

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editorial

- 1** **La Encuesta Nacional de la SEFH: recurso esencial para la planificación estratégica**
Paul W. Abramowitz, Daniel J. Coughlin

Originales

- 3** **Metodología Lean: diseño y evaluación de un modelo estandarizado de almacenaje de medicación**
Mónica Gayoso-Rey, Noemí Martínez-López de Castro, Adolfo Paradela-Carreiro, Marisol Samartín-Ucha, David Rodríguez-Lorenzo, Guadalupe Piñeiro-Corralles; Grupo de Trabajo de Almacenaje de Medicación de la EOXI Vigo (Anexo 1)
- 10** **Comisión de terapias biológicas. ¿Qué nos aporta?**
Virginia Martínez-Santana, Sonia Fernández-Cañabate, Eva Fernández-Cañabate, Antoni Boix-Montañés, Núria Miserachs-Aranda, Pilar Modamio-Charles
- 16** **Persistencia de secukinumab en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante**
Elena Conesa-Nicolás, María Henar García-Lagunar, Sara Núñez-Bracamonte, María Sergia García-Simón, María Carmen Mira-Sirvent
- 22** **Efectividad y seguridad en la práctica clínica de anticuerpos anti PD-1/PD-L1 en monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico**
Marta Zayas-Soriano, Manuel Bonete-Sánchez, Juan Campillo-López, Borja Marcos-Ribes, Ana Hernández-Guio, M^a Teresa Aznar-Saliente
- 28** **Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos**
Emilio Jesús Alegre-del Rey, Manuel David Gil-Sierra, Catalina Alarcón de la Lastra-Romero, Marina Sánchez-Hidalgo
- 32** **Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación 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 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019

Original breve

- 41** **Eficacia y seguridad de una nueva formulación de enjuague bucal de dexametasona para el manejo de la estomatitis en pacientes con cáncer**
Xènia Fernández-Sala, Jaime Barceló-Vidal, Ignasi Tusquets, David Conde-Estévez

Artículo especial

- 45** **Evaluar medicamentos también es una actividad clínica**
Eduardo López-Briz, M^a Dolores Fraga-Fuentes, Ana Clopés-Estela, Ana Ortega-Eslava, Emilio Jesús Alegre-del Rey; Grupo Coordinador GENESIS-SEFH (Anexo 1)

Otros

- 48** **Revisores de originales publicados en 2020**
- 50** **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2020**



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@ismp.org

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

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

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

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

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

M. Antonia Mangués Bafalluy
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
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.agreetrust.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 Olltra 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 45. Número 1.
Enero-Febrero 2021

Editorial

- 1 La Encuesta Nacional de la SEFH:
recurso esencial para la planificación estratégica
Paul W. Abramowitz, Daniel J. Coughlin

Originales

- 3 Metodología Lean: diseño y evaluación de un modelo estandarizado de almacenaje de medicación
Mónica Gayoso-Rey, Noemí Martínez-López de Castro, Adolfo Paradela-Carreiro, Marisol Samartín-Ucha, David Rodríguez-Lorenzo, Guadalupe Piñeiro-Corrales; Grupo de Trabajo de Almacenaje de Medicación de la EOXI Vigo (Anexo 1)
- 10 Comisión de terapias biológicas. ¿Qué nos aporta?
Virginia Martínez-Santana, Sonia Fernández-Cañabate, Eva Fernández-Cañabate, Antoni Boix-Montañés, Núria Miserachs-Aranda, Pilar Modamio-Charles
- 16 Persistencia de secukinumab en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante
Elena Conesa-Nicolás, María Henar García-Lagunar, Sara Núñez-Bracamonte, María Sergia García-Simón, María Carmen Mira-Sirvent
- 22 Efectividad y seguridad en la práctica clínica de anticuerpos anti PD-1/PD-L1 en monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico
Marta Zayas-Soriano, Manuel Bonete-Sánchez, Juan Campillo-López, Borja Marcos-Ribes, Ana Hernández-Guio, M^a Teresa Aznar-Saliente
- 28 Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos
Emilio Jesús Alegre-del Rey, Manuel David Gil-Sierra, Catalina Alarcón de la Lastra-Romero, Marina Sánchez-Hidalgo
- 32 Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación 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 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019

Original breve

- 41 Eficacia y seguridad de una nueva formulación de enjuague bucal de dexametasona para el manejo de la estomatitis en pacientes con cáncer
Xènia Fernández-Sala, Jaime Barceló-Vidal, Ignasi Tusquets, David Conde-Estévez



Sumario *(cont.)*

Volumen 45. Número 1.
Enero-Febrero 2021

Artículo especial

- 45 **Evaluar medicamentos también es una actividad clínica**
*Eduardo López-Briz, M^o Dolores Fraga-Fuentes, Ana Clopés-Estela,
Ana Ortega-Eslava, Emilio Jesús Alegre-del Rey;
Grupo Coordinador GENESIS-SEFH (Anexo 1)*

Otros

- 48 **Revisores de originales publicados en 2020**
- 50 **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2020**



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 45. Number 1.
January-February 2021

Editorial

- 1 The SEFH National Survey:
An Essential Strategic Planning Resource
Paul W. Abramowitz, Daniel J. Coughlin

Originals

- 3 LEAN methodology: design and assessment
of a standardized medication storage model
*Mónica Gayoso-Rey, Noemí Martínez-López de Castro,
Adolfo Paradela-Carreiro, Marisol Samartín-Ucha, David Rodríguez-Lorenzo,
Guadalupe Piñeiro-Corrales; Grupo de Trabajo de Almacenaje de Medicación
de la EOXI Vigo (Appendix 1)*
- 10 Biologic therapies committee. What does it provide?
*Virginia Martínez-Santana, Sonia Fernández-Cañabate,
Eva Fernández-Cañabate, Antoni Boix-Montañés, Núria Miserachs-Aranda,
Pilar Modamio-Charles*
- 16 Persistence of secukinumab in patients with psoriasis,
psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis
*Elena Conesa-Nicolás, María Henar García-Lagunar, Sara Núñez-Bracamonte,
María Sergia García-Simón, María Carmen Mira-Sirvent*
- 22 Clinical efficacy and safety of anti PD-1/PD-L1 antibodies
as monotherapy in patients with non-small-cell lung cancer
*Marta Zayas-Soriano, Manuel Bonete-Sánchez, Juan Campillo-López,
Borja Marcos-Ribes, Ana Hernández-Guio, M^o Teresa Aznar-Saliente*
- 28 Remdesivir and mortality reduction in COVID-19 patients:
a systematized subgroup analysis of clinical trials
*Emilio Jesús Alegre-del Rey, Manuel David Gil-Sierra,
Catalina Alarcón de la Lastra-Romero, Marina Sánchez-Hidalgo*
- 32 2019 SEFH National Survey: service portfolio, care activities,
education and research 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; on behalf of SEFH's 2011-2019
Board of Trustees*

Brief original

- 41 Effectiveness and safety of a novel dexamethasone mouthwash
formulation in managing stomatitis in cancer patients
*Xènia Fernández-Sala, Jaime Barceló-Vidal, Ignasi Tusquets,
David Conde-Estévez*



Contents *(cont.)*

Volume 45. Number 1.
January-February 2021

Special article

- 45 **Drug evaluation is also a clinical activity**
*Eduardo López-Briz, M^o Dolores Fraga-Fuentes, Ana Clopés-Estela,
Ana Ortega-Eslava, Emilio Jesús Alegre-del Rey;
GENESIS-SEFH Steering Committee (Appendix 1)*

Others

- 48 **Peer reviewers published in 2020**
- 50 **Report on internal editorial process of the journal
in 2020**



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

La Encuesta Nacional de la SEFH: recurso esencial para la planificación estratégica

The SEFH National Survey: An Essential Strategic Planning Resource

Paul W. Abramowitz, Daniel J. Cobaugh

Autor para correspondencia

Daniel J. Cobaugh
ASHP Publishing Office
4500 East-West Highway, Suite 900
Bethesda, MD 20814 (Estados Unidos).

Correo electrónico:
dcobaugh@ashp.org

Recibido el 12 de diciembre de 2020;
aceptado el 19 de diciembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11622

Cómo citar este trabajo

Abramowitz PW, Cobaugh DJ. La Encuesta Nacional de la SEFH: recurso esencial para la planificación estratégica. *Farm Hosp.* 2021;45(1):1-2.

Las conclusiones de la Encuesta Nacional SEFH 2019, llevada a cabo por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, ofrecen una perspectiva esencial sobre el proceso del uso del medicamento y la práctica hospitalaria en los centros asistenciales españoles. Poniendo el foco en los recursos, las infraestructuras y las actividades de desarrollo personal de los servicios de farmacia hospitalaria, la encuesta aborda varios asuntos esenciales, entre los que cabe destacar la preparación de medicamentos, la prestación de servicios clínicos, la información, la calidad, la acreditación y los recursos humanos. Las encuestas de este tipo desempeñan un papel vital en la planificación estratégica relativa al uso de medicamentos a nivel local, autonómico y nacional.

Dada la gran cantidad de prioridades e intereses, muchas veces contradictorios, que marcan el día a día de los sistemas sanitarios y, en particular, de los servicios de farmacia, una planificación estratégica sistemática es crucial para diseñar una visión de futuro, establecer objetivos y priorizar la asignación de recursos. Estos procesos también deben dar lugar al desarrollo de planes estratégicos basados en un conocimiento preciso de las prioridades de los órganos de los que dependen. En los Estados Unidos, los servicios de farmacia normalmente utilizan la Encuesta Nacional de la American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) sobre la Práctica Farmacéutica en Hospitales y Sistemas de Salud¹ junto con las recomendaciones de la Iniciativa para el Desarrollo de la Práctica Farmacéutica 2030² y el Informe de Previsión de Actividades de la ASHP y la Fundación ASHP³ como herramientas para orientar sus esfuerzos de planificación. Del mismo modo, los métodos y resultados de la Encuesta Nacional de la SEFH 2019 pueden contribuir de diversas maneras a los procesos de planificación estratégica. No cabe duda de que comprender las prioridades de una encuesta nacional puede ayudar a un servicio de farmacia a desarrollar un plan estratégico visionario. Las dimensiones de la encuesta en sí mismas (por ejemplo: número de profesionales, áreas de práctica clínica, tecnología) pueden utilizarse para identificar las cuestiones clave, es decir, los objetivos y las prioridades del proceso de planificación estratégica. Además, los resultados obtenidos podrían contribuir al desarrollo de herramientas de medida para determinar los avances conseguidos por cada servicio de farmacia que, *a posteriori*, podrían compararse con los alcanzados por otros servicios de farmacia a nivel nacional y de otras comunidades autónomas.

Además de su papel en materia de planificación a nivel local, las encuestas de la práctica farmacéutica cumplen muchas otras funciones

estratégicas esenciales a nivel local y nacional. Las sociedades y asociaciones profesionales utilizan estas encuestas para orientar su actividad en distintos ámbitos. Por ejemplo, la Encuesta Nacional de la ASHP sobre la Práctica Farmacéutica en Hospitales y Sistemas de Salud proporcionó información esencial para la elaboración de la Iniciativa de la ASHP y la Fundación ASHP para el Desarrollo de la Práctica Farmacéutica 2010 (ahora Iniciativa de la ASHP para el Desarrollo de la Práctica Farmacéutica 2030), incluyéndose varios de los temas clave de la Encuesta Nacional de la ASHP de otras previas, definiéndose una serie de recomendaciones para la mejora de la práctica farmacéutica.

Las organizaciones profesionales también usan los resultados de este tipo de encuestas para diseñar nuevas ofertas formativas, herramientas para mejorar la práctica profesional, publicaciones, guías de actuación, recomendaciones, colaboración interprofesional e investigación. A menudo, especialmente en lo relativo a iniciativas prioritarias, las organizaciones profesionales utilizan un enfoque multidimensional para desarrollar su actividad. Los datos sobre cuidados a pacientes ambulatorios proporcionados por la Encuesta Nacional de la ASHP⁴, que revelan un aumento de la participación de los farmacéuticos en actividades clínicas del 19,2% en 2006 al 32,9% en 2018, han sido utilizados como impulsores de múltiples iniciativas como la Cumbre de Cuidados Ambulatorios de 2014, los programas formativos de Midyear Clinical Meeting y ASHP Summer Meeting, el contenido de temas para la revista *American Journal of Health-System Pharmacy*, y recomendaciones a nivel estatal y federal.

