When asked whether their HPD had a remote consultation system or telepharmacy in place, 86.4% of respondents stated they had no such system. Of the 13.6% that had a remote patient care service, 65.4% said that delivery of the medication associated with those remote consultations took place in the patient's health center, while 27.9% reported that the medication was delivered at the patients' home.

Discussion

In 2014, SEFH conducted the first survey addressed to HPD directors in Spanish hospitals. The survey provided insight into the situation of HPDs at a national level¹⁵. A second survey was conducted in 2019, which showed the development HPDs had undergone over the intervening period.

The 2019 SEFH survey was completed by over 50% of the HPDs invited, which is testament to the high level of engagement of HPDs in Spain. In fact, surveys conducted in other countries, such as those administered every year by the American Society of Hospital Pharmacists (ASHP)^{17,20} and those recently conducted in Europe^{21,22} show lower response rates (response rates for the ASHP surveys have typically ranged between 10.8% and 29.8%). The SEFH survey received more responses from public than from private hospitals, although it must be noted that the response rate of private centers showed an increase with respect to the rate obtained in 2014.

Proper performance of their functions makes it necessary for HPDs to count on a certain level of staffing, infrastructure, equipment and technology. The survey showed that less than 10% of HPDs were open round the clock and over half of them lacked a continuing care module or even a pharmaceutical emergency service, which was in line with the figures recorded in 2014.

Almost all hospitals in the sample provided care of and dispensation to outpatients. This contrasts with the situation in the United States, where such services are not offered by over half of HPDs. In fact, only 18% of HPDs in the United States are specifically accredited to perform those activities¹⁷. With regard to the availability of such services, all HPDs in the sample delivered them at least five days a week, and more than 4 out of 10 did so both in the morning and the afternoon, with slight increases as compared with the figures recorded in 2014.

A generalized interest in continuous improvement was observed across the sample, reflected in the high number of HPDs that had obtained accreditation to a quality standard. The standards most commonly sought were those in the ISO 9000 series, although a twofold increase was observed with respect to 2014 in the number of HCPs accredited to the Joint Commission International, which is known for its stringent patient and medication safety standards²³.

Apart from medications themselves, the role of hospital pharmacists also extends to medical devices, including the ones covered by Royal Decree 1/2015²⁴, which stipulates that pharmacists should also participate in and coordinate the management of such products. However, although a certain increase was observed in the number of HPDs involved in the procurement and storage of medical products (as compared with 2014), the percentages are still low, particularly in public hospitals. This is at odds with the fact that, according to the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS), medical devices are included in the so-called pharmaceutical channel and the risk management of such devices is placed in the hands of HPDs. On the other hand, HPDs tend to be responsible for the management of medical devices in privately owned hospitals. In the case of medical gases and radiopharmaceuticals the situation is often different, as they are taken care of by HPDs in only 50% of the larger hospitals. It must be mentioned, however, that the participation of HPDs in the management of radiopharmaceuticals is strongly dependent on the availability of a nuclear medicine department in the hospital.

Although in the past it was the number of beds in the hospital that determined the number of pharmacists in an HPD, nowadays other activity indicators have come into use. The 2012 EAHP survey²⁵ included a

comparison of European countries in terms of their ratio of pharmacists per 100 occupied beds. The mean ratio across participating countries was 1.1 (median: 0.9), with significant differences between countries, as ratios ranged from 0.24 in Bosnia Herzegovina to 4.35 in the United Kingdom. Spain ranked sixth, with a ratio of 1.5 pharmacists per 100 beds. The data or the survey analyzed in the present study reveal a slight increase, below 10%, in the number of specialist pharmacists in a HPD with respect to 2014, with the mean currently standing at 5.34 (SD: 6.22), by HPD.

An analysis of the number of pharmacists in hospitals of different sizes reveals that the higher pharmacist/number of beds ratio is observed in hospitals with less than 101 beds (2.7 pharmacists per 100 beds); larger hospitals show ratios between 1 and 2 pharmacists per 100 beds. A comparison with the United States reveals significant differences. In fact, the mean number of full-time pharmacists per 100 occupied beds in 2019 (hospitalized patients) was 19.2 and ranged between 25.9 in hospitals with less than 50 beds to 14.1 in those with more than 600 beds²⁶.

The dearth of specialist pharmacists in Spanish hospitals is also brought out by the results of the latest EAHP Statements Survey, focused on sections 2, 5 and 6 of the European Statements of Hospital Pharmacy²². Seventy-six percent of hospitals that completed that survey reported less than 10 pharmacists, whereas in our study a similar percentage of hospitals reported less than 8 pharmacists, which is below the acceptable threshold established in the EAHP survey²².

With respect to the types of contracts held by hospital pharmacists, one in every three did not have a permanent contract, which is higher than the temporary employment rate of the country's public sector (27.8%) according to the 2019 *Economically Active Population Survey*²⁷. This confirms the perceptions of precariousness associated to this segment of the labor market.

The mean number of non-pharmacist staff working in HPDs was below 14, most non-pharmacist positions being occupied by nursing assistants. The survey revealed there had been a significant increase in the number of pharmacy technicians and a reduction in the number of nurses as compared with 2014. A comparison with the situation in the United States shows that the number of technicians per 100 occupied beds in that country is also higher than the figure for Spain by HPD, including all non-pharmacist professional categories²⁶.

The incorporation of pharmacists to multidisciplinary care teams and to the different specialist units in the hospital is a key strategic goal for Spanish HPDs and scientific societies²⁸ as it has been shown to significantly contribute to optimizing medication management²⁹. The survey shows that a mean of nearly 2.5 pharmacists per HPD spend at least part of their working day in clinical units, which represents a twofold increase with respect to the situation in 2014. Pharmacists were already doing work in oncology, emergency and infection disease units, and have now become actively involved in the work of geriatric, critical care, transplant, and surgical departments. The survey also shows a slightly increased pharmacist participation in the gastroenterology, neurology, pneumology and rheumatology units. According to Pedersen *et al.*, the ASHP survey shows that oncology departments in United States include at least one pharmacist in their teams, which is in line with the figure observed in Spain. Nevertheless, pharmacists in the US system play a much more active role than those in Spain in intensive care units, surgical and medical areas and, to a lesser extent, in infection disease and emergency units, to mention only those devoted to hospitalized patients¹⁷.

One of the main priorities of HPDs in the last decade has been the automation of the logistic and dispensing process, semi-automatic carousels being one of the key developments in this area. As compared with the results of the 2014 survey, the 2019 questionnaire revealed that technological enhancements had been implemented in both horizontal and vertical storage carousels.

It should also be noted that automated dispensing systems are available for only 16% of hospital beds, which indicates that single-dose dispensing remains the most widespread system used by hospitals for their inpatients. As regards logistic and distribution technologies, the results of the survey are in line with the conclusions of a recent technological evaluation report³⁰, according to which automation of outpatient pharmaceutical services is not economically feasible in hospitals of less than 300 beds, and its implementation in hospitals between 600 and 900 beds for outpatients and of

900 beds for inpatients would depend on the situation of each specific hospital. A solution for larger hospitals would be to introduce the robotization systems for outpatients and automates dispensing for inpatients.

One of the main goals of the 2019 survey was to take stock of the equipment available to compound sterile preparations, an activity included in the service offering of all Spanish hospitals with over 250 beds, in line with the practice of other countries^{17,22}. The results showed that while the availability of clean rooms and laminar flow booths seemed to meet the needs of responding hospitals, the proportion of HPDs using robots to compound cytotoxic medications and nutritional solutions and other intravenous admixtures did not exceed 3 and 4%, respectively. Moreover, despite the interest generated in the last few years, implementation of non-robotized traceability and safety systems for sterile preparations is still around 25% overall. The proportion jumps to 50% in the larger HPDs, particularly in the case of chemotherapy, hazardous medications and, to a lesser extent, other drugs. The situation of smart infusion pumps is not dissimilar, although privately owned hospitals have stepped up their efforts in this respect. The annual ASHP surveys indicate that, in 2018, 19.8% of US hospitals used some kind of software to manage these activities and 35.7% of hospitals used a barcode scanner to identify each medication during compounding. Other systems, such as image recognition and video surveillance were in use in 19.5% of hospitals, with 4.4% of them using a gravimetric method. In contrast, 56.4% of respondents did not use any technology to assist them in their sterile compounding activities²⁶. On the other hand, only 25% of the US hospitals having that technology use it to compound more than 75% of the doses they prepare. SEFH's survey did not include any question asking about specific types of technology, but it is safe to assume that 75% of hospitals did not have a traceability system in place, as compared with 56.4% in the United States.

The EMR is probably one of the most significant technological advances in healthcare. Access to patients' EMRs by pharmacists, as well as the latter's leadership in the realm of electronic prescriptions and the possibility to record pharmaceutical interventions, have all helped raise the profile of hospital pharmacists and facilitate their inclusion into multidisciplinary care teams³¹. In 2019, less than 5% of HPDs reported that their hospital did not have an EMR system implemented but hospitals of all sizes had initiatives to set up such a system, in line with their US counterparts²⁶. Regarding integration of EMR into primary care, an increase with respect to 2014 was observed with one in every three hospitals having completed such integration. Implementation of electronic prescriptions for hospitalized patients experienced a considerable expansion with virtually all hospitals and over 75% of hospitalized patients having access to them. Although the growth of e-prescriptions in the case of outpatients and day inpatients was more limited, larger hospitals had made some headway in that direction.

It should be mentioned that SEFH's 2019 survey showed significant progress in the implementation of the electronic medication administration record (eMAR), which rose from 44.8% of HPDs in 2014 to nearly 70% for hospitalized patients. An increase of over 25% was also observed in the case of ambulatory patients.

Lastly in 2019 remote pharmaceutical care was available in 15% of hospitals, which reflects a keen interest by the pharmacist profession in its development. Moreover, only a few months after the survey was completed, remote care saw a phenomenal surge as a result of the outbreak of the SARS-CoV-2 pandemic²⁷. In 2017, ASHP published its *Statement on Telepharmacy*, where telepharmacy is given a broader interpretation than in SEFH's survey as it includes not only patient care but also the delivery of remote assistance for different activities related to pharmaceutical practice³². SEFH has since made public its own *Position Statement on Telepharmacy*, where it adopts a similar approach to that of the ASHP, defining telepharmacy as the remote delivery of pharmaceutical care through information and communication technologies³³.