También en los Estados Unidos la Encuesta Nacional de la ASHP ha sido utilizada como herramienta fundamental para medir la eficacia de los esfuerzos encaminados a abordar las prioridades de nuestro país en materia de política sanitaria. Por ejemplo, tras la publicación en 1999 de la guía *To Err is Human*⁵, que identificó una serie de graves riesgos que



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.

amenazan la seguridad de los pacientes en el sistema sanitario estadounidense, se reconoció la importancia de las soluciones tecnológicas, muchas de ellas dirigidas a optimizar el uso de los medicamentos, como elemento fundamental para mejorar la seguridad de los pacientes en el entorno hospitalario. Estas soluciones incluían la historia clínica electrónica, la prescripción médica informatizada, la administración de medicamentos mediante código de barras (AMCB) y los dispositivos de perfusión inteligentes. La cuantificación del éxito conseguido en la implementación de estas tecnologías fue crucial para evaluar la respuesta a la guía *To Err is Human* a nivel nacional. Por ejemplo, aunque la AMCB se había identificado como una importante herramienta para mejorar la seguridad ya a mediados de los años 90, la Encuesta Nacional de la ASHP⁶ reveló que sólo un 1,5% de los centros hospitalarios utilizaban esa tecnología. A partir de entonces, la ASHP ha seguido midiendo la evolución en la utilización de la AMCB, como se muestra en la tabla 1.

Durante este período, la ASHP se esforzó por impulsar la adopción de la AMCB a través distintas iniciativas como el desarrollo de guías de actuación, acciones formativas y herramientas para la práctica clínica, el apoyo a la investigación y la publicación de artículos científicos y libros. Aunque es imposible establecer una relación de causa-efecto entre las aportaciones de la ASHP y la amplia adopción de la AMCB con el tiempo, es evidente que los datos arrojados por la Encuesta Nacional de la ASHP han hecho que la ASHP destine los recursos necesarios para asegurar el cumplimiento de este objetivo crítico para la seguridad de los

pacientes a nivel nacional. Asimismo, los datos de la Encuesta impulsaron la adopción de la AMCB por otros profesionales implicados en la seguridad de los pacientes. De igual modo, las conclusiones de las encuestas de la SEFH pueden usarse para orientar el desarrollo de programas en áreas prioritarias a nivel nacional y medir los avances conseguidos con el tiempo.

Los resultados de las encuestas sobre la práctica habitual también desempeñan un papel importante en los ámbitos de la formación y la investigación, en los que los datos obtenidos pueden servir para perfilar nuevos contenidos formativos y generar nuevas preguntas de investigación. En cuanto a este apartado, si los resultados de una encuesta demuestran que existen diferencias en el grado de implantación de un servicio en los hospitales en distintas zonas geográficas, podrán llevarse a cabo estudios posteriores para determinar las razones que han llevado a dichas discrepancias y desarrollar nuevas estrategias para su implantación. En lo relativo a la formación, las conclusiones de las encuestas nacionales pueden usarse de forma estratégica para informar el desarrollo de planes de estudio en las facultades de farmacia y programas de residencia. De este modo podrá garantizarse que la formación que se imparte está alineada con los avances que se van dando en la práctica profesional. En un nivel más táctico, los resultados de las encuestas pueden ser de gran utilidad para diseñar seminarios y otras actividades formativas como grupos de debate científico con el fin de estimular el intercambio de ideas sobre los temas más importantes de la práctica farmacéutica actual en el entorno hospitalario. La inclusión de información sobre los resultados de las encuestas en las actividades de formación continua dirigidas a los profesionales podría resultarles de gran ayuda a la hora de introducir cambios en sus respectivos centros de trabajo.

Las conclusiones de la Encuesta Nacional de la SEFH 2019 suponen una aportación inestimable para permitir una mayor comprensión de la forma en que se presta la asistencia sanitaria y se ejerce la profesión farmacéutica en España, contribuyendo asimismo a una comprensión más real de la práctica farmacéutica a nivel global. Dichas conclusiones suponen asimismo una herramienta de gran utilidad con la que los farmacéuticos hospitalarios españoles, en su esfuerzo para optimizar los resultados en salud, podrán orientar sus estrategias –tanto a nivel local como nacional– para seguir mejorando la calidad de la asistencia sanitaria y la práctica farmacéutica proporcionada.

Tabla 1. Adopción de la administración de medicamentos mediante código de barras en los hospitales de los Estados Unidos, 2002-2014

Año	Hospitales que han adoptado la AMCB (%)
2002	1,5
2005	9,4
2008	25,1
2011	50,2
2014	88,4

AMCB: administración de medicamentos mediante código de barras.

Bibliografía

- 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.
- ASHP Practice Advancement Initiative 2030: New recommendations for advancing pharmacy practice in health systems. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(2):113-21.
- Vermeulen LC, Swarthout MD, Alexander GC, Ginsburg DB, Pritchett KO, White SJ, et al. ASHP Foundation Pharmacy Forecast 2020: Strategic Planning Advice for Pharmacy Departments in Hospitals and Health Systems. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(2):84-112.
- Pedersen CA, Schneider PJ, 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.
- Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS. *To err is human: Building a safer health system.* Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
- Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration-2002. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(1):52-68.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

The SEFH National Survey: An Essential Strategic Planning Resource

La Encuesta Nacional de la SEFH: recurso esencial para la planificación estratégica

Paul W. Abramowitz, Daniel J. Cobaugh

Author of correspondence

Daniel J. Cobaugh
ASHP Publishing Office
4500 East-West Highway, Suite 900
Bethesda, MD 20814 (USA).

Email:
dcobaugh@ashp.org

Received 12 December 2020;
Accepted 19 December 2020.
DOI: 10.7399/fh.11622

How to cite this paper

Abramowitz PW, Cobaugh DJ. The SEFH National Survey: An Essential Strategic Planning Resource. *Farm Hosp.* 2021;45(1):1-2.

The findings of the SEFH National Survey - 2019, conducted by the Spanish Society of Hospital Pharmacists and the Spanish Foundation of Hospital Pharmacists, provide critically important insights into the medication-use process and pharmacy practice in hospitals in Spain. With its focus on hospital pharmacy resources, infrastructure, and professional development activities, the survey addressed several key topics including compounding, clinical services, information provision, quality, accreditation, and human resources. Surveys of this type play a foundational role in medication-use-related strategic planning at the local, provincial, and national levels.

Given the multitude of competing priorities and interests that confront pharmacy enterprises in hospitals and health systems, regular strategic planning is essential to design a forward-looking vision, establish service priorities, and prioritize allocation of resources. These processes should also result in the development of strategic plans that incorporate a clear understanding of their parent organizations' strategic priorities. In the United States, pharmacy departments routinely use the ASHP National Survey of Pharmacy Practice in Hospitals and Health Systems¹ along with the Practice Advancement Initiative 2030 recommendations² and the ASHP/ASHP Foundation Pharmacy Forecast Report³ to guide their local strategic planning efforts. Similarly the methods and the results of the SEFH National Survey - 2019 can inform local strategic planning processes in several ways. As a first step, an understanding of the priorities in a national survey can support a pharmacy enterprise's efforts to develop a visionary strategic plan. The survey domains themselves (e.g., number of employees, clinical practice areas, technology) can be used to identify key considerations, including goals and objectives, for the strategic planning process. The actual results can inform the development of local measures of progress that ultimately can be compared to national benchmarks, including comparisons to hospitals in the same geographic region.

Along with their role in local planning, surveys of pharmacy practice serve many essential strategic roles at the regional and national level. Professional societies and associations rely on these practice surveys to guide their activities in several areas. For example, the ASHP National Survey of Pharmacy Practice in Hospitals and Health Systems provided essential background for the 2010 ASHP/ASHP Foundation Pharmacy Practice Model Initiative (now the ASHP Practice Advancement Initiative 2030) including integration of key ASHP national Survey themes in the pre-meeting surveys that shaped the Summit's recommendations.

Professional organizations also use these types of survey results to advance practice through educational offerings, practice tools, publications, professional policy development, advocacy, interprofessional collaborations, and research. Frequently, especially with high priority initiatives, a multipronged approach is used by professional organizations to advance practice. The ambulatory care data from the ASHP National Survey⁴, which documented growth in outpatient clinic-based pharmacy practices from 19.2% in 2006 to 32.9% in 2018, have been used to inform multiple initiatives including the 2014 Ambulatory Care Summit, Midyear Clinical Meeting and ASHP Summer Meetings educational programs, *American Journal of Health-System Pharmacy* content including theme issues, and advocacy efforts at the state and federal levels.

Likewise in the United States, the ASHP National Survey has served the critically important purpose of providing measures of the effectiveness of efforts to address national health policy priorities. For example, after the publication of *To Err is Human*⁵ in 1999, which identified serious risks to patient safety in the U.S. healthcare system, technology solutions, many of which targeted medication use, were recognized as integral to enhancing safety in hospitals. These included electronic medical records, computerized provider order entry, barcode-enabled medication administration (BCMA), and intelligent infusion devices. Quantifying the success of widespread technology implementation was critical to tracking the national response to *To Err is Human*. For example, although BCMA was identified as early as the mid-1990s as an important safety enhancement, the 2002 ASHP National Survey⁶ reported that only 1.5% of respondents indicated that this technology was used in their hospitals. ASHP continued to track these data over time as displayed in table 1.



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

Table 1. Barcode-enabled medication administration (BCMA) adoption in U.S. Hospitals, 2002-2014

Year	Respondent Hospitals with BCMA (%)
2002	1.5
2005	9.4
2008	25.1
2011	50.2
2014	88.4

BCMA: barcode-enabled medication administration.

During this period, ASHP undertook a number of initiatives to drive the adoption of BCMA through professional policy development, education, provision of practice tools, research support, and publication of journal articles and books. While it is impossible to establish a causal relationship between ASHP's contributions and the widespread implementation of BCMA over time, the availability of the ASHP National Survey data provided signals that guided the Society's commitment of resources to support accomplishment of this critically important national patient safety goal. Likewise, these data provided insights into BCMA adoption to other stakeholders in the patient safety arena. Similarly the findings from SEFH surveys can be used to guide program development in national priority areas in Spain and track progress over time.

The findings of regular practice surveys also serve an important role in research and education where the data can play a direct role in generating new research questions and shape learning objectives. On the research front, if the survey results demonstrate a disparity in implementation of a service in hospitals in different geographic regions, subsequent studies could be undertaken to further elucidate the reasons for the gap and to evaluate new implementation strategies. In terms of education, the results of national practice surveys can be used strategically to inform curricula development in schools of pharmacy and residency programs. This will help ensure that education and training are aligned with current advances in practice. On a more tactical level, the survey results can also serve as an invaluable resource in course work and other educational offerings, such as journal clubs, to stimulate discussions around contemporary pharmacy practice in hospitals. Inclusion of reviews of the survey results in continuing education for practitioners can provide a closed-loop capability as these practitioners endeavor to implement changes in their practice settings.

The results of the SEFH National Survey - 2019 are an invaluable contribution to the understanding of healthcare delivery and pharmacy practice in Spain and contribute to a global understanding of pharmacy practice. As hospital pharmacy leaders in Spain endeavor to optimize health outcomes, these findings provide an invaluable resource to guide local and national strategic planning to further enhance healthcare delivery and pharmacy practice.

Bibliography

1. 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.
2. ASHP Practice Advancement Initiative 2030: New recommendations for advancing pharmacy practice in health systems. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(2):113-21.
3. Vermeulen IC, Swarthout MD, Alexander GC, Ginsburg DB, Pritchett KO, White SJ, et al. ASHP Foundation Pharmacy Forecast 2020: Strategic Planning Advice for Pharmacy Departments in Hospitals and Health Systems. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(2):84-112.
4. Pedersen CA, Schneider PJ, 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.
5. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS. *To err is human: Building a safer health system.* Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
6. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration-2002. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(1):52-68.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Metodología Lean: diseño y evaluación de un modelo estandarizado de almacenaje de medicación

LEAN methodology: design and assessment of a standardized medication storage model

Mónica Gayoso-Rey¹, Noemí Martínez-López de Castro¹, Adolfo Paradela-Carreiro¹, Marisol Samartín-Ucha¹, David Rodríguez-Lorenzo², Guadalupe Piñeiro-Corrales¹; Grupo de Trabajo de Almacenaje de Medicación de la EOXI Vigo (Anexo 1).

¹Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo, España. ²Unidad de Calidad e Innovación, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo, España.

Autor para correspondencia

Mónica Gayoso Rey
Hospital Álvaro Cunqueiro
Estrada Clara Campoamor, 341
36213 Vigo (Pontevedra), España.

Correo electrónico:
monica.gayoso.rey@sergas.es

Recibido el 11 de noviembre de 2019;
aceptado el 20 de septiembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11365

Cómo citar este trabajo

- Gayoso-Rey M, Martínez-López de Castro N, Paradela-Carreiro A, Samartín-Ucha M, Rodríguez-Lorenzo D, Piñeiro-Corrales G;
- Grupo de Trabajo de Almacenaje de Medicación de la EOXI Vigo. Metodología Lean: diseño y evaluación de un modelo estandarizado de almacenaje de medicación. Farm Hosp. 2021;45(1):3-9.

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio es evaluar los resultados de la aplicación de la metodología Lean en el diseño de un modelo estandarizado de almacenaje de medicación en las unidades de hospitalización.