The results of the survey presented in this study are faced with certain limitations, including the fact that the survey was voluntary and rather lengthy and complex. Some of the questions were not easy to understand and, in some cases, respondents had to figure them out by themselves. Furthermore, the size of the sample does allow for hard-and-fast conclusions to be drawn or for improvements to be planned out. Comparisons with the 2014 survey

should be taken with caution as the universe of HPDs considered then was different from that in the 2019 survey.

In short, the data obtained from the 2019 SEFH survey suggest that HPDs in Spanish hospitals are understaffed with respect to specialist pharmacists. It must be said however that the number of pharmacists integrated into clinical units experienced a twofold increase as compared with 2014. A greater presence of automation was observed in the logistics of medication dispensing, while there is still significant room for improvement in terms of making the compounding process safer and more traceable. Access to these results may be of great assistance to HPDs, and to SEFH as a whole, in establishing the relevant action plans to address the concerns highlighted by the survey. SEFH is committed to periodically updating this information as part of its efforts to monitor and encourage the development of hospital pharmacy in Spain.

Funding:

This study was funded by the Spanish Society of Hospital Pharmacists.

Acknowledgements

The authors would like to thank the heads of the different hospital pharmacy departments that took time to participate in the survey, as well as SEFH's regional representatives for their assistance in spreading the word about the project and the SEFH staff as a whole for their support and encouragement.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

This study provides data about the overall situation of Spanish hospital pharmacy departments in terms of their structure, human resources and technological capabilities. Although some published studies do review the results of questionnaires pertaining specifically to the realm of hospital pharmacy, none of them provides an overview of hospital pharmacy departments, stratifying them based on type of hospital ownership and hospital size. This work should be used as a foundation upon which annual surveys including the different dimensions of our specialty are developed, following the example of the European Association Hospital Pharmacy and the American Society of Hospital Pharmacists. The comparative outcomes extracted from such surveys would allow an in-depth understanding of the situation facing hospital pharmacy department, which would be a first step toward improving the standards of our profession.

List of participating HPDs:

Andalucía: Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez (Huelva), Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía (Córdoba), Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla), Hospital Comarcal Valle de los Pedroches (Pozoblanco), Hospital Universitario de Puerto Real (Puerto Real), Hospital Universitario de Valme (Sevilla), Agencia Sanitaria Hospital Costa del Sol (Málaga), Agencia Sanitaria Hospital de Poniente (Almería), Hospital Universitario Torrecárdenas (Torrecárdenas), Hospital Dr. Pascual (Málaga), Hospital San Juan de Dios del Aljarafe (Sevilla), Centro Asistencial San Juan de Dios de Málaga, Hospital Mediterráneo Grupo HLA (Almería), Hospital QuirónSalud (Córdoba), Hospital Vithas Xanit Internacional (Benalmádena), Hospital Universitario de Jaén (Jaén), Hospital Punta de Europa (Algeciras), Hospital Santa Ana (Motril), Hospital Cruz Roja Española (Córdoba), Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir (Andújar). **Aragón:** Hospital Maz (Zaragoza), Clínica Montpelier (Zaragoza), Hospital San Juan de Dios (Zaragoza), Centro Neuropsiquiátrico Nitra. Sra. del Carmen (Zaragoza), Hospital Viamed Montecana (Zaragoza), CRP Nuestra Sra. del Pilar (Zaragoza), Hospital Rojo Villanova (Zaragoza), Hospital Real de Nuestra Sra. de Gracia (Zaragoza), Hospital Ernest Lluch (Calatayud), Hospital General de la Defensa (Zaragoza), Hospital Universitario Miguel Serret (Zaragoza), Hospital de Jaca (Jaca), Hospital San José (Teruel), Hospital

Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). **Cantabria:** Hospital Comarcal Sierrallana (Torrelavega), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). **Castilla y León:** Complejo Asistencial de Ávila (Ávila), Complejo Asistencial de Zamora (Zamora), Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca), Complejo Asistencial de Soria (Soria), Clínica Santa Teresa (Ávila), Hospital Comarcal Santiago Apóstol (Miranda de Ebro), Hospital El Bierzo (Ponferrada), Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid). **Castilla-La Mancha:** Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara), QuirónSalud (Ciudad Real), Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (Albacete), Hospital Nacional de Paraplégicos (Toledo), Hospital Virgen de la Luz (Cuenca), Hospital General de Almansa (Almansa), Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan), Hospital General de Tomelloso (Tomelloso), Hospital General Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real). **Cataluña:** Hospital Universitari Sagrat Cor (Barcelona), Mutua Midat Cyclops (Barcelona), Hospital sociosanitario Mutua Güell (Barcelona), Hestia Palau (Barcelona), Hospital Clinic Barcelona (Barcelona), Corporació Salut Maresme i la Selva (Barcelona), Hospital Dos de Maig (Barcelona), Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), Nou Hospital Evangélic (Barcelona), Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona), Hospital del Mar (Barcelona), Parc sanitari Sant Joan de Déu (Sant Boi de Llobregat), Clínica Girona (Girona), Hospital de Sant Celoni (Sant Celoni), Institut Català d'oncologia (Hospitalet de Llobregat), Badalona Serveis Assistencials (Badalona), Hospital de Terrassa (Terrassa), Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida), Hospital Mútua Terrassa (Terrassa), Hospital de Mataró (Mataró), Fundació Hospital Esperit Sant (Santa Coloma de Gramenet), Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat), Hospital Universitario de Bellví (Hospitalet de Llobregat). **Comunidad de Madrid:** Hospital Universitario de Torrejón (Torrejón de Ardoz), Hospital Universitario Moncloa (Madrid), Hospital Fraternidad-Muprespa (Madrid), Fundación Vionorte Laguna (Madrid), Hospital Universitario La Paz (Madrid), Hospital Universitario La Princesa (Madrid), Hospital Universitario Infanta Sofía (Madrid), Hospital Fuensanta (Madrid), Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid), Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés), Hospital Universitario de Móstoles (Móstoles), Hospital del Henares (Coslada), Hospital Central de la Defensa (Madrid), Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid), Hospital Universitario Sanitas La Moraleja (Madrid), Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid), Hospital Clínico San Carlos (Madrid), Hospital Universitario 12 de octubre (Madrid), Hospital del Tajo (Madrid), Centro Penitenciario Madrid VII (Madrid), Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid), Hospital Virgen de la Poveda (Villa del Prado), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares), Hospital Universitario de Fuenlabrada (Fuenlabrada), Hospital de la Zarzuela (Madrid), Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Alcorcón), Hospital HM Torreldones (Torreldones), Hospital Guadarrama (Guadarrama), Hospital Central de la Cruz Roja (Madrid), Hospital La Fuenfria (Cercadilla), Casa de las Hermanas Hospitalarias del Sagrado Corazón de Jesús (Ciempozuelos), Hospital Universitario Infanta Cristina (Parla), Hospital José Germain (Leganés), Hospital Virgen del Mar (Madrid), Hospital El Escorial (El Escorial), Hospital QuirónSalud San José (Madrid), Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid), Hospital Universitario del Sureste (Arganda del Rey), Hospital Universitario de Getafe (Getafe). **Comunidad**

Valenciana: Hospital Intermutual de Levante (Valencia), Hospital Universitario de Vinalopó (Elche), Hospital Universitario Torreveja (Torreveja), Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia), Hospital Universitario de Sant Joan (Alicante), Sociosanitario La Florida (Alicante), Hospital de La Magdalena (Castellón de la Plana), Hospital de Sagunto (Sagunto), Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia), Hospital San Carlos de Denia Grupo HLA (Denia), Hospital Lluís Alcanyis (Xàtiva), Hospital General Universitario de Castellón (Castellón de la Plana), Hospital Francesc de Borja (Gandia), Vithas Perpetuo Internacional (Alicante), Hospital Psiquiátrico Penitenciario de Alicante y Centro Penitenciario (Alicante), Hospital General Universitario de Elche (Elche), Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia), Hospital Clínica Benidorm (Benidorm), Hospital La Malvarrosa (Valencia), Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Arnau de Vilanova (Valencia). **Extremadura:** Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (Badajoz), Complejo Hospitalario de Cáceres (Cáceres), Hospital Virgen del Puerto (Plasencia). **Galicia:** Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra-Hospital do Salnés (Pontevedra), Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo), Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela), Hospital Arquitecto Marcide (El Ferrol), Hospital Virxe da Xunqueira (A Coruña), Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (Ourense), Centro Médico El Carmen (Ourense), Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo). **Islas Baleares:** Hospital de Llevant (Porto Cristo), Hospital Can Misses (Elvissa), Hospital Comarcal de Inca (Inca), Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca), Hospital Manacor (Manacor). **Islas Canarias:** Dr. José Molina Orosa (Arrecife de Lanzarote), Hospital Universitario Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria). **La Rioja:** Hospital Universitario San Pedro (Logroño). **Comunidad Foral de Navarra:** Residencia Mayores de San Adrián (San Adrián), Residencia Casa Misericordia (Pamplona), Centro San Francisco Javier (Pamplona), SF Sociosanitario del Servicio Navarro de Salud (Pamplona), Clínica Arcángel San Miguel (Pamplona), San Juan de Dios Residencia Landazábal (Burlada), Clínica Psiquiátrica Padre Menni (Pamplona), Residencia La Vaguada (Pamplona), Hospital Reina Sofía Tudela (Tudela), Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona). **País Vasco:** Clínica La Asunción (Tolosa), Hospital Universitario Basurto (Bilbao), Hospital Zamudio (Zamudio), QuirónSalud Bizkaia (Erandio), HUA Txagorritxu (Vitoria), Hospital San Eloy (Barakaldo), Hospital Alto Deba (Arrasate-Mondragón), Hospital de Zumárraga-OSI Goierri Alto Urola (Zumárraga), Hospital Santa Marina (Bilbao), Clínica Imaq Zorrotzaurre (Bilbao), Fundación Onkologikoa (San Sebastián), OSI Bidasoa Hospital (Hondarribia), Hospital de Mendaro (Mendaro), Hospital Ricardo Bermeingham (San Sebastián), Hospital de Galdakao-Usansolo (Galdakao), Hospital Urduliz- Alfredo Espinosa (Urduliz), Hospital San Juan de Dios Mondragón (Mondragón), Hospital Universitario Donostia (Donostia- San Sebastián), Hospital Gorliz (Gorliz), Hospital Cruz Roja (Bilbao), Hospital San Juan de Dios (Santurtzi), Hospital Psiquiátrico de Álava (Vitoria-Gasteiz). **Principado de Asturias:** Fundación Hospital de Jove (Gijón), Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), Clínica Asturias (Oviedo), Hospital Begoña de Gijón (Gijón), Instituto oftalmológico Fernández-Vega (Oviedo), Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón). **Región de Murcia:** Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital Nuestra Señora del Perpetuo Socorro (Cartagena), Hospital Universitario Rafael Méndez (Lorca), Hospital Los Arcos Mar Menor (San Javier).

Bibliography

1. Circular 11/91, de 17 de abril de 1992, por el que se establece el cambio de ámbito de prescripción y dispensación en distintas especialidades farmacéuticas. Prosereme V. Dirección General de Farmacia y Productos. Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [accessed 09/26/2020]. Available at: <https://www.mscbs.gob.es/gl/biblioPublic/publicaciones.do?metodo=detallePublicacion&publicacion=7013>
2. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, et al. Implantación de consultas externas monográficas de atención farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-6.
3. Pérez-Moreno MA, Rodríguez-Camacho JM, Calderón-Hernanz B, Comas-Díaz B, Tarradas-Torras J. Clinical relevance of pharmacist intervention in an emergency department. *Emerg Med J.* 2017;34(8):495-501.
4. Otero López MJ, Bermejo Vicedo T, Moreno Gómez AM, Aparicio Fernández MA, Palomo Cobos I, Grupo de Trabajo TECNO de la SEFH. Analysis of the implementation of safety practices in the automated medication dispensing cabinets. *Farm Hosp.* 2013;37(6):469-81.
5. Gilráldez J. Los farmacéuticos de hospital ante el cuarto año de especialización. *Farm Hosp.* 2001;25(3):127-8.
6. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Beobide-Tellería I, Ferro-Uriguen A, Alonso-Renedo J, Casas-Herrero Á, et al. Medicine optimization strategy in an acute geriatric unit: The pharmacist in the geriatric team. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(6):530-6.
7. Rodríguez-González CG, Herranz-Alonso A, Escudero-Vilaplana V, Ais-Larigoitia MA, Iglesias-Peinado I, Sanjurjo-Sáez M. Robotic dispensing improves patient

- safety, inventory management, and staff satisfaction in an outpatient hospital pharmacy. *J Eval Clin Pract.* 2019;25(1):28-35.
8. Martínez-Cutillas J, Hernández-Corredoira V, de la Rubia-Nieto MA, Poquet-Jorret JE, Witting-Collado F, Duero Adrados M, et al. Return on investment (ROI) in automation of drug storage and dispensing in spanish hospitals. *Eur J Clin Pharm.* 2017;19(6):360-73.
 9. Sanjurjo M, Ribas J. ¿Cómo estamos? [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo 2020 de la SEFH; 2010 [accessed 09/16/2020]. Available at: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/2020/index.php/actividades/presentaciones>
 10. Wang W, Zhu M, Guo D, Chen C, Wang D, Pei F, et al. Off-Label and Off-NCCN Guidelines Uses of Antineoplastic Drugs in China. *Iran J Public Health.* 2013;42(5):472-9.
 11. Martínez-Bautista MJ, Mangues-Bafalluy I, Cajarville-Ordoñana G, Carreras-Soler MJ, Clopés-Estela A, Moreno-Martínez E. Survey of oncohematological pharmaceutical care situation in Spain. *Farm Hosp.* 2019;43(6):194-201.
 12. García-Martín A, Maroun-Eid C, Campino-Villegas A, Oliva B, Herrero-Ambrosio A, Quintana-Díaz M. Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias. *Farm Hosp.* 2017;3(3):357-70.
 13. Evolución de la implantación de prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales españoles [2007-2011]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
 14. Kohl S. EAHF releases results of 2019 medicines shortages survey. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(4):243.
 15. Pérez-Encinas M (coordinadora). Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [accessed 09/16/2020]. Available at: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informesituacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
 16. Grupo TECNÓ de la SEFH. Catálogo de Productos y Facturación [Internet]. 2ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009 [accessed 09/10/2020]. Available at: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/urvs/ACSFH2009_2.pdf
 17. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Monitoring and patient education-2018. *Am J Health-Syst Pharm.* 2019;76(14):1038-58.
 18. Schneider PJ, Pedersen CA, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2017. *Am J Health-Syst Pharm.* 2018;75(16):1203-26.
 19. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing-2016. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017;74(17):1336-52.
 20. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Monitoring and patient education-2015. *Am J Health-Syst Pharm.* 2016;73(17):1307-30.
 21. Horák P, Gibbons N, Sýkora J, Batista A, Underhill J. EAHF statements survey 2016: sections 1, 3 and 4 of the European Statements of Hospital Pharmacy. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(5):258-65.
 22. Horák P, Underhill J, Batista A, Amann S, Gibbons N. EAHF European Statements Survey 2017, focusing on sections 2 (Selection, Procurement and Distribution), 5 (Patient Safety and Quality Assurance) and 6 (Education and Research). *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(5):237-44.
 23. Joint Commission International. Estándares de acreditación para hospitales de Joint Commission International [Internet]. Illinois; 2014 [accessed 09/10/2020]. Available at: https://www.jcinc.com/-/media/deprecated-unorganized/imported-assets/jcr/default-folders/items/ebjih14s_sample_pagespdf.pdf?db=web&hash=2FDF6AAA5982DDD7F436F6705EADE529
 24. Real Decreto Ley 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 177 [25 de julio de 2015] [accessed 09/10/2020]. Available at: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1/dof/spa/pdf>
 25. Frontini R, Miharija-Gala T, Sýkora J. EAHF Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: Part 1. General frame and staffing. *Eur J Hosp Pharm.* 2012;19(4):385-7.
 26. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing-2019. *Am J Health-Syst Pharm.* 2020;77(13):1026-50.
 27. Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(4):135-40.
 28. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM (coordinadores). Modelo integración del farmacéutico especialista [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017 [accessed 09/12/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/images/modelo-integracion-del-farmacéutico-especialista.pdf>
 29. Franco Sereno MT, Pérez Serrano R, Ortiz Díaz-Miguel R, Espinosa González MC, Abdel-Hadi Álvarez H, Ambrós Checa A, et al. Pharmacist Adscription To Intensive Care: Generating Synergies. *Med Intensiva.* 2018;42(9):534-40.
 30. Giménez E, Reynolds J, Espallargues M. Evaluación del impacto económico, organizativo y de la seguridad de la dispensación robotizada de fármacos en hospitales en España. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2019. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
 31. Sola Bonada N, Álvarez Díaz AM, Codina Jané C y Grupo TECNÓ de la SEFH. Papel del farmacéutico en el diseño, desarrollo e implantación de sistemas de soporte a la prescripción de medicamentos. *Farm Hosp.* 2016;6(6):457-76.
 32. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins MT, Long RD, Shipman CJ, et al. ASHP Statement on Telepharmacy. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017;74(9):e236-41.
 33. Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñero XM, et al. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp.* 2020;44(4):174-81.

**CASO CLÍNICO**

Artículo bilingüe inglés/español

Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso

Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case

Reyes Serrano-Giménez¹, Enrique Contreras-Macías¹, Ana García-Bernal²,
María José Fobelo-Lozano¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. España. ²Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España.

Autor para correspondencia

Reyes Serrano-Giménez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen de Valme
Avda. Bellavista s/n
41014 Sevilla, España.

Correo electrónico:
reysergim@gmail.com

Recibido el 3 de junio de 2020;
aceptado el 27 de julio de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11521

Cómo citar este trabajo

Serrano-Giménez R, Contreras-Macías E, García-Bernal A, Fobelo-Lozano MJ. Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso. *Farm Hosp.* 2020;44(6):297-9.

Resumen

Las úlceras corneales se incluyen dentro de un grupo heterogéneo de lesiones oculares, las cuales pueden ser de gravedad variable. Cuando los pacientes no responden al tratamiento, incluyendo incluso el trasplante corneal, se crea la necesidad de explorar otras alternativas.

Presentamos el caso de un paciente que sufrió una salpicadura ocular del contenido de una batería de automóvil por accidente. Esta lesión corneal, fue refractaria al tratamiento farmacológico e incluso quirúrgico. Tras cuatro años de persistencia de la úlcera corneal, se inició un tratamiento tópico con insulina 50 UI/ml. Se observó mejoría de forma evidente y actualmente el paciente ha recuperado completamente el epitelio corneal.

Hoy en día, las evidencias disponibles del uso tópico de la insulina para el tratamiento de las úlceras corneales se centran en pacientes diabéticos. En los pacientes no diabéticos, la evidencia se limita a una serie de casos de úlceras neurotróficas corneales y al caso de un paciente que presentó un defecto epitelial persistente después de la resección de un neurinoma. Este caso, presenta la experiencia de uso de una formulación magistral de insulina oftálmica con eficacia y ausencia de toxicidad en un paciente no diabético con una úlcera corneal post-caústica resistente al resto de tratamientos.

Abstract

Corneal ulcers are included in a heterogeneous group of eye injuries. When patients do not respond to treatment, including even corneal transplant, other alternatives need to be explored.

We present a case of a patient who suffered an accidental spillage from the contents of a car battery. This corneal lesion was refractory to both surgical and pharmacological treatment. After four years of a persistent ulcer, insulin topical treatment 50 IU/mL was started. Improvement began to be observed and currently the patient has completely recovered the corneal epithelium.