Método: Estudio descriptivo y retrospectivo desarrollado entre septiembre de 2017 y enero de 2019 en un hospital de tercer nivel. Se creó un equipo multidisciplinar liderado por el Servicio de Farmacia. Se empleó la metodología Lean para establecer los elementos y criterios de organización e identificación que conformaron el modelo estandarizado de almacenaje de medicación. Se revisaron y cuantificaron los stocks de cada unidad de hospitalización, se consensó la medicación con la supervisora de cada unidad y se estimó el impacto económico de la implantación del modelo estandarizado. Se diseñó y envió una encuesta para evaluar la satisfacción de enfermería con el nuevo modelo.

Resultados: El modelo estandarizado de almacenaje se aplicó en 20 unidades de enfermería y supuso una reducción global del 56,72% en el número de presentaciones de principios activos disponibles (5.688 versus 2.462). Se disminuyó el número de presentaciones de principios activos de medicamentos de alto riesgo en un 40,73% (631 versus 374). La eliminación

Abstract

Objective: The objective of this study was to assess the results of applying Lean Methodology in the design of a standardized medication storage model in hospitalization departments.

Method: Descriptive and retrospective study conducted between September 2017 and January 2019 in a tertiary level hospital. The Pharmacy Service led the creation of a multidisciplinary team. Lean Methodology was used to establish the components and organization and identification criteria that made up the standardized medication storage model. The stocks of each hospitalization department were reviewed and quantified, the final amount of stock needed was agreed with the supervisor of each department, and the economic impact of the implementation of the standardized medication model was assessed. A questionnaire was designed and sent to nursing staff to determine their level of satisfaction with the new model.

Results: The standardized medication storage model was scaled up to 20 nursing departments, leading to an overall reduction of 56.72% in the number of pharmaceutical dosage forms available (5,688 vs 2,462). The number of high-risk drugs was reduced by 40.73% (631 vs 374).

PALABRAS CLAVE

Evaluación de procesos; Atención de salud; Gestión de calidad total; Estándares de referencia; Servicio de farmacia, hospital; Sistemas de medicación, hospital.

KEYWORDS

Process assessment, Health care; Total quality management; Reference standards; Pharmacy Service, hospital; Medication systems, hospital.



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 este despilfarro supuso un ahorro económico de 25.357,98 €. Se recibieron 58 respuestas a la encuesta de satisfacción del personal de enfermería (20,70% del total de encuestas enviadas), de las que un 22,40% correspondieron al turno fijo y 77,60% al turno rotativo. La media de la satisfacción global (valorada entre 1 y 10) fue de $5,79 \pm 3,61$.

Conclusiones: La aplicación de la metodología Lean es útil para la gestión de stocks de medicación de las unidades de hospitalización. La implantación del modelo estandarizado de almacenaje conlleva un ahorro económico y una reducción del número de presentaciones de principios activos y de medicamentos de alto riesgo. El personal de enfermería está conforme con la implantación del modelo, lo que nos plantea seguir en esta línea de mejora.

Introducción

La mejora de la seguridad de los pacientes atendidos en los centros sanitarios es una prioridad dentro de la estrategia del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, expresando en concreto la necesidad de implantación de sistemas de calidad¹.

En la búsqueda de la mejora de la calidad y de la seguridad, muchos sistemas sanitarios se han volcado en la utilización de soluciones creadas previamente por la industria como la metodología Lean Management². Esta metodología representa un conjunto de prácticas o herramientas cuyo objetivo es mejorar el lugar de trabajo mediante la identificación de oportunidades de mejora. Estas actividades incluyen la evaluación de los procesos actuales mediante la reducción del "despilfarro", la creación de valor y aumento de la calidad³. Es una metodología madura en sectores como la automoción o la logística. Su adaptación al sector hospitalario y/o asistencial deriva en la metodología Lean Healthcare⁴, que permite aplicar a nuestro contexto hospitalario-asistencial diferentes herramientas: 5S, gestión visual, estandarización, matrices de priorización, análisis de la cadena de valor, etc. Su implantación consigue una mejora rápida, ágil y adaptada a las necesidades reales con un alto impacto en los profesionales, pacientes y gestión de los procesos^{5,6}. Las 5S es una metodología nacida en Japón, se basa en cinco palabras en japonés que comienzan por la letra S: *Seiri* (clasificar), *Seiton* (ordenar), *Seiso* (limpiar), *Seiketsu* (estandarizar) y *Shitsuke* (sostener). Su objetivo es mantener un lugar de trabajo organizado, limpio y seguro, en el cual se puedan llevar a cabo procesos con un alto nivel de desempeño, por esto las 5S se consideran clave en la implementación de Lean⁷.

En general, en lo que se refiere a la dispensación de medicación a los pacientes ingresados en el hospital, se considera que la herramienta que proporciona una mayor seguridad al paciente es el sistema de distribución en dosis unitaria, según el cual diariamente se dispensa medicación individualizada⁸. Sin embargo, en todas las unidades de enfermería existen botiquines de medicación para el acceso a medicamentos de forma urgente. Se recomienda que dichos botiquines estén adaptados a aquellos medicamentos más utilizados en la unidad, con un orden racional de localización, con una cantidad fija pactada previamente y un correcto etiquetado de los medicamentos, que incluya la diferenciación de medicamentos de alto riesgo (MAR) y peligrosos^{9,10}. La gestión de estos botiquines está bajo la responsabilidad final del farmacéutico hospitalario¹¹, aunque también están implicados otros estamentos asistenciales y de gestión.

Es recomendable evaluar la satisfacción de los profesionales tras la implantación de acciones encaminadas a mejorar la seguridad en los sistemas sanitarios¹² y buscar subgrupos entre el personal de enfermería, ya que difieren en los turnos y tipos de unidades de trabajo¹³. A pesar de que la herramienta Lean se ha utilizado en el sector sanitario, existe poca bibliografía publicada sobre los resultados obtenidos en cuanto a la efectividad de la herramienta o la satisfacción de los profesionales sanitarios tras la aplicación de la misma^{4,17}.

El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar los resultados de la aplicación de la metodología Lean en el diseño de un modelo estandarizado de almacenaje en las unidades de hospitalización (UH) de un hospital universitario de tercer nivel y evaluar la satisfacción de los profesionales tras su implantación. Los objetivos secundarios establecidos son describir las fases de diseño, piloto y escalado de la implantación del modelo.

This elimination of wastage achieved a saving of €25,357.98. A total of 58 nurses returned the questionnaires (20.70% of the total): 22.40% worked a fixed shift and 77.60% worked a rotating shift. The mean score on overall satisfaction was 5.79 ± 3.61 (scores ranged from 1 to 10).

Conclusions: The application of Lean Methodology is very useful for the management of medication stocks in hospitalization departments. The implementation of a standardized medication storage model leads to economic savings and a marked reduction in the number of active ingredients and high-risk medications. The nursing staff were satisfied with the implementation of the model, suggesting that we should continue to pursue this effective line of action.

Métodos

Estudio descriptivo y retrospectivo desarrollado en el periodo comprendido entre septiembre de 2017 y enero de 2019 en un hospital universitario de tercer nivel (1.200 camas de hospitalización).

Se creó un equipo multidisciplinar constituido por cinco farmacéuticos, dos profesionales del Área de Calidad e Innovación y dos del Área de Medicina Preventiva. Además, se contó con la opinión de dos profesionales externos al grupo pertenecientes al área clínico-asistencial (un médico y un enfermero) y con el apoyo de la Dirección Médica y de Enfermería del hospital y se estableció un cronograma de reuniones periódicas.

Las herramientas utilizadas de Lean Healthcare fueron la estandarización del proceso y elementos, la matriz de priorización, la gestión visual, la identificación de valor y el despilfarro del stock de la medicación.

Fase de diseño y piloto

Se realizó un análisis 5S de los modelos de almacenaje de las UH identificando oportunidades para mejorar la eficiencia.

Se diseñó un modelo estandarizado de almacenaje de medicación y se establecieron los criterios de organización e identificación. Se concretó la sistemática de trabajo para optimizar la medicación necesaria en cada UH, que se realizó en tres etapas:

1. Inventario inicial: las enfermeras de calidad cuantificaron los medicamentos disponibles en el stock de la UH y lo registraron en una hoja de cálculo Excel. El farmacéutico asignó los costes a esta medicación e identificó los MAR.
2. Pacto de medicación: se consensó entre el farmacéutico, la supervisora de enfermería y el jefe de servicio de la UH el stock final de medicación. Para ello, se consideró la rotación de los medicamentos de los últimos seis meses en dichas unidades. El nuevo stock pactado se comparó con el inventariado en la fase inicial, y la diferencia fue lo que se retiró, es decir, no aportó valor, se consideró desperdicio-despilfarro.
3. Implantación: tras el pacto de medicación la supervisora de cada UH retiró la medicación sobrante y las enfermeras de la Unidad de Calidad reorganizaron el stock de medicación, identificando y etiquetando dichos cajetines de forma estandarizada según los criterios del modelo. Para finalizar esta fase y completar el circuito el farmacéutico adecuó las listas abiertas de peticiones electrónicas de medicación por stock de cada UH al pacto establecido.

Tras el diseño del modelo y el establecimiento de la sistemática de trabajo, se realizó un proyecto piloto en una Unidad de Medicina Interna.

Fase de escalado

Posteriormente, el equipo de trabajo estableció el cronograma de implantación en todas las UH, con reuniones bimensuales para la evaluación y seguimiento.

Las variables de medida fueron: el número y coste de unidades de medicamentos inicial y final (= despilfarro), el número de presentaciones de principios activos y de MAR en los stocks antes y después de la aplicación del modelo.

Fase de evaluación

Dirección de Enfermería, a través del correo electrónico corporativo, envió el enlace a una encuesta al personal de enfermería de las unidades implicadas. Se trata de una encuesta de satisfacción diseñada para valorar si el nuevo modelo de almacenaje incrementaba la percepción de seguridad y facilitaba el manejo de los medicamentos en la unidad, especialmente los MAR (Figura 1). En la encuesta se recogió el tipo de turno del personal de enfermería (fijo o rotativo) y a qué unidad pertenecía (posteriormente se agruparon en quirúrgicas y médicas). Constó de seis preguntas cerradas con escala de respuesta tipo Likert, tres de ellas se

puntuaron de 1 a 5 (siendo 1 el valor más bajo y 5 el más alto). Estos ítems hacían referencia a la seguridad y facilidad de acceso a la medicación y a la organización visual de los cajetines de medicación. Las tres preguntas restantes con respuesta dicotómica sí/no hacían referencia a si la identificación de la medicación por principio activo era adecuada, al conocimiento del significado de las pegatinas circulares rojas colocadas en los cajetines y a si se disminuyó la probabilidad de error de medicación con las medidas implantadas.

Por último, se recogió la satisfacción global con puntuación entre 1 y 10.

Figura 1. Encuesta de satisfacción del personal de enfermería para valorar si el nuevo modelo de almacenaje incrementa la percepción de la seguridad y facilita el manejo de los medicamentos en la unidad.

Tras la puesta en marcha de un nuevo sistema de almacenaje de medicamentos en las unidades de enfermería del Hospital Álvaro Cunqueiro nos gustaría conocer la satisfacción con las medidas realizadas. Rogamos que responda a esta breve encuesta que no le llevará más que unos minutos y nos ayudará a mejorar:

Turno:
 Fijo
 Rotativo
 Unidad de enfermería:

CAJETINES DE MEDICACIÓN:
 Valore de 1 a 5 (siendo 1 el valor más bajo y 5 el más alto):
 FACILIDAD en el acceso de medicación:
 SEGURIDAD que le aporta a la hora de acceder a la medicación:
 ORGANIZACIÓN visual del almacenaje:

CÓDIGO DE COLORES:
 ¿Considera adecuada la identificación de la medicación por principio activo?
 Sí/No
 En caso negativo, especifique el motivo:

¿Conoce el significado de las pegatinas circulares rojas en los cajetines?
 Sí/No
 En caso afirmativo, especifique:

Teniendo en cuenta todas las acciones (barreras) puestas en marcha, ¿considera que se ha disminuido la probabilidad de error de medicación?
 Sí/No
 En caso negativo, especifique la razón:

SATISFACCIÓN GLOBAL:
 Puntúe del 1 al 10 la satisfacción global con el nuevo sistema de almacenaje:

SUGERENCIAS:

Se realizó un análisis estadístico utilizando SPSS versión 19 para determinar si existía relación entre los seis ítems de la encuesta ("facilidad en el acceso de medicación", "seguridad que aporta a la hora de acceder a la medicación", "organización visual del almacenaje", "adecuada identificación por principio activo", "conocimiento del significado de las pegatinas circulares" y "disminución del error de medicación") con el tipo de turno del personal de enfermería y/o con el tipo de unidad de enfermería. La puntuación de las respuestas de los tres primeros ítems se agrupó en dos categorías: valoración con puntuación 1 y 2 (se consideró negativa) y valoración con puntuación 3, 4 y 5 (se consideró positiva).

Para la comparación de dos variables cualitativas se utilizó la prueba chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

Para el análisis de la satisfacción global se analizó la normalidad de la distribución de los datos en cada uno de los grupos y se aplicó U de Mann-Whitney para comparar los valores entre los grupos y descubrir si existieron diferencias y si éstas fueron significativas.

El nivel de significación α aceptado para todos los contrastes de hipótesis fue de 0,05.

Resultados

Fase de diseño y piloto

Se detectaron las siguientes oportunidades de mejora en relación con los stocks de medicación en las UH: variedad en el tipo de recipientes utilizados como depósitos de medicación, diferentes criterios de organización e identificación de los cajetines de medicación, ausencia de barreras estandarizadas que permitan un acceso fácil a la medicación correcta, acumulación de medicación innecesaria con el consiguiente despilfarro de medicación y económico.

El equipo multidisciplinar estableció un modelo estandarizado de almacenaje de medicación en las UH, siguiendo estos criterios:

1. Elementos estructurales que conformaron el modelo: un módulo de pared corporativo con dos o tres cuerpos de cajetines según las necesidades del botiquín de la unidad, un carro bajo la encimera para la medicación que no entraba en los cajetines y un póster de sensibilización de los MAR (se colocó en la zona izquierda de la pared).

Tabla 1. Resultados de la implantación del modelo estandarizado de almacenaje de medicación en las unidades de hospitalización

Unidades Enfermería	Servicios clínicos	€ Inicial	€ Final	Despilfarro ¹	Nº PA Inicial	Nº PA Final	Nº PA Despilfarro	Nº PA MAR Inicial	Nº PA MAR Final	Nº PA MAR Despilfarro
EA01	Digestivo	2.752,22€	786,86€	1.965,36€ (71,41%)	321	109	212 (66,04 %)	31	16	15 (48,39%)
EA02	Traumatología	2.028,94€	446,66€	1.582,28€ (77,99%)	195	115	80 (41,03%)	24	23	1 (4,17%)
EA03	Oncología	3.708,54€	871,72€	2.836,82€ (76,49%)	326	148	178 (54,60%)	20	0	20 (100,00%)
EA04	Cardiología (Intermedios)	1.105,29€	468,13€	637,16€ (57,65%)	311	142	169 (54,34%)	37	29	8 (21,62%)
EB01	Digestivo y Cirugía General	2.335,33€	1.147,53€	1.187,80€ (50,86%)	393	122	271 (68,96%)	43	23	20 (46,51%)
EB02	Traumatología y Cirugía Plástica	1.362,65€	446,66€	915,99€ (67,22%)	209	115	94 (44,98%)	19	23	-4 (-21,05%)
EB03	Hematología y Hemoterapia	3.230,74€	1.499,67€	1.731,07€ (53,58%)	244	134	110 (45,08%)	28	18	10 (35,71%)
EB04	Cardiología	3.077,56€	1.193,60€	1.883,96€ (61,22%)	449	145	304 (67,71%)	49	27	22 (44,90%)
EC01	Cirugía General	3.206,31€	607,24€	2.599,07€ (81,06%)	241	91	150 (62,24%)	40	23	17 (42,50%)
EC02	Neumología	1.680,32€	1.000,06€	680,26€ (40,48%)	239	134	105 (63,93%)	31	21	10 (32,26%)
EC03	Medicina Interna	2.687,30€	531,69€	2.155,61€ (80,21%)	323	133	190 (58,82%)	39	24	15 (38,46%)
EC04	Cirugía Torácica y Cirugía Vascular	2.517,57€	1.138,26€	1.379,31€ (54,79%)	300	165	135 (45,00%)	33	22	11 (33,33%)
ED01	Urología y Otorrinolaringología	770,05€	451,24€	318,81€ (41,40%)	208	80	128 (61,54%)	17	10	7 (41,18%)
ED02	Neurología	2.711,56€	2.530,32€	181,24€ (6,68%)	237	96	141 (59,49%)	43	18	25 (58,14%)
ED03	Medicina Interna	2.921,22€	1.106,02€	1.815,20€ (62,14%)	416	144	272 (65,38%)	36	24	12 (33,33%)
ED04	Ginecología y Gestantes	1.951,79€	1.574,43€	377,36€ (19,33%)	278	150	128 (46,04%)	27	19	8 (29,63%)
EE01	Psiquiatría	2.200,33€	1.718,52€	481,81€ (21,90%)	237	117	120 (50,63%)	21	9	12 (57,14%)
EE02	Unidad de Corta estancia y Neurología	1.969,85€	477,85€	1.492,00€ (75,74%)	325	97	228 (70,15%)	42	15	27 (64,29%)
EF01	Psiquiatría	1.683,70€	1.238,45€	445,25€ (26,44%)	237	117	120 (50,63%)	21	9	12 (57,14%)
EF02	Neurocirugía y Nefrología	1.349,24€	657,62€	691,62€ (51,26%)	199	108	91 (45,73%)	30	21	9 (30,00%)
		45.250,51€	19.892,53€	25.357,98€ (56,04%)	5.688	2.462	3.226 (56,72%)	631	374	257 (40,73%)

MAR: medicamento de alto riesgo; PA: principio activo.

Despilfarro¹: Aceptación según metodología LEAN. Que no aporta valor en esa parte del proceso o lugar.

Fuente: Registro de recogida de datos Inventario Modelo Corporativo de Almacenaje Medicación Unidades Planta. Proyecto MCAMUP Hospital Álvaro Cunqueiro. EOXI Vigo, 2019.

- Organización de la medicación: se colocó según la vía de administración, separando la vía oral, en la zona superior de los módulos de pared de almacenaje, de la medicación parenteral (la endovenosa a continuación de la medicación oral y posteriormente la de administración subcutánea). Asimismo, se siguió un orden alfabético del principio activo, empezando por la zona superior izquierda y acabando en la inferior derecha y de menor a mayor dosis.
- Identificación de la medicación: en función de la vía de administración los cajetines de la medicación se etiquetaron con Dymo® 12 mm en letra negra y en mayúscula en fondo blanco para la medicación oral y en fondo azul para la parenteral. La etiqueta con el nombre del principio activo se colocó en el espacio central del cajetín. En los casos en los que el principio activo no identificó inequívocamente el medicamento, se colocó una etiqueta a mayores con el nombre comercial en la zona inferior derecha del cajetín.

En los MAR se identificó su cajetín con una pegatina circular de color rojo en la parte central.

Fase de escalado

Se escaló a 20 unidades de enfermería el modelo estandarizado, consiguiendo un ahorro económico global de 25.357,98 €, que representó un 56,04% del importe económico estocado inicial, tal y como se muestra en la tabla 1. Se redujo el número de presentaciones de principios activos, con una diferencia entre el stock inicial (5.688) y final (2.462) de 3.226 unidades (56,72%). También se disminuyó el número de presentaciones de MAR en los botiquines, con una diferencia entre el stock inicial (631) y final (374) de 257 unidades (40,73%).

Fase de evaluación

De las 280 encuestas enviadas (185 enfermeras de unidades médicas) respondieron 58 (20,70%) enfermeras (22,40% turno fijo y 77,60% turno rotativo), y el 25,8% no especificaron la unidad a la que pertenecían. Las

frecuencias y los porcentajes de los ítems en cada uno de los grupos se reflejan en la tabla 2. No se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el tipo de turno del personal de enfermería (fijo o rotativo) ni el tipo de unidad (quirúrgica o médica) y los seis ítems evaluados en la encuesta.

Respecto al ítem "satisfacción global" (valorado entre 1 y 10), la media global fue del $5,79 \pm 3,61$ y en la figura 2 se desglosa la puntuación obtenida. El 69,40% de las enfermeras valoró positivamente (grado de satisfacción ≥ 5) la implantación del modelo de almacenaje. La media de satisfacción en el grupo del turno fijo fue de $6,69 \pm 2,25$, superior a la media en el turno rotativo $5,20 \pm 2,36$ ($p = 0,031$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de unidad (quirúrgica o médica) ($6,00 \pm 2,82$; $5,22 \pm 2,43$; $p = 0,429$).

Figura 2. Resultados de la satisfacción global sobre el nuevo modelo de almacenaje corporativo.

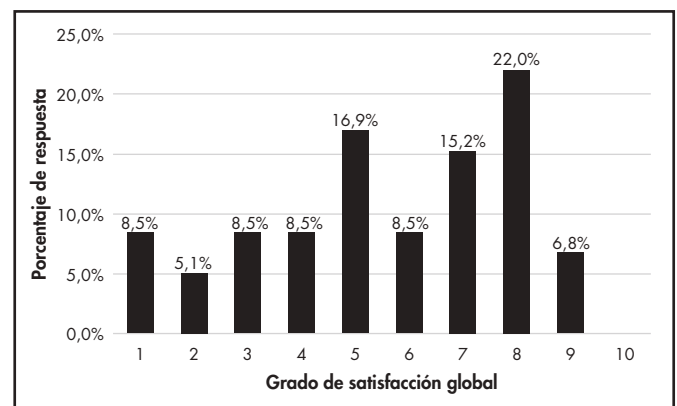


Tabla 2. Resultados de la encuesta de satisfacción sobre el nuevo modelo de almacenaje corporativo desglosado en función del tipo de turno y de la unidad de enfermería

	Valoración	Global	Turno fijo	Turno rotatorio	p valor	UE quirúrgica	UE médica	NS/NC	p valor
Facilidad (ítem 1)	1-2	20 (34,5%)	2 (10,0%)	18 (90,0%)	0,184	1 (5,0%)	14 (70,0%)	5 (25,0%)	0,391
	3-5	38 (65,5%)	11 (28,9%)	27 (71,1%)		6 (15,8%)	22 (57,9%)	10 (26,3%)	
Seguridad (ítem 2)	1-2	11 (19,0%)	1 (9,1%)	10 (90,9%)	0,426	1 (9,1%)	9 (81,8%)	1 (9,1%)	1,000
	3-5	47 (81,0%)	12 (25,5%)	35 (74,5%)		6 (12,8%)	27 (57,4%)	14 (29,8%)	
Organización visual (ítem 3)	1-2	24 (41,4%)	2 (8,3%)	22 (91,7%)	0,031	2 (8,3%)	18 (75,0%)	4 (16,7%)	0,420
	3-5	34 (58,6%)	11 (32,4%)	23 (67,6%)		5 (14,7%)	18 (52,9%)	11 (32,4%)	
Adecuada identificación medicación PA	Sí	46 (79,3%)	12 (26,1%)	34 (73,9%)	0,264	5 (10,9%)	27 (58,7%)	14 (30,4%)	1,000
	No	12 (20,7%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)		2 (16,7%)	9 (75,0%)	1 (8,3%)	
Significado pegatinas circulares rojas	Sí	35 (60,3%)	10 (28,6%)	25 (71,4%)	0,165	4 (11,4%)	28 (80,0%)	3 (8,6%)	0,347
	No	23 (39,7%)	3 (13,0%)	20 (87,0%)		3 (13,0%)	8 (34,8%)	12 (52,2%)	
Disminución probabilidad de error	Sí	37 (64,9%)	10 (27,0%)	27 (73,0%)	0,346	6 (16,2%)	20 (54,0%)	11 (29,8%)	0,222
	No	20 (35,1%)	3 (15,0%)	17 (85,0%)		1 (5,0%)	15 (75,0%)	4 (20,0%)	

NC: no contesta; NS: no sabe; PA: principio activo; UE: unidad de enfermería.

Discusión

La estandarización es necesaria para una mayor calidad de la asistencia sanitaria. La aplicación de varias herramientas de la metodología Lean en un área de la gestión de medicamentos, los botiquines en las UH, nos ha permitido diseñar e implantar un modelo estandarizado de almacenaje de medicación.

En el estudio realizado por D'Andreanatteo¹⁸, concluyen que los proyectos basados en metodología Lean representan una opción estratégica del conjunto de la organización, debiendo ir acompañada del liderazgo del equipo directivo. En nuestro caso, este proyecto basado en metodología Lean se presentó en la Comisión de Dirección y ha sido apoyado tanto por la Dirección Médica como de Enfermería. Por tanto, coincidimos con la visión de D'Andreanatteo en la necesidad de un compromiso de la organización sanitaria en su conjunto para la implantación de este tipo de proyectos.

En nuestro estudio se destaca la metodología 5S, que es una de las herramientas Lean. En la bibliografía encontramos otros estudios en los que se implanta la metodología Lean para la mejora de la asistencia sanitaria que también lo utilizan, como el realizado por Sari¹⁹. En términos económicos, Sari et al. estudian la inversión económica que supone la implantación de iniciativas en la mejora de la calidad y salud en la atención sanitaria, estiman que el coste de la implantación de Lean en dos años (2012-2014), incluyendo los servicios de consultoría y nuevos empleados, osciló entre 44 y 49,6 millones de dólares canadienses (CAD). Concluyen que la evaluación de resultados de esta inversión debe ser una responsabilidad previa a la implementación. En nuestro estudio, la aplicación de metodología Lean difirió bastante de estos costes económicos al realizarse sin consultores externos, con la creación de un equipo multidisciplinar de profesionales que ya estaban contratados y en los que estaba incluida el Área de Calidad del hospital, únicamente supuso un coste económico la compra de etiquetas identificativas y la impresión de los pósteres de MAR, pero fue un gasto de material de papelería irrelevante.