Nowadays, evidence of the topical insulin use for the treatment of corneal ulcers is higher in diabetic patients. In non-diabetic patients, evidence is restricted to a series of cases of neurotrophic corneal ulcers and a case report of a patient who presented a persistent epithelial defect after resection of a neurinoma. This case presents the experience of using an insulin drop formulation with effectiveness and absence of toxicity in a patient non-diabetic with a post-caustic corneal ulcer.

PALABRAS CLAVE

Úlcera corneal; Insulina; Colirio; Administración oftálmica; Oftalmología.

KEYWORDS

Corneal ulcer; Insulin; Eye drops; Ophthalmic administration; Ophthalmology.



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

Las úlceras corneales son lesiones que, en casos graves, pueden provocar incluso ceguera. Entre los distintos tipos de úlceras corneales se encuentran las de origen cáustico. Las lesiones cáusticas con afectación de la córnea se consideran urgencias oftalmológicas que requieren su tratamiento precoz para minimizar la morbilidad a la que están asociadas.

Se habla de causticación ocular cuando la esclera, la conjuntiva, la córnea o los párpados sufren daños como consecuencia del contacto directo con agentes abrasivos. El tratamiento inicial consiste en colirios antibióticos, con corticoides o midriáticos; en casos más graves podría ser necesario recurrir a técnicas quirúrgicas como el trasplante de córnea.

Algunos estudios han referido que las erosiones epiteliales corneales en animales diabéticos parecen responder favorablemente a la aplicación de insulina tópica¹. Sin embargo, la experiencia de aplicación tópica de insulina en casos de úlceras corneales humanas es limitada, tanto en pacientes diabéticos^{2,3} como no diabéticos^{4,5}. Presentamos el caso de un paciente no diabético con una úlcera corneal postcáustica resistente al tratamiento convencional tratada con colirio de insulina.

Descripción del caso

Paciente varón, de 41 años, sin antecedentes personales de interés, que acudió al servicio de urgencias (julio de 2015) tras sufrir una salpicadura ocular accidental del contenido de la batería de un automóvil. En primer lugar se le realizó un lavado exhaustivo con suero fisiológico, extrayéndose restos del fluido cáustico. Concluido el lavado, al observarse hiperemia mixta y lesiones en la zona inferior del ojo derecho y en la totalidad del ojo izquierdo, se decidió llevar a cabo un desbridamiento. Tras la colocación de lentillas terapéuticas en ambos ojos, se le prescribió la administración de colirios de tobramicina, dexametasona y atropina, durante una semana.

Tras mes y medio (agosto de 2015), el ojo izquierdo seguía mostrando una úlcera en el epitelio inferior, a pesar del tratamiento con lentillas terapéuticas y la aplicación tópica de tobramicina, diclofenaco, lágrimas artificiales y suero autólogo. En diciembre de 2015, el paciente desarrolló una perforación en la córnea con prolapso del iris, lo que hizo necesaria la realización de una queratoplastia penetrante (trasplante de córnea). A lo largo del año siguiente, el paciente requirió tratamiento quirúrgico con recubrimiento de la córnea con membrana amniótica, además de las medidas ya tomadas (administración de corticoides, antibióticos y suero autólogo). La lesión corneal del ojo izquierdo se mantuvo, desarrollándose un entropión en el párpado superior que requirió cirugía en 2017. En el postope-

riorio surgieron problemas con la lente terapéutica, que se desprendió accidentalmente, registrándose tras este incidente un empeoramiento de la sintomatología de la úlcera, que obligó a realizar una intervención de trepanación de córnea.

Entre los años 2018 y 2019 persistió la lesión corneal, siendo resistente a tratamiento tanto quirúrgico como farmacológico. En ese momento se propuso iniciar tratamiento con colirio de insulina (diciembre 2019), preparándose una formulación tópica de insulina 50 UI/ml (1 UI/gota), que se administró según una pauta de 1-2 gotas/4 veces al día². Se le asignó una estabilidad de tres días, en nevera y protegido de la luz². Transcurridos dos meses se observó una disminución en el tamaño de la lesión (Figuras 1 y 2). Por otro lado, no se detectó ningún problema de toxicidad; actualmente, tras tres meses de tratamiento, se ha registrado una recuperación total del epitelio corneal. La aplicación del colirio se mantendrá de momento, evaluándose más adelante la posibilidad de una retirada gradual del tratamiento.

Discusión

El uso de insulina en el tratamiento de lesiones corneales se describió por primera vez en 1945⁶ en cinco casos heterogéneos, donde no se especificaba si los pacientes sufrían o no diabetes. En uno de ellos, la insulina se administró mediante colirio (sin detallarse la concentración ni la dosis empleada) y en cuatro casos se utilizó la vía sistémica, observándose una evolución positiva en todos los pacientes.

En la actualidad existen varias series retrospectivas de casos² y ensayos clínicos³ relativos a la aplicación tópica de insulina en pacientes diabéticos con defectos epiteliales corneales. No obstante, en el caso de pacientes no diabéticos, sólo se han publicado varias series de casos^{4,5}.

Aún no se conoce con exactitud el mecanismo por el que la aplicación tópica de insulina podría mejorar las úlceras en pacientes no diabéticos. Se ha descrito la presencia de receptores insulínicos en la córnea⁷, sugiriéndose en un estudio preclínico que dichos receptores podrían explicar el papel que desempeña el factor de crecimiento insulínico en la reparación del tejido corneal⁸.

Bastion *et al.*² publicaron en 2013 un estudio retrospectivo para determinar si la administración oftálmica de insulina contribuía a mejorar las erosiones en el epitelio de la córnea inducidas por la cirugía vitreorretiniana en pacientes diabéticos. El estudio comparaba un brazo de tratamiento en el que los pacientes recibían insulina [cinco ojos de pacientes diabéticos tratados con colirio de insulina 50 UI/ml, 1-2 gotas (1 UI por gota)/4 veces al día] con un brazo de control en el que los sujetos recibían tratamiento

Figura 1. Imagen del ojo antes del tratamiento con insulina tópica (diciembre de 2019).

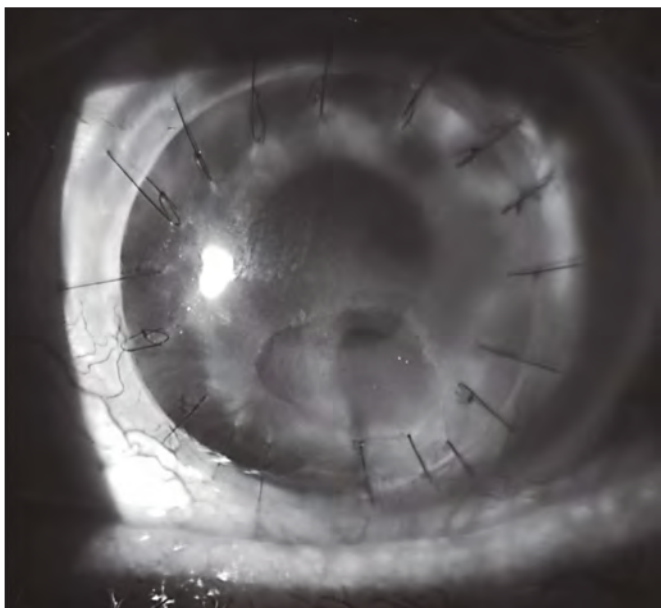


Figura 2. Imagen del ojo tras el tratamiento con insulina tópica (febrero de 2020).



convencional (cinco ojos de pacientes diabéticos y cinco de pacientes no diabéticos). A pesar del reducido tamaño de la muestra, los autores concluyeron que era posible el uso de insulina tópica de forma más efectiva y segura que el tratamiento convencional.

En 2017, Fai *et al.*³ llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en 32 pacientes diabéticos con defectos epiteliales corneales secundarios a cirugía vitreoretiniana. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir insulina tópica en tres concentraciones diferentes, o placebo. La concentración de insulina tópica de 0,5 UI/gota demostró ser superior a las otras concentraciones, con diferencias estadísticamente significativas en relación con el grupo placebo ($p = 0,036$).

En cuanto a los pacientes no diabéticos, las evidencias son más escasas. En 2017, Wang *et al.*⁴ describieron el uso de insulina tópica en algunos casos de pacientes con úlceras neurotróficas resistentes a tratamiento convencional. Se trataba de seis casos heterogéneos (dos niños y cuatro adultos) en los que se utilizó un colirio de insulina de concentración 1 UI/ml (insulina regular combinada con lágrimas artificiales a base de polietilenglicol y propilenglicol), tres veces al día, durante 7-25 días. El resultado fue favorable en todos los pacientes. Un paciente desarrolló una queratopatía cristalina, pero ésta fue atribuida al uso prolongado de corticoides.

En 2019 Galvis *et al.*⁵ publicaron el caso de un paciente que desarrolló un defecto epitelial persistente tras la resección de un neurinoma del acústico. La aplicación tópica de insulina (1 UI/ml) consiguió una mejoría de la zona lesional en los cinco días posteriores. Tras dos semanas de tratamiento con insulina, el defecto epitelial evolucionó favorablemente hasta su resolución. La mezcla se preparó diluyendo insulina humana en una solución de polietilenglicol 400/propilenglicol (Humulina N[®] diluida en Systane Ultra[®]), administrándose 1 gota/4 veces al día.

A día de hoy, no existe ninguna publicación acerca del tratamiento de pacientes no diabéticos con úlceras corneales postcáusticas resistentes a tratamiento quirúrgico y farmacológico. En el caso que nos ocupa,

aunque el tratamiento con insulina tópica fue prolongado y podrían haber influido otros factores, es preciso resaltar que el paciente había sido sometido a otros tratamientos durante años, sin mostrar ninguna respuesta y sólo comenzó a mejorar cuando empezó a recibir insulina.