En el estudio de Fields²⁰, sobre el uso de metodologías Lean para agilizar el procesamiento de solicitudes de equipos y suministros médicos para niños con afecciones complejas, estiman que la disminución en el tiempo de procesamiento permitió un ahorro anual de aproximadamente \$11.000. Este estudio, al igual que el nuestro, cuantifica el "desperdicio" económico tras la implantación de la metodología Lean, aunque se diferencia en el ámbito de implantación.

La reducción del número de MAR en los botiquines de las UH que conseguimos en nuestro estudio es apoyada por el Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Universidad de Salamanca para la realización de actividades relativas a la mejora de la seguridad del uso de los medicamentos en los hospitales españoles, en el que establecen que debe reducirse el número de presentaciones de los MAR en la Guía Farmacoterapéutica o en una determinada unidad asistencial, para disminuir las posibilidades de error²⁰.

Existen estudios que aplican la metodología Lean en diversas áreas de la farmacia hospitalaria: en el área estéril¹⁴, a la actividad del farmacéutico clínico para establecer acciones consideradas "desperdicio"¹⁵, al programa de formación de residencia del farmacéutico¹⁶, al análisis de los factores que afectan a la seguridad de los medicamentos en un centro de salud mental¹⁷. Sin embargo, no encontramos ningún estudio relacionado con la aplicación de la metodología Lean a la gestión de medicamentos en los botiquines.

Nuestro trabajo abre una nueva estrategia de investigación, ya que es pionero en la cuantificación de desperdicio en el almacenaje de medicación en las unidades de hospitalización, es indiscutible que es importante la mejora de la calidad que aporta la implantación de la metodología Lean, pero hay que avanzar hacia términos tangibles, cuantificando económicamente el desperdicio encontrado por Lean, que en nuestro estudio supuso un ahorro de 25.357,98 € en el stock de medicación.

En nuestro estudio, el 69,40% de las enfermeras refirieron estar satisfechas (≥ 5 puntos) con la implantación del nuevo modelo de almacenaje, un porcentaje superior al encontrado en el estudio de Berdo²¹, en el que el 56% de las enfermeras están satisfechas con el almacenaje tradicional, si bien el objetivo de este estudio difiere del nuestro, compara los armarios automatizados de dispensación de fármacos frente al almacenaje tradicional.

Se ha obtenido una tasa de respuesta del 20,70%, pero, a pesar de ser una baja participación, estudios como el de Parekh²² presentan una tasa inferior a la nuestra, del 12,6%, si bien difiere de nuestro estudio en el personal sanitario encuestado (médicos versus enfermeras) y el motivo de la encuesta. Otros estudios como el de Ardern-Jones²³ presentan una tasa de respuesta muy superior a la nuestra, del 77,9%, gracias a la redistribución de la encuesta dos semanas después del envío inicial. Difiere de nuestro estudio en el menor número de participantes, incluye también a médicos y evalúa la implantación de un sistema automatizado de almacenaje.

Respecto al tipo de unidad al que pertenecían las enfermeras, se mantiene la proporción, el 66% de las encuestas enviadas fue a enfermeras de unidades médicas, y de las encuestas contestadas el 62% de las enfermeras pertenecían a este tipo de unidades.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el bajo número de profesionales que han contestado la encuesta y de éstos un alto porcentaje no especificaron el tipo de unidad.

En conclusión, el modelo estandarizado de almacenaje de medicación ha identificado un despilfarro importante (56%) a través del pacto de medicación intraunidad-farmacia en las diversas UH.

La mayoría de los profesionales encuestados sobre el modelo estandarizado de almacenaje considera que se ha incrementado la seguridad con las medidas implantadas.

El conjunto de acciones planificadas, implementadas y evaluadas de forma transversal involucrando a todas las partes interesadas (diferentes Direcciones —Médica y de Enfermería—, mandos intermedios, Servicio de Farmacia, Área de Calidad e Innovación) ha tenido un impacto real y concreto de mejora de la eficacia y eficiencia de cara a la optimización del proceso, la seguridad del paciente, del profesional y de la calidad de la atención.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A todos los profesionales de la EOXI Vigo que han colaborado en el desarrollo de este proyecto. A la Unidad de Metodología y Estadística del IIS Galicia Sur por la ayuda prestada.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Parte de este trabajo ha sido presentado como comunicación oral en el 21 Congreso Nacional de Hospitales y Gestión Sanitaria; Santiago de Compostela, 8 de mayo de 2019.

Parte de este trabajo incluido dentro del proyecto titulado: "Mejora en la seguridad de medicamentos: impacto de una estrategia global de prevención y gestión de riesgos", ha recibido un Premio Especial del Jurado en la IV Convocatoria del Premio Sham (2019).

Aportación a la literatura científica

La novedad de este estudio es la aplicación de diversas herramientas de metodología Lean a los botiquines en las unidades de hospitalización.

La evaluación de la satisfacción de la aplicación de esta metodología permite constatar la valoración de los profesionales respecto a la mejora de la seguridad del proceso.

Anexo 1

Grupo de Trabajo de Almacenaje de Medicación de la EOXI Vigo: Hadriana Fernández-Vega. Fundación biomédica de Pontevedra, Vigo y Orense (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. España.

Belén Leboreiro-Enríquez. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. España.

Susana San Martín-Álvarez. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. España.

Carmen Gallastegui-Otero. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. España.

Antonio Pérez-Landeiro. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. España.

Cristina Casanova-Martínez. Fundación biomédica de Pontevedra, Vigo y Orense (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. España.

Karina Lorenzo-Lorenzo. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. España.

Alicia Martín-Vila. Servicio de Farmacia. Centro Sanitario Centro Penitenciario A Lama, Pontevedra. España.

Inmaculada Pardo-Lemos. Unidad de Calidad e Innovación, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. España.

Esther Casal-Rodríguez. Dirección Médica, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España.

María Dolores Muñíos-Pérez. Subdirección de Enfermería, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España.

Susana Cerqueiro-Gómez. Dirección Médica, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. España.

Bibliografía

- Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud 2006-2010. Balance de actividades y acciones previstas [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España; 2009 [consultado 05/09/2019]. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/InformePlanCalidad_ESP.pdf
- Teich ST, Faddoul FF. Lean management—the journey from Toyota to healthcare. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(2):e0007. DOI: 10.5041/RMMJ.10107
- Black JR, Miller D. The Toyota way to healthcare excellence: increase efficiency and improve quality with Lean. Chicago: Health Administration Press; 2008.
- Rotter T, Plishka C, Lawal A, Harrison L, Sari N, Goodridge D, *et al*. What Is Lean Management in Health Care? Development of an Operational Definition for a Cochrane Systematic Review. *Eval Health Prof*. 2019;42(3):366-90. DOI: 10.1177/0163278718756992
- Cohen RI. Lean Methodology in Health Care. *Chest*. 2018;154(6):1448-54. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.005
- Cuéllar Monreal MJ, Reig Aguado J, Font Noguera I, Poveda Andrés JL. Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma. *Farm Hosp*. 2017;41(1):14-30.
- Young FY. The use of 5S in healthcare services: a literature review. *Int J Bus Soc Sci*. 2014;5(10):240-8.
- McNally KM, Page MA, Sunderland VB. Failure-mode and effects analysis in improving a drug distribution system. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(2):171-7. DOI: 10.1093/ajhp/54.2.171
- Sánchez MT, Abad E, Salvador A, de Frutos A. Dispensación con intervención posterior: reposición de stock (sistemas automatizados). En: Gamundi Planas MC, coordinadora. *Farmacia hospitalaria*, Tomo I, Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002; p. 449-63.
- Otero MJ. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud [monografía en Internet]. España: Ministerio de Sanidad y Consumo y Universidad de Salamanca; 2007 [consultado 05/09/2019]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20para%20mejorar%20la%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20riesgo.pdf>
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 177 (25 de julio de 2015).
- Sánchez E, Delgado A. Mejora autopercebida por el personal de enfermería en la seguridad del paciente tras la implantación de un sistema visual de alertas de alergias medicamentosas. *Rev. OFIL*. 2015;25(2):101-6.
- Peters V, de Rijk A, Engels J, Heerkens Y, Nijhuis F. A new typology of work schedules: Evidence from a cross-sectional study among nurses working in residential elder care. *Work*. 2016;54(1):21-33. DOI: 10.3233/WOR-162286
- Hintzen BL, Knoer SJ, Van Dyke CJ, Milavitz BS. Effect of lean process improvement techniques on a university hospital inpatient pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(22):2042-7. DOI: 10.2146/ajhp080540
- Green CF, Crawford V, Bresnen G, Rowe PH. A waste walk through clinical pharmacy: how do the 'seven wastes' of Lean techniques apply to the practice of clinical pharmacists. *Int J Pharm Pract*. 2015;23(1):21-6. DOI: 10.1111/ijpp.12106
- John N, Snider H, Edgerton L, Whalin L. Incorporation of Lean methodology into pharmacy residency programs. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(6):438-44. DOI: 10.2146/ajhp160131
- Steele ML, Talley B, Frith KH. Application of the SEIPS Model to Analyze Medication Safety in a Crisis Residential Center. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018;32(1):7-11. DOI: 10.1016/j.apnu.2017.09.005
- D'Andreamatteo A, Ianni L, Lega F, Sargiacomo M. Lean in healthcare: A comprehensive review. *Health Policy*. 2015;119(9):1197-209. DOI: 10.1016/j.healthpol.2015.02.002
- Sari N, Rotter T, Goodridge D, Harrison L, Kinsman L. An economic analysis of a system wide lean approach: cost estimations for the implementation of Lean in the Saskatchewan healthcare system for 2012–2014. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):523-33. DOI 10.1186/s12913-017-2477-8
- Fields E, Neogi S, Schoettker PJ, Lail J. Using Lean methodologies to streamline processing of requests for durable medical equipment and supplies for children with complex conditions. *Healthc (Amst)*. 2018;6(4):245-52. DOI: 10.1016/j.hjdsi.2017.11.003
- Berdot S, Blanc C, Chevalier D, Bezie Y, Minh Mai le L, Sabatier B. Impact of drug storage systems: a quasi-experimental study with and without an automated-drug dispensing cabinet. *Int J Qual Health Care*. 2019;31(3), 225-30. DOI: 10.1093/intqhc/mzy155
- Parekh N, Savage S, Helwig A, Alger P, Metes ID, McAnallen S, *et al*. Physician satisfaction with health plans: results from a national survey. *Am J Manag Care*. 2019;25(7):e211-8.
- Ardern-Jones J, Hughesb DK, Rowec PH, Mottramc DR, Green CF. Attitudes and opinions of nursing and medical staff regarding the supply and storage of medicinal products before and after the installation of a drawer-based automated stock-control system. *Int J Pharm Pract*. 2009;17(2):95-9.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

LEAN methodology: design and assessment of a standardized medication storage model

Metodología Lean: diseño y evaluación de un modelo estandarizado de almacenaje de medicación

Mónica Gayoso-Rey¹, Noemí Martínez-López de Castro¹, Adolfo Paradela-Carreiro¹, Marisol Samarfín-Ucha¹, David Rodríguez-Lorenzo², Guadalupe Piñeiro-Corrales¹; Grupo de Trabajo de Almacenaje de Medicación de la EOXI Vigo (Appendix 1).

¹Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo, Spain. ²Unidad de Calidad e Innovación, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo, Spain.

Author of correspondence

Mónica Gayoso Rey
Hospital Álvaro Cunqueiro
Estrada Clara Campoamor, 341
36213 Vigo (Pontevedra), Spain.

Email:
monica.gayoso.rey@sergas.es

Received 11 November 2019;
Accepted 20 September 2020.
DOI: 10.7399/fh.11365

How to cite this paper

Gayoso-Rey M, Martínez-López de Castro N, Paradela-Carreiro A, Samarfín-Ucha M, Rodríguez-Lorenzo D, Piñeiro-Corrales G; Grupo de Trabajo de Almacenaje de Medicación de la EOXI Vigo. LEAN methodology: design and assessment of a standardized medication storage model. *Farm Hosp*. 2021;45(1):3-9.

Abstract

Objective: The objective of this study was to assess the results of applying Lean Methodology in the design of a standardized medication storage model in hospitalization departments.

Method: Descriptive and retrospective study conducted between September 2017 and January 2019 in a tertiary level hospital. The Pharmacy Service led the creation of a multidisciplinary team. Lean Methodology was used to establish the components and organization and identification criteria that made up the standardized medication storage model. The stocks of each hospitalization department were reviewed and quantified, the final amount of stock needed was agreed with the supervisor of each department, and the economic impact of the implementation of the standardized medication model was assessed. A questionnaire was designed and sent to nursing staff to determine their level of satisfaction with the new model.

Results: The standardized medication storage model was scaled up to 20 nursing departments, leading to an overall reduction of 56.72% in the number of pharmaceutical dosage forms available (5,688 vs 2,462). The number of high-risk drugs was reduced by 40.73% (631 vs 374).

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio es evaluar los resultados de la aplicación de la metodología Lean en el diseño de un modelo estandarizado de almacenaje de medicación en las unidades de hospitalización.

Método: Estudio descriptivo y retrospectivo desarrollado entre septiembre de 2017 y enero de 2019 en un hospital de tercer nivel. Se creó un equipo multidisciplinar liderado por el Servicio de Farmacia. Se empleó la metodología Lean para establecer los elementos y criterios de organización e identificación que conformaron el modelo estandarizado de almacenaje de medicación. Se revisaron y cuantificaron los stocks de cada unidad de hospitalización, se consensó la medicación con la supervisora de cada unidad y se estimó el impacto económico de la implantación del modelo estandarizado. Se diseñó y envió una encuesta para evaluar la satisfacción de enfermería con el nuevo modelo.

Resultados: El modelo estandarizado de almacenaje se aplicó en 20 unidades de enfermería y supuso una reducción global del 56,72% en el número de presentaciones de principios activos disponibles (5.688 versus 2.462). Se disminuyó el número de presentaciones de principios activos de medicamentos de alto riesgo en un 40,73% (631 versus 374). La eliminación

KEYWORDS

Process assessment, Health care; Total quality management; Reference standards; Pharmacy Service, hospital; Medication systems, hospital.

PALABRAS CLAVE

Evaluación de procesos; Atención de salud; Gestión de calidad total; Estándares de referencia; Servicio de farmacia, hospital; Sistemas de medicación, hospital.



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.

This elimination of wastage achieved a saving of €25,357.98. A total of 58 nurses returned the questionnaires (20.70% of the total): 22.40% worked a fixed shift and 77.60% worked a rotating shift. The mean score on overall satisfaction was 5.79 ± 3.61 (scores ranged from 1 to 10).

Conclusions: The application of Lean Methodology is very useful for the management of medication stocks in hospitalization departments. The implementation of a standardized medication storage model leads to economic savings and a marked reduction in the number of active ingredients and high-risk medications. The nursing staff were satisfied with the implementation of the model, suggesting that we should continue to pursue this effective line of action.

Introduction

The Quality Plan Strategy of the Spanish National Health System includes the improvement of patient safety in health centres as a priority, with a special focus on the need to implement quality systems¹.

In order to improve quality and safety, many health care systems have adopted solutions such as Lean Management, which was initially created within the industrial sector². This methodology includes a set of practices or tools whose objective is to improve the workplace by identifying opportunities for improvement. These practices include the assessment of current processes in order to reduce "waste", create value, and increase quality³. This methodology has come to maturity in the automotive and logistics sectors. Its adaptation to hospitals and the health care sector has become known as Lean Management in Healthcare⁴. This approach includes several tools that can be applied to the hospital health care context such as 5S, visual control, standardisation, priority matrix, and value chain analysis. Its implementation has led to rapid improvements adapted to real needs and has a marked impact on staff, patients, and process management^{5,6}. The 5S method was created in Japan and is based on five Japanese words that begin with S: Seiri (Sort), Seiton (Set in order), Seiso (Shine), Seiketsu (Standardize), and Shitsuke (Sustain). Its objective is to create and maintain an organized, clean, and safe workplace in which high-level processes can be conducted. Thus, 5S is considered to be a key factor in the implementation of Lean Management⁷.

Regarding dispensing medication in hospitals, the Unit Dose Distribution System provides patients with the highest level of safety. This method involves the daily dispensing of individualized medication⁸. However, all nursing departments have medication kits for emergency access to medications. These kits should be adapted to include the drugs most widely used in the department. The drugs should be rationally organised, stored in previously agreed fixed amounts, and correctly labelled. High-risk drugs (HRD) and dangerous drugs should also be easily differentiated from all other drugs^{9,10}. Final responsibility for the management of medication kits rests on the hospital pharmacy¹¹, although other health care and management bodies are also involved.

After the implementation of innovations aimed at improving safety in health systems¹², it is advisable to assess the level of satisfaction of the health care staff involved. The assessment process should include nursing staff subgroups to take into account different types of shifts and different work departments¹³. Although Lean Techniques have been widely used in the health care sector, little is known regarding their effectiveness or on levels of satisfaction among health care staff after their implementation^{14,17}.

The main objective of this study was to assess the results of applying Lean Methodology in the design of a standardized storage model in the hospitalization departments (HD) of a tertiary university hospital and assess the level of satisfaction among health care staff after its implantation. Secondary objectives were to describe the design, pilot, and scaling stages of the model's implementation.

Methods

Descriptive and retrospective study conducted between September 2017 and January 2019 in a 1,200-bed tertiary university hospital.

A multidisciplinary team was created comprising five pharmacists, two quality and innovation staff, and two preventive medicine staff. Two exter-

nal experts (a doctor and a nurse) working in the area of clinical and health care acted as consultants. The study also received the support of the hospital's medical and nursing management. Periodic meetings were scheduled.

The Lean Healthcare tools used were process and components standardization, priority matrix, visual control, value chain analysis, and the wastage of medication stock.

Conclusions: La aplicación de la metodología Lean es útil para la gestión de stocks de medicación de las unidades de hospitalización. La implantación del modelo estandarizado de almacenaje conlleva un ahorro económico y una reducción del número de presentaciones de principios activos y de medicamentos de alto riesgo. El personal de enfermería está conforme con la implantación del modelo, lo que nos plantea seguir en esta línea de mejora.

nal experts (a doctor and a nurse) working in the area of clinical and health care acted as consultants. The study also received the support of the hospital's medical and nursing management. Periodic meetings were scheduled.

The Lean Healthcare tools used were process and components standardization, priority matrix, visual control, value chain analysis, and the wastage of medication stock.

Design and pilot stage

We conducted a 5S analysis of the HD medication storage models and identified opportunities to improve efficiency.

We designed a standardized medication storage model and established organization and identification criteria. A systematic workflow was established to optimize the amount of medication needed in each HD. This was conducted in three stages:

1. Initial inventory: the quality assurance nurses quantified the drugs available in the HD stock, recording them on an Excel spreadsheet. The pharmacist assigned costs to the drugs and identified the HRDs.
2. Medication agreement: a consensus was reached between the pharmacist, nursing supervisor, and head of the HD service on the final amount of medication stock needed. Consensus was based on medication turnover during the last six months in each department. The newly agreed stock level was compared with the initial inventory and the excess drugs were withdrawn. These drugs were considered to lack added value and were viewed as wastage.
3. Implementation: after reaching agreement on drug stock, the supervisor of each HD withdrew the excess medication and the quality assurance nurses reorganized the stock by identifying and labelling the boxes in a standardized way according to the model criteria. To finalize this stage and complete the process, the pharmacist adapted the open lists of electronic stock-based requests for medication in each HD to the new agreement.

After completing the design and work flow, a pilot run was conducted in the internal medicine department.

Scaling-up stage

Next, the working group created a schedule for implementing the process in all the HDs, with meetings every two months for assessment and follow-up.

The measurement variables were the number and cost of the initial and final drug units (i.e. to determine wastage), the number of pharmaceutical dosage forms per each active ingredient, and HRDs in stock before and after the implementation of the Lean Model.

Assessment stage

The Nursing Management team sent the nursing staff of the departments involved a secure internal email message containing the link to the questionnaires. The user satisfaction questionnaire was designed to assess whether the new storage model increased perceived safety and facilitated the management of medications in the department, especially HRDs (Figure 1). The questionnaire collected information on the type of schedule of the nursing staff (fixed or rotating shifts) and the department in which

they worked (the nursing staff were subsequently classified into surgical or medical departments). The questionnaire comprised six closed questions using a Likert-type response scale. Three of the questions were scored from 1 to 5, where 1 represented the lowest value and 5 represented the highest. These items referred to safety when accessing medication, ease of access to medication and the visual organization of the medication boxes. The three remaining questions had a yes/no format and referred to whether the identification of the medication by active ingredient was correct, whether staff knew the meaning of the round red stickers placed on the boxes, and whether the probability of medication errors was reduced with the measures implemented.

We calculated an overall satisfaction score, which ranged between 1 and 10.

A statistical analysis was conducted using the SPSS version 19 software package to determine if there was an association between the six questionnaire items (i.e. "ease of access to medication", "safety when accessing medication", "visual organization of storage", "correct identification by active ingredient", "knowledge of the meaning of the round red stickers", and "decrease in medication errors") and the nursing staff's type of shift schedule and/or the type of nursing department. The score of the responses to the first three items was divided into two categories: scores of 1 and 2 were considered negative and scores of 3, 4, and 5 were considered positive.

Figure 1. Satisfaction survey of nursing staff to assess whether the new storage model increases perceived safety and facilitates the handling of medications in the department.

Following the implementation of a new medication drug storage system in the nursing departments of Hospital Álvaro Cunqueiro, we would like to know your level of satisfaction with the measures taken. Please answer this short survey that will take no more than a few minutes to complete and will help us improve:

Shift:

Fixed

Rotating

Nursing department:

MEDICATION BOXES:

Give a score ranging from 1 to 5 (1 being the lowest value and 5 the highest):

EASE in accessing medication:

PERCEIVED SAFETY when accessing medication:

Visual LAYOUT of the medication storage:

COLOUR CODE:

Do you consider that it is helpful to identify the medication by active ingredient?

Yes/No

If no, specify the reason:

.....

Do you know the meaning of the round red stickers on the boxes?

Yes/No

If yes, specify the meaning:

.....

Taking into account all the measures (labels) implemented, do you consider that the risk of medication errors has increased?

Yes/No

If no, specify the reason:

.....

OVERALL SATISFACTION:

Give a score ranging from 1 to 10 on your overall satisfaction with the new storage system:

SUGGESTIONS:

.....

.....

.....

Regarding overall satisfaction, we analysed the normality of the data distribution in each group and applied the Mann-Whitney *U* test to compare the values between the groups, ascertain any differences, and determine their significance.

A P-value of <.05 was used as a cutoff for statistical significance.

Results

Design and pilot stage

The following opportunities for improvement were identified in relation to the medication stock in the HD: variations in the type of medication container, variations in the organization and identification criteria applied to the medication boxes, absence of standardized labels to facilitate access to correct medication, and the accumulation of unnecessary medication with consequent waste and economic costs.

The multidisciplinary team established a standardized model for the medication storage in the HD based on the following criteria:

1. Structural components that made up the model: a commercial wall cabinet with two or three arrays of boxes depending on the requirements of the department's medication kit; a drawer trolley under the worktop for medications that did not fit into the boxes; and a poster to raise awareness about HRDs (the poster was put up on the left side of the wall).
2. Organization of the medication: medication was organised according to the route of administration with oral and parenteral medications being stored separately. Oral medications were stored in the upper area of the wall cabinet, intravenous medications below them, and finally subcutaneous medications. Likewise, active ingredients were stored in alphabetical order and from lower to higher dose, starting in the upper left corner and ending in the lower right corner.
3. Identification of the medication: a 12-mm Dymo device was used to create labels with black capital letters on a white background for oral medications and black capital letters on a blue background for parenteral medications. The label with the name of the active ingredient was placed in the upper centre of the box. In those cases in which the active

Table 1. Results of the implementation of a standardized medication storage model in hospitalization departments

Nursing Department	Clinical Service	€ Initial	€ Final	Waste ¹	N° Initial AI	N° Final AI	N° Wasted AI	N° Initial HRD	N° Final HRD	N° Wasted HRD
EA01	Gastroenterology	2,752.22€	786.86€	1,965.36€ (71.41%)	321	109	212 (66.04 %)	31	16	15 (48.39%)
EA02	Traumatology	2,028.94€	446.66€	1,582.28€ (77.99%)	195	115	80 (41.03%)	24	23	1 (4.17%)
EA03	Oncology	3,708.54€	871.72€	2,836.82€ (76.49%)	326	148	178 (54.60%)	20	0	20 (100.00%)
EA04	Cardiology (intermediate)	1,105.29€	468.13€	637.16€ (57.65%)	311	142	169 (54.34%)	37	29	8 (21.62%)
EB01	Gastrointestinal and General Surgery	2,335.33€	1,147.53€	1,187.80€ (50.86%)	393	122	271 (68.96%)	43	23	20 (46.51%)
EB02	Traumatology and Plastic Surgery	1,362.65€	446.66€	915.99€ (67.22%)	209	115	94 (44.98%)	19	23	-4 (-21.05%)
EB03	Haematology and Haemotherapy	3,230.74€	1,499.67€	1,731.07€ (53.58%)	244	134	110 (45.08%)	28	18	10 (35.71%)
EB04	Cardiology	3,077.56€	1,193.60€	1,883.96€ (61.22%)	449	145	304 (67.71%)	49	27	22 (44.90%)
EC01	General Surgery	3,206.31€	607.24€	2,599.07€ (81.06%)	241	91	150 (62.24%)	40	23	17 (42.50%)
EC02	Pulmonology	1,680.32€	1,000.06€	680.26€ (40.48%)	239	134	105 (63.93%)	31	21	10 (32.26%)
EC03	Internal Medicine	2,687.30€	531.69€	2,155.61€ (80.21%)	323	133	190 (58.82%)	39	24	15 (38.46%)
EC04	Thoracic Surgery and Vascular Surgery	2,517.57€	1,138.26€	1,379.31€ (54.79%)	300	165	135 (45.00%)	33	22	11 (33.33%)
ED01	Urology and Otorhinolaryngology	770.05€	451.24€	318.81€ (41.40%)	208	80	128 (61.54%)	17	10	7 (41.18%)
ED02	Neurology	2,711.56€	2,530.32€	181.24€ (6.68%)	237	96	141 (59.49%)	43	18	25 (58.14%)
ED03	Internal Medicine	2,921.22€	1,106.02€	1,815.20€ (62.14%)	416	144	272 (65.38%)	36	24	12 (33.33%)
ED04	Gynaecology and Maternity	1,951.79€	1,574.43€	377.36€ (19.33%)	278	150	128 (46.04%)	27	19	8 (29.63%)
EE01	Psychiatry	2,200.33€	1,718.52€	481.81€ (21.90%)	237	117	120 (50.63%)	21	9	12 (57.14%)
EE02	Short Stay and Neurology Unit	1,969.85€	477.85€	1,492.00€ (75.74%)	325	97	228 (70.15%)	42	15	27 (64.29%)
EF01	Psychiatry	1,683.70€	1,238.45€	445.25€ (26.44%)	237	117	120 (50.63%)	21	9	12 (57.14%)
EF02	Neurosurgery and Nephrology	1,349.24€	657.62€	691.62€ (51.26%)	199	108	91 (45.73%)	30	21	9 (30.00%)
		45,250.51€	19,892.53€	25,357.98€ (56.04%)	5,688	2,462	3,226 (56.72%)	631	374	257 (40.73%)

AI: active ingredient; HRD: high-risk drug.