En relación con la seguridad, la experiencia en el uso de insulina en el ojo humano es limitada, tanto *in vitro* como en la clínica. En cuanto a la práctica clínica, un estudio de Bartlett *et al.*⁹ investigó la toxicidad local de la insulina en el ojo humano a lo largo de un periodo prolongado de administración de dosis múltiples; se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo en ocho voluntarios sanos. Los sujetos recibieron 50 µl de suero fisiológico que contenía 100 UI/ml de insulina en un ojo, y 50 µl de placebo (suero fisiológico sólo) en el ojo contrario, administrados dos veces al día durante ocho semanas. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los ojos tratados con insulina y los tratados con placebo. Este estudio demostró que la insulina (100 UI/ml) administrada en una solución de suero fisiológico no es tóxica para el ojo humano.

No obstante, sería deseable que futuros estudios evaluaran el efecto de formulaciones de mayor estabilidad, especialmente en relación con el punto de vista microbiológico, que resulten más cómodas para el paciente.

Este caso presenta la experiencia del uso de una formulación de insulina en gotas oftálmicas, con efectividad y ausencia de toxicidad, en el tratamiento de un paciente no diabético con una úlcera corneal postcáustica resistente a tratamiento convencional.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Zagon IS, Sassani JW, McLaughlin PJ, Klocek MS. Use of Topical Insulin to Normalize Corneal Epithelial Healing in Diabetes Mellitus. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(8):1082-8.
2. Bastion ML, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. *Med J Malaysia*. 2013;68:208-16.
3. Fai S, Ahem A, Mustapha M, Mohd Noh UK, Bastion MC. Randomized Controlled Trial of Topical Insulin for Healing Corneal Epithelial Defects Induced During Vitreoretinal Surgery in Diabetics. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(5):418-24. DOI: 10.22608/APO.201780
4. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, *et al.* The use of topical insulin to treat refractory neurotrophic corneal ulcers. *Cornea*. 2017;36(11):1426-8. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001297
5. Galvis V, Niño CA, Tello A, Grice JM, Gómez MA. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after resection of acoustic neuroma. *Arch Soc Esp Otolmol*. 2019;94(2):100-4. DOI: 10.1016/j.oftal.2018.06.003
6. Aynsley TR. The use of insulin in the treatment of corneal ulcers. *Br J Ophthalmol*. 1945;29:361-3.
7. Nishida T, Chikama T, Morishige N, Yagai R, Yamada N, Saito J. Persistent epithelial defects due to neurotrophic keratopathy treated with a substance p-derived peptide and insulin-like growth factor1. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51(6):442-7.
8. Naeser P. Insulin receptors in human ocular tissues: Immunohistochemical demonstration in normal and diabetic eyes. *Ups J Med Sci*. 1997;102:35-40.
9. Bartlett JD, Turner-Hensen A, Atchinson JA, Woolley TW, Pillion DJ. Toxicity of insulin administration chronically to human eye in vivo. *J Ocul Pharmacol Th*. 1994;10(1):101-7.



CLINICAL CASE

Bilingual edition English/Spanish

Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case

Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso

Reyes Serrano-Giménez¹, Enrique Contreras-Macías¹, Ana García-Bernal²,
María José Fobelo-Lozano¹

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. Spain. ²Ophthalmology Department, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, Spain.

Author of correspondence

Reyes Serrano-Giménez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen de Valme
Avda. Bellavista s/n
41014 Sevilla, Spain.

Email:
reysergim@gmail.com

Received 3 June 2020;
Accepted 27 July 2020.
DOI: 10.7399/fh.11521

How to cite this paper

Serrano-Giménez R, Contreras-Macías E, García-Bernal A, Fobelo-Lozano MJ. Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case. Farm Hosp. 2020;44(6):297-9.

Abstract

Corneal ulcers are included in a heterogeneous group of eye injuries. When patients do not respond to treatment, including even corneal transplant, other alternatives need to be explored.

We present a case of a patient who suffered an accidental spillage from the contents of a car battery. This corneal lesion was refractory to both surgical and pharmacological treatment. After four years of a persistent ulcer, insulin topical treatment 50 IU/mL was started. Improvement began to be observed and currently the patient has completely recovered the corneal epithelium.

Nowadays, evidence of the topical insulin use for the treatment of corneal ulcers is higher in diabetic patients. In non-diabetic patients, evidence is restricted to a series of cases of neurotrophic corneal ulcers and a case report of a patient who presented a persistent epithelial defect after resection of a neuroinoma. This case presents the experience of using an insulin drop formulation with effectiveness and absence of toxicity in a patient non-diabetic with a post-caustic corneal ulcer.

Resumen

Las úlceras corneales se incluyen dentro de un grupo heterogéneo de lesiones oculares, las cuales pueden ser de gravedad variable. Cuando los pacientes no responden al tratamiento, incluyendo incluso el trasplante corneal, se crea la necesidad de explorar otras alternativas.

Presentamos el caso de un paciente que sufrió una salpicadura ocular del contenido de una batería de automóvil por accidente. Esta lesión corneal, fue refractaria al tratamiento farmacológico e incluso quirúrgico. Tras cuatro años de persistencia de la úlcera corneal, se inició un tratamiento tópico con insulina 50 UI/ml. Se observó mejoría de forma evidente y actualmente el paciente ha recuperado completamente el epitelio corneal.

Hoy en día, las evidencias disponibles del uso tópico de la insulina para el tratamiento de las úlceras corneales se centran en pacientes diabéticos. En los pacientes no diabéticos, la evidencia se limita a una serie de casos de úlceras neurotróficas corneales y al caso de un paciente que presentó un defecto epitelial persistente después de la resección de un neurinoma. Este caso, presenta la experiencia de uso de una formulación magistral de insulina oftálmica con eficacia y ausencia de toxicidad en un paciente no diabético con una úlcera corneal post-caústica resistente al resto de tratamientos.

KEYWORDS

Corneal ulcer; Insulin; Eye drops; Ophthalmic administration; Ophthalmology.

PALABRAS CLAVE

Úlcera corneal; Insulina; Colirio; Administración oftálmica; Oftalmología.



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

Corneal ulcers are lesions that can cause in severe cases, blindness. Corneal ulcers may have a caustic origin, among others. Caustic injuries with corneal affectionation are considered an ophthalmological emergency that requires early treatment to minimize the morbidity they present.

We speak of ocular caustication when the sclera, conjunctiva, cornea or eyelids are damaged by direct contact with abrasive agents. Initial treatment is based on antibiotic, corticosteroid and mydriatic eye drops; in cases of more severe injury, surgical techniques, including corneal transplant, may even be required.

Corneal epithelial erosions in diabetic animals appear to respond to topical insulin, according to some studies¹. However, topical insulin experience for corneal ulcer treatment is limited, both in diabetics^{2,3} and non-diabetics^{4,5}. We present the case of a non-diabetic patient with a post-caustic corneal ulcer, refractory to usual treatment, treated successfully with insulin eye drops.

Case description

A 41-year-old male, with no personal history of interest, went to the Emergency Department (July, 2015) because of an accidental spillage from the contents of a car battery. There, it was performed an abundant washing with saline solution and residues from the incident were removed. Then, it was observed a mixed hyperemia with lesions in the lower right eye and in the whole left eye (LE), so a debridement was performed. After, therapeutic contact lenses were placed in both eyes and tobramycin, dexamethasone and atropine eye drops were prescribed for one week.

A month and a half later (August, 2015), LE maintained the lower epithelial ulcer, despite treatment with a therapeutic contact lens and topical treatment with tobramycin, diclofenac, autologous serum and artificial tears. In December 2015, the patient presented an ulcer perforation with iris prolapse, so it was scheduled for penetrating keratoplasty. From the year onwards, the patient needed surgical treatment with amniotic membrane coating, in addition to the other measures adopted (corticoids, antibiotics and autologous serum eye drops). The LE corneal lesion remained, developing an upper entropion that required surgery in 2017. In the post-operative period, it presented problems with the therapeutic contact lens (it detached spontaneously), describing after this event a worsening of ulcer symptomatology, requiring a corneal trephination intervention.

During 2018 and 2019, the corneal lesion persisted, being refractory to both surgical and pharmacological treatments. Then, it was proposed to initiate treatment with insulin eye drops (December 2019). A topical insulin

formulation was prepared at 50 IU/mL (1 IU/drop) with a dosage schedule of 1-2 drops/4 times daily². It was assigned with three days of stability² in the refrigerator and protected from light. Two months later, it was found a clear regression of the lesion size (Figures 1 and 2). On the other hand, no problem of toxicity has been detected; currently, the patient has been in treatment for three months and has completely recovered corneal epithelium. Treatment will be maintained chronically and its gradual withdrawal will be evaluated.

Discussion

Insulin use for corneal ulcers treatment was first described in 1945⁶ in five heterogeneous cases. It was not specified whether or not they were diabetic. In one of them, insulin was administered by eye drops (no concentration or dosage was specified) and in four cases by systemic route, with observed improvement in all patients.

Currently, there are some retrospective case series² and clinical trials³ about topical insulin in diabetic patients with corneal epithelial defects; however, in non-diabetic patients only a few case series have been described^{4,5}.

The mechanism by which topical insulin could improve ulcers in non-diabetic patients is not well understood. Insulin receptors in the cornea have been described⁷, which according to a pre-clinical study, could explain insulin growth factor's role as a modulator of healing at corneal level⁸.

Bastion ML *et al.*² published a retrospective study in 2013, to test whether ophthalmic insulin improved corneal epithelial erosions induced during vitreoretinal surgery in diabetic patients. They compared an active insulin treatment arm [five eyes of diabetics, on insulin treatment 50 IU/mL, 1-2 drops (1 IU per drop)/4 times daily] with a control arm on conventional treatment (five eyes of diabetic patients and five non-diabetics). Despite the small sample size, they considered that it was possible to apply corneal insulin safely and more effectively than conventional treatment.

Fai *et al.*³ conducted a randomized, double-blind clinical trial in 2017, involving 32 diabetic patients with corneal epithelial defects following vitreoretinal surgery. Patients were randomized to receive either topical insulin in three different concentrations, or placebo. Topical insulin at 0.5 IU/drop was superior to other concentrations, with statistically significant differences compared with the placebo group ($P = 0.036$).

Regarding to non-diabetic patients, there are less evidence. Wang *et al.*⁴ collected in 2017, the use of topical insulin in some cases of patients with neurotrophic ulcers refractory to usual treatment. These were six heterogeneous cases (two children and four adults). Insulin eye drops were used

Figure 1. Eye photograph before treatment with topical insulin (December 2019).