Waste¹: defined according to LEAN methodology. Understood as something that does not provide added value in this part of the process or area.

Source: Data collection registry of the inventory record of the Modelo Corporativo de Almacenaje de Medicación en las Unidades Planta ("Centre Model of Medication Storage in Hospital Departments"). Hospital Álvaro Cunqueiro MCAMUP Project. EOXI Vigo, 2019.

ingredient did not unambiguously identify the drug, a larger label with the commercial name was placed in the lower right corner of the box.

HRDs were identified by placing a round red circular label in the middle of the boxes.

Scaling-up stage

The standardized model was scaled up to 20 nursing departments, achieving an overall saving of €25,357,98, which represented 56.04% of the initial costs (see Table 1). The number of different pharmaceutical dosage forms per active ingredient was reduced from 5,688 in the initial stock to 2,462 in the final stock (i.e. 3,226 units; 56.72%). The number of HRDs in the medication kits was reduced from 631 in the initial stock to 374 in the final stock (i.e. 257 units; 40.73%).

Assessment stage

Of the 280 questionnaires, 185 were sent to nurses from medical departments. A total of 58 nurses (20.70%) filled in and returned the questionnaires: 22.40% worked a fixed shift, 77.60% worked a rotating shift, and 25.8% did not specify the department to which they belonged. Table 2 shows the results of the questionnaire by the frequencies and percentages of the items in each of the groups. No statistically significant association ($P < .05$) was found between the six items assessed in the questionnaire and the type of shift (fixed or rotating) or the type of department (surgical or medical).

Figure 2 shows "overall satisfaction" by score, which ranged between 1 and 10. The mean score was 5.79 ± 3.61 . Regarding the implementation of the storage model, 69.40% of the nurses reported a level of satisfaction of more than 5. The mean levels of satisfaction in the fixed-shift group and the rotating-shift group were 6.69 ± 2.25 and 5.20 ± 2.36 ($P = .031$), respectively. No statistically significant differences were found between the type of department (surgical or medical) (6.00 ± 2.82 and 5.22 ± 2.43 , respectively; $P = .429$).

Discussion

Standardization is needed to deliver higher quality health care. The application of various Lean methodology tools to an area of drug management (i.e. the medication kits in the HD) facilitated the design and implementation of a standardized medication storage model.

D'Andreanatteo *et al.*¹⁸ suggested that projects based on Lean Methodology represent a strategic choice for entire organizations and must be led by the management team. Our Lean Methodology-based project was presented to the Management Committee and was supported by both the Medical and Nursing Management. Therefore, we agree with the vision of D'Andreanatteo *et al.* that entire health organizations need to commit to the implementation of these types of projects.

Figure 2. Results of overall satisfaction on the new medication storage model.

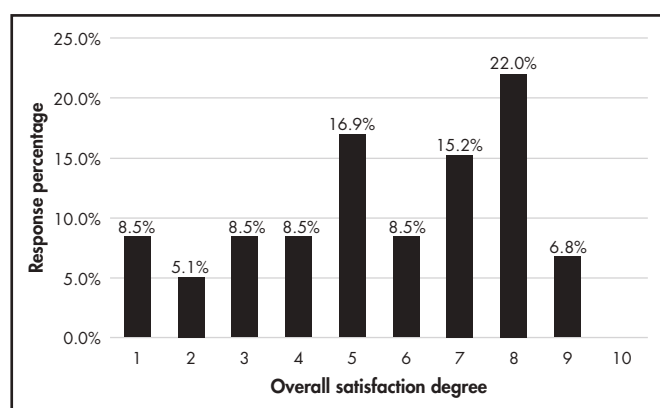


Table 2. Results of the satisfaction survey on the new medication storage model by type of shift and nursing department

Assessment	Total	Fixed shift	Rotating shift	P value	Surgical ND	Medical ND	DK/NR	P value
Ease of use (item 1)	1-2 (34.5%)	2 (10.0%)	18 (90.0%)	0.184	1 (5.0%)	14 (70.0%)	5 (25.0%)	0.391
	3-5 (65.5%)	11 (28.9%)	27 (71.1%)		6 (15.8%)	22 (57.9%)	10 (26.3%)	
Safety (item 2)	1-2 (19.0%)	1 (9.1%)	10 (90.9%)	0.426	1 (9.1%)	9 (81.8%)	1 (9.1%)	1.000
	3-5 (81.0%)	12 (25.5%)	35 (74.5%)		6 (12.8%)	27 (57.4%)	14 (29.8%)	
Visual layout (item 3)	1-2 (41.4%)	2 (8.3%)	22 (91.7%)	0.031	2 (8.3%)	18 (75.0%)	4 (16.7%)	0.420
	3-5 (58.6%)	11 (32.4%)	23 (67.6%)		5 (14.7%)	18 (52.9%)	11 (32.4%)	
Correct identification of AI	Yes (79.3%)	12 (26.1%)	34 (73.9%)	0.264	5 (10.9%)	27 (58.7%)	14 (30.4%)	1.000
	No (20.7%)	1 (8.3%)	11 (91.7%)		2 (16.7%)	9 (75.0%)	1 (8.3%)	
Meaning of round red stickers	Yes (60.3%)	10 (28.6%)	25 (71.4%)	0.165	4 (11.4%)	28 (80.0%)	3 (8.6%)	0.347
	No (39.7%)	3 (13.0%)	20 (87.0%)		3 (13.0%)	8 (34.8%)	12 (52.2%)	
Decreased risk of error	Yes (64.9%)	10 (27.0%)	27 (73.0%)	0.346	6 (16.2%)	20 (54.0%)	11 (29.8%)	0.222
	No (35.1%)	3 (15.0%)	17 (85.0%)		1 (5.0%)	15 (75.0%)	4 (20.0%)	

AI: active ingredient; DK: don't know; ND: nursing department; NR: no reply.

One of the Lean Tools used, 5S methodology was of particular relevance in our study. In fact, 5S tools have also been used in previous studies that have implemented Lean Methodology to improve health care, such as the one conducted by Sari *et al.*¹⁹. These authors studied the level of economic investment in the implementation of Lean initiatives to improve quality and health in health care. They estimated that, over the period 2012 to 2014, the total cost of implementing a Lean Approach, including consultants and new hires, ranged between \$44 million CAD to \$49.6 million CAD. They suggested that the outcomes of these investments should be assessed prior to Lean implementation. In our study, the application of the Lean methodology led to quite different economic costs for the following reasons: it was conducted without external consultants; the multidisciplinary expert team were already part of the staff; and the team included staff from the Hospital's Quality Assurance department. Thus, the only real cost, which was negligible, was purchasing the identification labels and printing the HRD posters

Fields *et al.*²⁰ addressed the use of Lean methodologies to streamline the processing of requests for medical equipment and supplies for children with complex conditions. They estimated that the decrease in processing time led to annual cost savings of approximately \$11,000. Their study, like ours, quantified economic "waste" after the implementation of Lean methodology, although it differed from ours in the scope of its implementation.

Our successful attempt to reduce the number of HRDs in the HD medication kits was in line with the recommendations of the Collaboration Agreement between the Ministry of Health and Consumer Affairs and the University of Salamanca. This agreement addresses activities related to improving the safe use of medicines in Spanish hospitals and establishes that the number of dosage forms of HRDs in the Pharmacotherapeutic Guide or in a specific health care department should be reduced to a minimum in order to reduce the risk of error¹⁰.

Previous studies have applied Lean Methodology in several areas of hospital pharmacy: sterile products areas¹⁴, the categorisation of the activities of clinical pharmacists as "waste" or "non-waste"¹⁵, pharmacy residency training programs¹⁶, and the analysis of the factors affecting medication safety in mental health facilities¹⁷. However, the literature search did not find any study related to the application of Lean methodology to drug management in medication kits at hospitals.

Our study opens up a new line of research strategy, in the sense that it has pioneered the quantification of waste in medication storage in HDs. Although it is clearly relevant to use Lean methodology to improve quality, we must do this in practical terms by quantifying the waste costs determined by the use of Lean. In this study we achieved savings of €25,357.98 in medication stock.

In total, 69.40% of the nurses reported being satisfied (≥ 5 points) with the implementation of the new storage model. This percentage was higher than that found in the study by Berdot *et al.*²¹ in which 56% of nurses were satisfied with traditional storage. However, their objective differed from ours in that their study compared automated drug dispensing cabinets versus traditional storage.

In our study, the survey response rate was 20.70%. Although low, other studies, such as that of Parekh *et al.*²², have reported rates as low as 12.6%. However, their study differed from ours because it compared doctors and nurses and because their survey had a different rationale. On the other hand, other studies, such as that conducted by Ardern-Jones *et al.*²³, have reported response rates as high as 77.9%, due to the fact that the questionnaires was re-distributed two weeks after the initial distribution. Their study had fewer participants, included physicians, and assessed the implementation of an automated storage system.

Regarding type of department, 66% of the questionnaires were sent to nurses from medical departments. This percentage is similar to that reported by other studies. The returned questionnaires showed that 62% of the nurses belonged to this type of department.

This study is limited by the low number of staff who responded to the survey and the high percentage of respondents who did not specify the type of department in which they worked.

The standardized medication storage model identified significant waste (56%) through the intradepartmental pharmacy medication agreement in the HDs.

Most of the staff who responded to the survey on the standardized storage model considered that the implemented measures had increased safety.

In conclusion, we planned, implemented, and assessed a set of measures over a 16-month period involving Medical and Nursing management, middle managers, the Pharmacy Service, and the Quality and Innovation department. This initiative had a real and marked impact on improving effectiveness and efficiency in optimizing the process, patient and staff safety, and quality of care.

Funding

No funding.

Acknowledgments

We would to extend our thanks to all the EOXI Vigo staff who collaborated in the development of this project. We would also like to thank the Methodology and Statistics Unit of IIS Galicia Sur for all the help provided.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Presentation at congresses

Part of this work has been presented as an oral communication at the 21st National Congress of Hospitals and Health Management, Santiago de Compostela, Spain (May 8, 2019).

Part of this work was included within the project entitled: "Improvement in drug safety: impact of a global strategy for prevention and risk management". It received a Special Prize from the Jury in the IV Convocatoria del Premio Sham (2019).

Contribution to the scientific literature

This study presents the application of several Lean-methodology tools to medication kits in hospitalization departments.

It also provides data on the level of satisfaction of health care staff with the outcomes of using this methodology to improve the safety of the medication storage process.

Appendix 1

Grupo de Trabajo de Almacenaje de Medicación de la EOXI Vigo:
Hadriana Fernández-Vega. Fundación biomédica de Pontevedra, Vigo y Orense (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. Spain.

Belén Leboreiro-Enríquez. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. Spain.

Susana San Martín-Álvarez. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. Spain.

Carmen Gallastegui-Otero. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. Spain.

Antonio Pérez-Landeiro. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. Spain.

Cristina Casanova-Martínez. Fundación biomédica de Pontevedra, Vigo y Orense (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. Spain.

Karina Lorenzo-Lorenzo. Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. Spain.

Alicia Martín-Vila. Servicio de Farmacia. Centro Sanitario Centro Penitenciario A Lama, Pontevedra. Spain.

Inmaculada Pardo-Lemos. Unidad de Calidad e Innovación, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Servicio Gallego de Salud, SERGAS), Vigo. Spain.

Esther Casal-Rodríguez. Dirección Médica, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain.