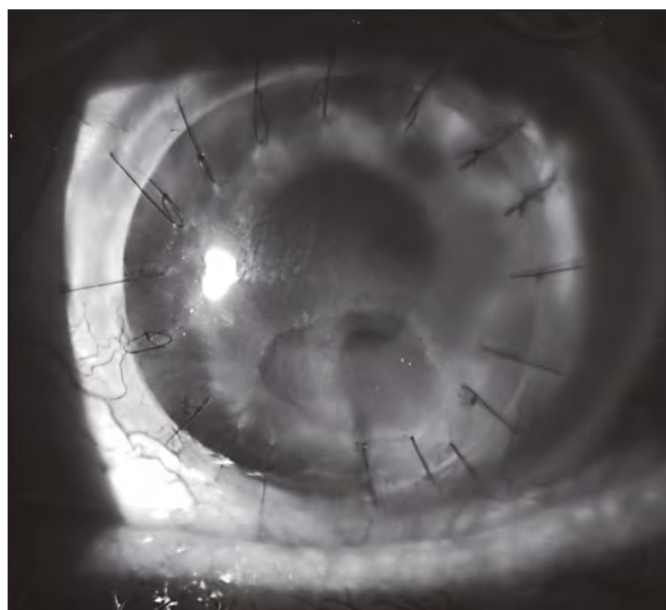


Figure 2. Eye photograph after treatment with topical insulin (February 2020).



at concentrations of 1 IU/mL (regular insulin added to polyethylene glycol and propylene glycol-based artificial tears), three times daily for a variable period of 7-25 days. The results obtained in all patients were positive. One patient developed crystalline keratopathy, but it was attributed to corticoids prolonged use.

Galvis *et al.*⁵ published in 2019, the case of a patient who presented a persistent epithelial defect after resection of an acoustic neurinoma. Topical insulin (1 IU/mL) was indicated and it was showed a decrease in the lesion area over the next five days. Two weeks after the start of insulin, the epithelial defect closed completely. The mixture was prepared by diluting human insulin in polyethylene glycol 400/propylene glycol (Humulin®N diluted in Systane Ultra®), indicating 1 drop/4 times a day.

At this time, there are no publications about treatment of non-diabetic patients with post-caustic corneal ulcers refractory to surgical and pharmacological treatments. Even though the treatment with topical insulin was long, and other factors may have played a role, the patient did not respond for years to other treatments and only began to improve when insulin was started.

Regarding to safety, there are limited experience with both, in vitro and clinical practice, with insulin use in the human eye. On the subject of clinical practice, one study, conducted by Bartlett *et al.*⁹, investigated the local

toxicity of insulin in human eyes during long-term, multidose administration. A prospective, randomized, placebo controlled, double-masked study was conducted involving eight healthy volunteers. Subjects were given 50 µL sterile saline containing 100 IU/mL insulin randomized to one eye, and 50 µL placebo (sterile saline) to the fellow eye, administered twice daily for eight weeks. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$) observed between insulin-treated and placebo-treated eyes. The results of this study showed that insulin (100 IU/mL) in saline is nontoxic to the human eye.

On the other hand, it would be desirable in future studies, the creation of formulations with a longer time of stability, especially microbiological, for a greater convenience of the patient.

This case presents the experience of using an insulin drop formulation with effectiveness and absence of toxicity, in the treatment of a non-diabetic patient with post-caustic corneal ulcer, refractory to conventional therapy.

Funding

No funding

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

1. Zagon IS, Sassani JW, McLaughlin PJ, Klocek MS. Use of Topical Insulin to Normalize Corneal Epithelial Healing in Diabetes Mellitus. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(8):1082-8.
2. Bastion ML, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. *Med J Malaysia.* 2013;68:208-16.
3. Fai S, Ahem A, Mustapha M, Mohd Noh UK, Bastion MC. Randomized Controlled Trial of Topical Insulin for Healing Corneal Epithelial Defects Induced During Vitreoretinal Surgery in Diabetics. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6(5):418-24. DOI: 10.22608/APO.201780
4. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, *et al.* The use of topical insulin to treat refractory neurotrophic corneal ulcers. *Cornea.* 2017;36(11):1426-8. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001297
5. Galvis V, Niño CA, Tello A, Grice JM, Gómez MA. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after resection of acoustic neuroma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2019;94(2):100-4. DOI: 10.1016/j.oftal.2018.06.003
6. Aynsley TR. The use of insulin in the treatment of corneal ulcers. *Br J Ophthalmol.* 1945;29:361-3.
7. Nishida T, Chikama T, Morishige N, Yagai R, Yamada N, Saito J. Persistent epithelial defects due to neurotrophic keratopathy treated with a substance p-derived peptide and insulin-like growth factor1. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51(6):442-7.
8. Naeser P. Insulin receptors in human ocular tissues: Immunohistochemical demonstration in normal and diabetic eyes. *Ups J Med Sci.* 1997;102:35-40.
9. Bartlett JD, Turner-Hensen A, Atchinson JA, Woolley TW, Pillion DJ. Toxicity of insulin administration chronically to human eye in vivo. *J Ocul Pharmacol Th.* 1994;10(1):101-7.



ÍNDICE DE AUTORES (Vol. 44-2020)

A

Abdel-Kader-Martín L., 20
 Aguilar-Ros A., 185
 Alaba-Trueba J., 92
 Aldaz-Pastor A., 192
 Alonso-Herreros J. M., 32
 Álvaro-Alonso E. A., 185
 Alzate J. P., 68
 Amorós-Paredes A., 77
 Anguita E., 279
 Arrieta-Navarro R., 198
 Arondo-Velasco A., 62
 Artacho-Criado S., 96
 Arteta-Jiménez M., 77
 Ausín-Herrero P., 230

B

Badia J. R., 16
 Barreda-Hernández D., 174
 Bastida C., 16
 Beobide-Telleria I., 92
 Bermejo-Vicedo T., 37
 Bernabeu-Martínez M. Á., 51
 Blanco-García F. J., 241
 Blasco-Blasco M., 109
 Briceño-Casado M. del P., 212, 218
 Burgos-San José A., 51, 192

C

Cáceres-Guido P., 222
 Calderón-Hernanz B., 272
 Calleja-Hernández M. Á., 100, 158, 288
 Calvo-Arbeloa M., 62
 Carballo-Martínez N., 230
 Carreras-Soler M. J., 26
 Carson S. L., 114
 Castro-Balado A., 123, 149
 Catalán A., 81
 Chilet-Rosell E., 109
 Climente-Martí M., 230
 Colmeiro-Echeberría D., 243
 Contreras-Macías E., 297

D

de Agustín-Sierra L., 182
 de Uña-Iglesias D., 243
 del Río-Durango M., 254
 Delgado-Sánchez O., 39, 174

Delgado-Silveira E., 3
 Díaz-Acedo R., 96
 Díaz-Carrasco M. S., 141
 Díez C., 16

E

Edo-Solsona M. D., 10
 Escobar-Rodríguez I., 185
 Escudero V., 81
 Espuny-Miró A., 141
 Esteve-Gimeno M. J., 238

F

Fénix-Caballero S., 212
 Fernández de Uzquiano E., 254
 Fernández-Cañabate E., 41
 Fernández-de Gamarra E., 198
 Fernández-Ferreiro A., 149
 Fernández-Llamazares C. M., 79, 135
 Fernández-Villalba E. M., 3
 Ferro-Uriguen A., 92
 Fobelo-Lozano M. J., 297
 Frías-Iniesta J., 254

G

Galván-Banqueri M., 96
 García-Basas L., 87
 García-Bernal A., 297
 García-Díaz B., 182
 García-Hernández F. J., 46
 García-Mina Freire M., 3
 García-Pellicer J., 288
 García-Salom P., 51
 García-Soler J. I., 141
 Garrido-Arévalo M., 182
 Garrido-Siles M., 192
 Gil-Gómez I., 3
 Gil-Navarro M. V., 20
 Gil-Sierra M. D., 212, 218
 Giménez-Poderos T., 198
 Gimeno-Gracia M., 127
 Gimeno-Jordá M. J., 198
 Gioia F., 125
 Gómez de Salazar-López de Silanes E., 87
 Gómez-Bastero A., 230
 Gómez-Salcedo P., 254
 González-Barcia M., 123
 González-Haba E., 141
 González-Haba-Peña E., 192

González-López J., 198
 González-Morcillo G., 272
 González-Porras J. R., 279
 Guisado-Gil A. B., 46

H

Hernández-García C., 1
 Herráez-Albendea M. M., 77
 Herrera-Puente P., 87

I

Insausti-Serrano A. M., 62

J

Juanes-Borrego A., 3

K

Knobel H., 163

L

Lamas-Díaz M. J., 1
 López-Álvarez P., 96
 López-García V. M., 230
 López-Hermoso C., 20
 López-Martí J. M., 243
 Lozano-Blázquez A., 198
 Lozano-Blázquez A., 288
 Lucena-Campillo M. A., 182

M

Maldonado C., 222
 Mangues-Bafalluy I., 192
 Manrique-Rodríguez S., 79
 Marcos J. A., 135
 Margusino-Framiñán L., 135, 174
 Martín de Rosales-Cabrera A. M., 32
 Martínez-Arrechea S., 92
 Martínez-Bautista M. J., 192
 Martínez-Navarro E., 81
 Martínez-Santana V., 41
 Martínez-Sesmero J. M., 100
 Mata J. J., 81
 Merino-Bohórquez V., 230
 Michalek C., 114
 Mondelo-García C., 149
 Monserrat-Iglesias L., 243
 Monte-Boquet E., 174

Morell-Baladrón A., 174
Moreno S., 125
Moreno-Martínez M. E., 26
Morillo-Verdugo R., 127
Muñoz-Burgos M., 46
Muñoz-Sánchez C., 26

N

Navarro C. E., 68
Navarro-Ruiz A., 51
Negro-Vega E., 174, 198
Nicolás-Picó J., 39
Núñez-Torrón-Stock C., 87

O

Ordóñez-Callamand E., 68
Ortega-Eslava A., 46

P

Palomo-De la Sota D., 238
Parrondo García F. J., 279
Peiró A. M., 109
Pérez-Catalán I., 238
Pérez-Encinas M., 288
Peris-Martí J. F., 3
Polo R., 163
Poveda-Andrés J. L., 10, 158, 288
Pueyo-López C., 87

Q

Queralti-Gorgas M., 37

R

Ramírez-Cruz S., 182
Ramos-Martínez B., 32
Ramudo-Cela L., 243
Rebollo J., 81
Rey-Piñeiro X. M., 174
Ríos-Sánchez E., 218
Riva N., 222
Robustillo-Cortés M. de las A., 127, 158
Rodríguez-Camacho J. M., 272
Roig-Martí C., 238
Ruiz de Hoyos M., 254
Ruiz-Cantero M. T., 109

S

Salazar-Santander C., 16
Sánchez D., 16
Sánchez-Cuervo M., 87
Sánchez-Rubio-Ferrández J., 127
Sanmartín-Fenollera P., 198
Santiago-Josefat B., 100
Santomé-Collazo J. L., 243
Santos-Ramos B., 20, 46
Sanz-Valero J., 51
Sarobe-Carricas M. T., 62
Schaiquevich P., 222

Serrano-Giménez R., 297
Soria-Soto M., 198
Soy D., 16
Sureda M., 81

T

Talens-Bolós A., 198
Tejedor-Prado P., 185
Tornador-Gaya N., 238
Torre-Lloveras I., 288
Tortajada-Goitia B., 135

U

Usó-Blasco J., 238

V

Vázquez M., 222
Vila-Albelda C., 182
Villamañán-Bueno E., 254
Vincent-Genestar J., 26
Vitoria-Miñana I., 10

W

Wanden-Berghe C., 51

Z

Zarra-Ferro I., 149



ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE (Vol. 44-2020)

Acceso

Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal, 10

Acceso a la atención sanitaria

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo, 174

Acuerdos de riesgo compartido

Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal, 10

Adalimumab

Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 62

Adherencia

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 87

Adherencia

Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral, 163

Adherencia terapéutica

Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 62

Administración oftálmica

Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso, 297

Agonistas del receptor de trombopoyetina

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España, 279

Alcaloides opiáceos

Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid, 185

Análisis de costes

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España, 279

Análisis de costo-efectividad

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad, 68

Anciano frágil

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España, 3

Anticonceptivos hormonales orales

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria, 109

Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, 46

Anticuerpos monoclonales

Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual, 81

Anticuerpos monoclonales

Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica, 212

Antiinfecciosos

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 87

Antineoplásicos

Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria, 51

Años de vida ajustados por calidad

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad, 68

Asma grave no controlada

Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM), 230

Atención centrada en el paciente

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España, 3

Atención centrada en el paciente

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo, 174

Atención farmacéutica

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España, 3

Atención farmacéutica

Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T, 26

Atención farmacéutica

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 87

Atención farmacéutica

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19, 135

Atención farmacéutica

Una nueva definición y reenfoco de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate, 158

Atención farmacéutica

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo, 174

Atención sanitaria

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital, 272

Auditoria clínica

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital, 272

Biología computacional

Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica, 243

Biomarcadores

Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario, 141

Biosimilares

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades, 100

Bombas de infusión

La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración, 114

Bortezomib

Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezomib, 77

Buenas prácticas

Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM), 230

Cambio de medicamentos

Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo, 218

Cáncer

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades, 100

Cáncer de mama

Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama, 96

Cáncer de mama

Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama, 192

Cannabidiol

Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias, 222

Centro sociosanitario

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España, 3

Centros gerontológicos

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales, 92

Citostáticos

Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria, 51

Código de barras

La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración, 114

Colirio

Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso, 297

Comisión de Farmacia y Terapéutica

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital, 272

Complejidad farmacoterapéutica

Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT, 127

Complicaciones

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 87

Complicaciones de la diabetes

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales, 92

Comprensión

Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente, 254

Consentimiento informado

Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente, 254

Consulta externa

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19, 135

Control de calidad

Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria, 51

Coronavirus

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19, 135

Corticosteroides

Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico, 182

CYP2D6

Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica, 243

Dependencia de heroína

Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid, 185

Desensibilización inmunológica

Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico, 182

Diabetes mellitus tipo 2

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales, 92

Difusión

Plataformas *online* y redes sociales para la creación de perfiles de investigación, 20

Disfunción sexual

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria, 109

DNasa

Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica, 16

Docetaxel

Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama, 192

Dornasa

Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica, 16

Edad

Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT, 127

Efectividad

Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal, 10

Efectos adversos

Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezo-mib, 77

Efectos adversos

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria, 109

Eficiencia

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades, 100

Eltrombopag

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España, 279

Empiema

Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dor-nasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad físicoquímica, 16

Encuestas y cuestionarios

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España, 3

Encuestas y cuestionarios

Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente, 254

Enfermedad crónica

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos, 87

Enfermedad inflamatoria intestinal

Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 62

Enfermedades hematológicas

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España, 279

Enfermedades inflamatorias

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades, 100

Ensayo clínico

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria, 109

Ensayos clínicos como asunto

Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente, 254

Ensayos de uso compasivo

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital, 272

Epilepsia refractaria

Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias, 222

Equipos de trabajo

Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM), 230

Equipos multidisciplinares

Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral, 163

Errores de medicación

La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración, 114

Esclerosis múltiple

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad, 68

España

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades, 100

Estatinas

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria, 109

Estudio en mundo real

Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo, 218

Estudio retrospectivo

Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo, 218

Estudios de validación

Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente, 254

Evaluación del proceso

Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria, 51

Eventos adversos a fármacos

Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias, 222

Eventos adversos por medicamentos

La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración, 114

Expicientes

Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama, 192

Extrapolación

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades, 100

Farmacéutico

Una nueva definición y reenfoco de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate, 158

Farmacéutico clínico

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo, 174

Farmacia

Una nueva definición y reenfoco de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate, 158

Farmacia clínica

Una nueva definición y reenfoco de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate, 158

Farmacia hospitalaria

Una nueva definición y reenfoco de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate, 158

Farmacia hospitalaria

Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria, 198

Farmacia hospitalaria

Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM), 230

Farmacocinética

Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual, 81

Farmacocinética

Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias, 222

Farmacoeconomía

Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, 46

Farmacoeconomía

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España, 279

Farmacogenética

Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica, 243

Fármacos hematológicos

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España, 279

Farmacoterapia

Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral, 163

Formación

Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria, 198

Género

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria, 109

Gestión de la información

Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria, 51

Golimumab

Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 62

Gripe

Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario, 41

Guía Farmacoterapéutica

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital, 272

HLA-B

Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica, 243

Hospital

Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario, 41

Infliximab

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria, 109

Informes de evaluación

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital, 272

Inhibidores puntos de control inmunitario

Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario, 141

Inmunosupresores

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 87

Inmunoterapia

Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual, 81

Inmunoterapia

Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario, 141

Insertos oculares

Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular, 149

Institucionalización

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España, 3

Insulina

Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso, 297

Interacciones farmacológicas

Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias, 222

Intercambiabilidad

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades, 100

Inyecciones intravítreas

Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular, 149

Largo plazo

Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo, 218

Medicamentos genéricos/efectos adversos

Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama, 192

Medicamentos huérfanos

Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal, 10

Medicina basada en evidencia

Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica, 212

Medicina de precisión

Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica, 243

Medicina personalizada

Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual, 81

Metadona

Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid, 185

Metronidazol

Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol, 238

Mieloma múltiple

Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezomib, 77

Monitorización terapéutica

Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual, 81

Neoadyuvancia

Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama, 96

Neoplasias renales

Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico, 182

Neurología

Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica, 212

Neuropatía

Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezomib, 77

Nivolumab

Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual, 81

Nivolumab

Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico, 182

Nocebo

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades, 100

Oftalmología

Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso, 297

Pacientes externos

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España, 288

Pandemia

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19, 135

Péptido relacionado con el gen de calcitonina

Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica, 212

Perfil de investigador

Plataformas *online* y redes sociales para la creación de perfiles de investigación, 20

Persona mayor frágil

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales, 92

Pertuzumab

Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama, 96

Plataformas *online*

Plataformas *online* y redes sociales para la creación de perfiles de investigación, 20

Polifarmacia

Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT, 127

Preparaciones farmacéuticas

Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid, 185

Prescripción electrónica

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España, 288

Prestación de atención sanitaria

Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate, 158

Prestación farmacéutica

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España, 3

Protocolo

Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dorasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica, 16

Razón de costo-efectividad incremental

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad, 68

Receptor antigénico quimérico de células T

Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T, 26

Receptor de muerte celular programada-1

Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario, 141

Recursos humanos

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España, 288

Redes sociales de investigación

Plataformas *online* y redes sociales para la creación de perfiles de investigación, 20

Residentes

Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria, 198

Respuesta completa patológica

Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama, 96

Resultados

Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo, 218

Resultados en salud

Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal, 10

Resultados en salud

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 87

Resultados en salud

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital, 272

Revisión de tratamiento

Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios en España, 3

Revisión sistemática

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad, 68

Rituximab

Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, 46

Rituximab

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España, 279

Robotización

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España, 288

Salud laboral

Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria, 51

SARS-CoV-2

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19, 135

Satisfacción

Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria, 198

Satisfacción del paciente

Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente, 254

Secuenciación de alto rendimiento

Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica, 243

Seguridad

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España, 288

Seguridad del paciente

La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración, 114

Seguridad del paciente

Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid, 185

Servicio de farmacia

Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario, 41

Servicio de farmacia en hospital

Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid, 185

Servicio de farmacia hospitalaria

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19, 135

Servicio de farmacia hospitalaria

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo, 174

Servicio de farmacia hospitalaria

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España, 288

Sesgos de género

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria, 109

Síndrome cerebeloso

Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol, 238

Síndrome de encefalopatía relacionada con CAR-T

Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T, 26

Síndrome de Guillain-Barré

Síndrome de Guillain-Barré en un paciente en tratamiento con bortezomib, 77

Síndrome de liberación de citoquinas

Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T, 26

Sistema de dispensación automatizado

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España, 288

Sistemas de liberación oftálmica

Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular, 149

Sistemas de medicación

La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración, 114

Soluciones oftálmicas

Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular, 149

Sustancias peligrosas

Consenso para identificar los riesgos de los medicamentos peligrosos en los servicios de farmacia hospitalaria, 51

Taxoides/efectos adversos

Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama, 192

Tecnología

La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración, 114

Tecnologías de la información en salud

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo, 174

Telefarmacia

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19, 135

Telefarmacia

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo, 174

Telemedicina

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19, 135

Telemedicina

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo, 174

Terapia biológica

Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario, 41

Terapia biológica

Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 62

Terapia hormonal

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria, 109

Terapia modificadora de la enfermedad

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad, 68

Terapias de sustitución enzimática

Implantación y resultados de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal, 10

Toma de decisiones

Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente, 254

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 87

Trastornos de migraña

Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica, 212

Trastuzumab

Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama, 96

Tratamiento antirretroviral

Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral, 163

Tratamiento de la psoriasis

Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo, 218

Tratamiento de sustitución de opiáceos

Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid, 185

Tratamiento farmacológico

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales, 92

Tratamiento intrapleural

Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dor-nasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica, 16

Trombocitopenia inmune primaria

Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España, 279

Úlcera corneal

Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso, 297

Uroquinasa

Administración intrapleural secuencial de agentes fibrinolíticos y dornasa alfa en el empiema. Protocolo de uso clínico en base a su estabilidad fisicoquímica, 16

Usos fuera de indicación

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital, 272

Ustekinumab

Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 62

Ustekinumab

Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo, 218

Vacuna de la gripe

Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario, 41

Vacunación

Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario, 41

Valoración de resultados en salud

Una nueva definición y reenfoco de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate, 158

Variaciones del número de copias de ADN

Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica, 243

Vasculitis por ANCA

Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, 46

VIH

Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT, 127

VIH

Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral, 163

Visibilidad

Plataformas *online* y redes sociales para la creación de perfiles de investigación, 20



Farmacia HOSPITALARIA

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

ÍNDICE GENERAL (Vol. 44-2020)

VOL. 44. ENERO-FEBRERO 2020. N.º 1

EDITORIAL

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

ORIGINALES

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

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

CARTAS AL DIRECTOR

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

OTROS

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

VOL. 44. MARZO-ABRIL 2020. N.º 2

EDITORIALES

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

ORIGINALES

- **Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario**, 41
Eva Fernández-Cañabate, Virginia Martínez-Santana

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

REVISIÓN

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

CASO CLÍNICO

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

VOL. 44. MAYO-JUNIO 2020. N.º 3

EDITORIAL

- **Estandarizar por seguridad: un reto asumible**, 79
Silvia Manrique-Rodríguez, Cecilia M. Fernández-Llamazares

ORIGINALES

- **Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual**, 81
Manuel Sureda, Juan José Mata, Ana Catalán, Vanesa Escudero, Elena Martínez-Navarro, Joseba Rebollo
- **Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos**, 87
Lorena García-Basas, Marina Sánchez-Cuervo, Esther Gómez de Salazar-López de Silanes, Cristina Pueyo-López, Claudia Núñez-Torrón-Stock, Pilar Herrera-Puente

ORIGINALES BREVES

- **Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales**, 92
Idoia Beobide-Tellería, Silvia Martínez-Arrechea, Alexander Ferro-Uriguen, Javier Alaba-Trueba
- **Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama**, 96
Rocío Díaz-Acedo, Silvia Artacho-Criado, Mercedes Galván-Banqueri, Pilar López-Álvarez

REVISIÓN

- **Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades**, 100
Miguel Ángel Calleja-Hernández, José Manuel Martínez-Sesmero, Belén Santiago-Josefat

ARTÍCULOS ESPECIALES

- **Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria**, 109
María Teresa Ruiz-Cantero, Mar Blasco-Blasco, Elisa Chilet-Rosell, Ana M. Peiró
- **La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración**, 114
Christina Michalek, Stacy L. Carson

VOL. 44. JULIO-AGOSTO 2020. N.º 4

EDITORIALES

- **Regulación de la innovación en formulación magistral oftálmica**, 123
Ana Castro-Balado, Miguel González-Barcia
- **Telefarmacia. ¿Listos para su implantación global?**, 125
Santiago Moreno, Francesca Gioia

ORIGINALES

- **Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT**, 127
Mercedes Gimeno-Gracia, Javier Sánchez-Rubio-Ferrández, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo
- **Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19**, 135
Begoña Tortajada-Goitia, Ramón Morillo-Verdugo, Luis Margusino-Framiñán, José Antonio Marcos, Cecilia M. Fernández-Llamazares

REVISIONES

- **Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario**, 141
María Sacramento Díaz-Carrasco, Eva González-Haba, Juana Inés García-Soler, Alberto Espuny-Miró
- **Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular**, 149
Ana Castro-Balado, Cristina Mondelo-García, Irene Zarra-Ferro, Anxo Fernández-Ferreiro

ARTÍCULO ESPECIAL

- **Una nueva definición y reenfocaje de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate**, 158
Ramón Morillo-Verdugo, Miguel Ángel Calleja-Hernández, María de las Aguas Robustillo-Cortés, José Luis Poveda-Andrés, y Grupo de trabajo Documento de Barbate

DOCUMENTOS DE CONSENSO

- **Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral**, 163
Ramón Morillo-Verdugo, Rosa Polo, Hernando Knobel; en representación del Grupo de Expertos para el desarrollo del presente documento de consenso, pertenecientes al Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (Anexo I)
- **Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo**, 174
Ramón Morillo-Verdugo, Luis Margusino-Framiñán, Emilio Monte-Boquet, Alberto Morell-Baladrón, Dolores Barreda-Hernández, Xosé Manuel Rey-Piñeiro, Eva Negro-Vega, Olga Delgado-Sánchez

CASO CLÍNICO

- **Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en un paciente con cáncer renal metastásico**, 182
Sebastián Ramírez-Cruz, María Amparo Lucena-Campillo, Concepción Vila-Albelda, María Garrido-Arévalo, Lorena de Agustín-Sierra, Benito García-Díaz
- **Rectificación**, 184

VOL. 44. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2020. N.º 5

ORIGINALES

- **Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid**, 185
Elena Alba Álvaro-Alonso, Pilar Tejedor-Prado, Antonio Aguilar-Ros, Ismael Escobar-Rodríguez
- **Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama**, 192
Eva González-Haba-Peña, Margarita Garrido-Siles, María José Martínez-Bautista, Amparo Burgos-San José, Azucena Aldaz-Pastor, Irene Mangues-Bafalluy; Grupo Español de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- **Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria**, 198
María José Gimeno-Jordá, Teresa Giménez-Poderos, Eva Negro-Vega, Edurne Fernández-de Gamarra, Patricia Sanmartín-Fenollera, Ana Lozano-Blázquez, Jaime González-López, Amparo Talens-Bolós, Raquel Arrieta-Navarro, Manuel Soria-Soto; Grupo de trabajo de Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- **Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica**, 212
María del Pilar Briceño-Casado, Manuel David Gil-Sierra, Silvia Fénix-Caballero

ORIGINAL BREVE

- **Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo**, 218
Manuel David Gil-Sierra, Esmeralda Ríos-Sánchez, María del Pilar Briceño-Casado

REVISIÓN

- **Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias**, 222
Paula Schaiquevich, Natalia Riva, Cecilia Maldonado, Marta Vázquez, Paulo Cáceres-Guido

ARTÍCULO ESPECIAL

- **Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM)**, 230
Mónica Climente-Martí, Pilar Ausín-Herrero, Nuria Carballo-Martínez, Vicente Merino-Bohórquez, Ana Gómez-Bastero, Víctor Manuel López-García; Equipo del Proyecto TEAM (Trabajo en Equipos de Asma Multidisciplinares) (Anexo)

CASO CLÍNICO

- **Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol**, 238
Celia Roig-Martí, Ignacio Pérez-Catalán, Daniela Palomo-De la Sota, María José Esteve-Gimeno, Nuria Tornador-Gaya, Jorge Usó-Blasco

VOL. 44. NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2020. N.º 6

EDITORIAL

- **Medicina de precisión, algo está cambiando en la reumatología**, 241
Francisco J. Blanco-García

ORIGINALES

- **Desarrollo y validación de un panel de secuenciación masiva en paralelo para farmacogenética clínica**, 243
Luis Ramudo-Cela, Jesús María López-Martí, Daniel Colmeiro-Echeberría, David de-Uña-Iglesias, José Luis Santomé-Collazo, Lorenzo Monserrat-Iglesias
- **Desarrollo de un cuestionario dirigido a conocer el proceso de consentimiento informado en investigación clínica desde la perspectiva del paciente**, 254
Marta Ruiz de Hoyos, Elena Villamañán-Bueno, Emma Fernández de Uzquiano, Pilar Gómez-Salcedo, María del Río-Durango, Jesús Frías-Iniesta
- **Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital**, 272
Gonzalo González-Morcillo, Beatriz Calderón-Hernanz, Juan Manuel Rodríguez-Camacho
- **Coste de eltrombopag y rituximab por paciente respondedor al tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España**, 279
José Ramón González-Porras, Francisco Javier Parrondo García, Eduardo Anguita
- **Encuesta Nacional de la SEFH-2019: características generales, recursos humanos, materiales y sistemas de información en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España**, 288
Montserrat Pérez-Encinas, Ana Lozano-Blázquez, Javier García-Pellicer, Inmaculada Torre-Lloveras, José Luis Poveda-Andrés, Miguel Ángel Calleja-Hernández, en representación de la Junta de Gobierno de la SEFH 2011-2019

CASO CLÍNICO

- **Insulina tópica en el tratamiento de úlcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a propósito de un caso**, 297
Reyes Serrano-Giménez, Enrique Contreras-Macías, Ana García-Bernal, María José Fobelo-Lozano

FIN DEL VOLUMEN 44