María Dolores Muñoz-Pérez. Subdirección de Enfermería, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain.

Susana Cerqueiro-Gómez. Dirección Médica, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (SERGAS), Vigo. Spain.

Bibliography

1. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud 2006-2010. Balance de actividades y acciones previstas [Internet monograph]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España; 2009 [accessed 09/05/2019]. Available at: http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/InformePlanCalidad_ESP.pdf
2. Teich ST, Faddoul FF. Lean management—the journey from Toyota to healthcare. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(2):e0007. DOI: 10.5041/RMJ.10107
3. Black JR, Miller D. The Toyota way to healthcare excellence: increase efficiency and improve quality with lean. Chicago: Health Administration Press; 2008.
4. Rotter T, Plishka C, Lawal A, Harrison L, Sari N, Goodridge D, *et al*. What Is Lean Management in Health Care? Development of an Operational Definition for a Cochrane Systematic Review. *Eval Health Prof*. 2019;42(3):366-90. DOI: 10.1177/0163278718756992
5. Cohen RI. Lean Methodology in Health Care. *Chest*. 2018;154(6):1448-54. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.005
6. Cuéllar Monreal MJ, Reig Aguado J, Font Noguera I, Poveda Andrés JL. Reducción de la fatiga por alertas en un sistema de prescripción electrónica asistida, mediante la metodología Lean Six Sigma. *Farm Hosp*. 2017;41(1):14-30.
7. Young FY. The use of 5S in healthcare services: a literature review. *Int J Bus Soc Sci*. 2014;5(10):240-8.
8. McNally KM, Page MA, Sunderland VB. Failure-mode and effects analysis in improving a drug distribution system. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(2):171-7. DOI: 10.1093/ajhp/54.2.171
9. Sánchez MT, Abad E, Salvador A, de Frutos A. Dispensación con intervención posterior: reposición de stock (sistemas automatizados). En: Gamundi Planas MC, coordinadora. *Farmacia hospitalaria*, Tomo I, Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002; p. 449-63.
10. Otero MJ. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud [Internet monograph]. España: Ministerio de Sanidad y Consumo y Universidad de Salamanca; 2007 [accessed 09/05/2019]. Available at: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20para%20mejorar%20la%20seguridad%20de%20los%20medicamentos%20de%20alto%20riesgo.pdf>
11. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 177 (25 de julio de 2015).
12. Sánchez E, Delgado A. Mejora autopercebida por el personal de enfermería en la seguridad del paciente tras la implantación de un sistema visual de alertas de alergias medicamentosas. *Rev. OFIL*. 2015;25(2):101-6.
13. Peters V, de Rijk A, Engels J, Heerkens Y, Nijhuis F. A new typology of work schedules: Evidence from a cross-sectional study among nurses working in residential elder care. *Work*. 2016;54(1):21-33. DOI: 10.3233/WOR-162286
14. Hintzen BL, Knoer SJ, Van Dyke CJ, Milavitz BS. Effect of lean process improvement techniques on a university hospital inpatient pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(22):2042-7. DOI: 10.2146/ajhp080540
15. Green CF, Crawford V, Bresnen G, Rowe PH. A waste walk through clinical pharmacy: how do the 'seven wastes' of Lean techniques apply to the practice of clinical pharmacists. *Int J Pharm Pract*. 2015;23(1):21-6. DOI: 10.1111/ijpp.12106
16. John N, Snider H, Edgerton L, Whalin L. Incorporation of Lean methodology into pharmacy residency programs. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(6):438-44. DOI: 10.2146/ajhp160131
17. Steele ML, Talley B, Frith KH. Application of the SEIPS Model to Analyze Medication Safety in a Crisis Residential Center. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018;32(1):7-11. DOI: 10.1016/j.apnu.2017.09.005
18. D'Andreamatteo A, Ianni L, Lega F, Sargiacomo M. Lean in healthcare: A comprehensive review. *Health Policy*. 2015;119(9):1197-209. DOI: 10.1016/j.healthpol.2015.02.002
19. Sari N, Rotter T, Goodridge D, Harrison L, Kinsman L. An economic analysis of a system wide Lean approach: cost estimations for the implementation of Lean in the Saskatchewan healthcare system for 2012–2014. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):523-33. DOI 10.1186/s12913-017-2477-8
20. Fields E, Neogi S, Schoettker PJ, Lail J. Using Lean methodologies to streamline processing of requests for durable medical equipment and supplies for children with complex conditions. *Healthc (Amst)*. 2018;6(4):245-52. DOI: 10.1016/j.hjdsi.2017.11.003
21. Berdot S, Blanc C, Chevalier D, Bezie Y, Minh Mai le L, Sabatier B. Impact of drug storage systems: a quasi-experimental study with and without an automated-drug dispensing cabinet. *Int J Qual Health Care*. 2019;31(3), 225-30. DOI: 10.1093/intqhc/mzy155
22. Parekh N, Savage S, Helwig A, Alger P, Metes ID, McAnallen S, *et al*. Physician satisfaction with health plans: results from a national survey. *Am J Manag Care*. 2019;25(7):e211-8.
23. Ardern-Jones J, Hughesb DK, Rowec PH, Mottramc DR, Green CF. Attitudes and opinions of nursing and medical staff regarding the supply and storage of medicinal products before and after the installation of a drawer-based automated stock-control system. *Int J Pharm Pract*. 2009;17(2):95-9.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Comisión de terapias biológicas. ¿Qué nos aporta?

Biologic therapies committee. What does it provide?

Virginia Martínez-Santana¹, Sonia Fernández-Cañabate²,
Eva Fernández-Cañabate³, Antoni Boix-Montañés¹, Núria Miserachs-Aranda¹,
Pilar Modamio-Charles³

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Institut Guttmann, Badalona (Barcelona). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Concha, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora. España. ³Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Virginia Martínez-Santana
Fundació Hospital de l'Esperit Sant
Avda. Mossèn Pons I Rabadà s/n.
08923 Santa Coloma de Gramanet
(Barcelona), España.

Correo electrónico:
vmartins@fhes.cat

Recibido el 7 de enero de 2020;
aceptado el 13 de mayo de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11401

Cómo citar este trabajo

Martínez-Santana V, Fernández-Cañabate S, Fernández-Cañabate E, Boix-Montañés A, Miserachs-Aranda N, Modamio-Charles P. Comisión de terapias biológicas. ¿Qué nos aporta? *Farm Hosp.* 2021;45(1):10-5.

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto general a nivel asistencial de una comisión de terapias biológicas, en enfermedades inflamatorias inmunomediadas, mediante los hábitos de prescripción, los estudios prebiológicos y la inmunización.

Método: Se realizó un estudio cuasiexperimental sobre todos los pacientes *naïve* mayores de edad que iniciaron tratamiento con un medicamento biológico por enfermedad inflamatoria inmunomediada el año anterior y el año posterior a la creación de la comisión de terapias biológicas.

Resultados: Se incluyeron un total de 31 pacientes estudiados en 2016 y 40 pacientes estudiados en 2018. La prescripción de medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral α se redujo en 2018 (80,6% *versus* 45,0%; $p < 0,05$), mientras que la prescripción de inhibidores de la interleucina 12/23 aumentó (12,9% *versus* 35,0%; $p < 0,05$). El cribaje tuberculoso fue estadísticamente diferente entre los periodos pre y postcomisión de terapias biológicas: la realización del *interferon gamma release assay* fue superior en 2018 (9,7% *versus* 80,0%, $p < 0,01$) y la proporción de pacientes que realizaron correctamente la quimioprofilaxis fue superior en 2018 (36,4% *versus* 81,8%, $p < 0,05$). La proporción de pruebas solicitadas para estudio de patologías víricas, así como la administración de vacunas, fueron superiores en 2018.

Conclusiones: El desarrollo de una comisión específica de terapias biológicas aporta mejoras asistenciales en enfermedades inflamatorias inmunomediadas, al contribuir a un mayor conocimiento relacionado con los medicamentos y con la prevención de los efectos adversos de carácter infeccioso, por lo que sería conveniente que se impulsara el desarrollo de comisiones especializadas como la comisión de terapias biológicas.

PALABRAS CLAVE

Terapias biológicas; Enfermedades autoinmunes; Comisión; Medicamentos biológicos.

KEYWORDS

Biological therapies; Autoimmune diseases; Committee; Biological products.

Abstract

Objective: To assess the general healthcare impact of a Biological Therapies Committee (immune-mediated inflammatory diseases) through prescription habits, pre-biological studies and immunization.

Method: A quasi-experimental study was conducted on all naïve patients of legal age who started treatment with a biological agent for an immune-mediated inflammatory disease the year before and the year after the creation of the Biological Therapies Committee.

Results: A total of 31 patients treated in 2016 and 40 patients treated in 2018 were included. Prescriptions of tumor necrosis factor alpha inhibitor drugs decreased in 2018 (from 80.6% to 45.0%, $p < 0.05$), while prescriptions of interleukin 12/23 inhibitors increased (from 12.9% to 35.0%, $p < 0.05$). Tuberculosis screening was statistically different between the two periods: the number of interferon gamma release assays performed was higher in 2018 (from 9.7% to 80.0%, $p < 0.01$) and the proportion of patients who successfully underwent chemoprophylaxis was higher in 2018 (from 36.4% to 81.8%, $p < 0.05$). The proportion of tests requested for the study of viral pathologies and the number of vaccines administered were also higher in 2018.

Conclusions: The development of a specific Biological Therapies Committee allows healthcare improvements, contributing to a deeper understanding of the medications and to preventing the infection-related adverse events. It would therefore seem advisable to develop specialized committees akin to the Biological Therapies Committee in other domains.



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 enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) son enfermedades crónicas con una base fisiopatológica en común: la pérdida de la tolerancia inmunológica a los autoantígenos, lo cual induce un daño hacia los tejidos, órganos o, incluso, hacia los sistemas. Debido a su naturaleza, estas enfermedades suponen una enorme carga para el sistema sanitario y un alto impacto en la productividad laboral y en la calidad de vida¹.

Los inmunosupresores constituyen la piedra angular de su tratamiento. Sin embargo, los efectos adversos de estos medicamentos son elevados y han obligado a buscar alternativas más eficaces y seguras. Esto se consiguió con el desarrollo y posterior comercialización del primer medicamento biológico (MB), hace ya más de 15 años². Su elevada efectividad supuso una auténtica revolución en el control y manejo clínico de los pacientes. A partir de entonces, el uso de este grupo de medicamentos ha ido aumentando hasta formar parte de la terapia habitual, no solo de las IMID, sino también de enfermedades oncohematológicas³.

Sin embargo, no son medicamentos completamente inocuos, ya que se han asociado a un riesgo aumentado de complicaciones infecciosas^{4,6}, tanto víricas como bacterianas, incluyendo una mayor incidencia de tuberculosis (TB), especialmente cuando se utilizan MB inhibidores del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α) como infliximab⁷.

El uso de los MB se ha extendido enormemente implicando cada vez a más especialidades médicas, con diferentes sensibilidades y maneras de trabajar. Existe todavía, hoy en día, disparidad de criterios en cuanto al uso y manejo de estos medicamentos, lo que ha generado la necesidad de establecer comisiones multidisciplinarias con el fin de alcanzar consensos^{8,9}, definir responsabilidades y garantizar la homogeneidad y la calidad de la actividad asistencial.

El objetivo general de este estudio es evaluar el impacto a nivel asistencial del desarrollo de una comisión de terapias biológicas (CTB) en IMID. Los objetivos específicos son comparar los hábitos de prescripción entre los periodos anterior y posterior a la CTB, conocer si hubo diferencias en las pruebas solicitadas en los estudios prebiológicos y en relación con las inmunizaciones recibidas por los pacientes estudiados antes y después de la CTB.

Métodos

Estudio cuasiexperimental antes-después con grupo control no equivalente realizado en un hospital de 165 camas, con una población de referencia de 220.000 habitantes. Se incluyeron todos los pacientes *naïve* mayores de edad que iniciaron tratamiento con MB para una IMID el año anterior y el año posterior a la creación de una CTB. El estudio se desarrolló en tres periodos con una duración total de tres años: periodo pre-CTB, periodo en el que se desarrolla la CTB y periodo post-CTB.

Para la selección de pacientes se utilizaron las fuentes de las que se disponía en el centro: Farmatools[®] de Dominion v2.5 y xHIS v5, donde se pudo consultar la historia clínica y farmacoterapéutica de los pacientes. El Anexo 1 contiene la hoja de recogida de datos. Se excluyeron todos aquellos pacientes que hubieran recibido en el pasado alguna dosis de cualquier MB, de forma experimental o en la práctica clínica habitual. Aquellos pacientes que iniciaron tratamiento en otros centros también fueron excluidos del estudio. Los registros ambiguos o contradictorios en la historia clínica fueron motivo de exclusión.

En el primer periodo se analizó la prescripción, el estudio prebiológico realizado y las características sociodemográficas de los pacientes que iniciaron tratamiento con al menos un MB en los 12 meses previos a la creación de la CTB (enero a diciembre de 2016).

Entre enero y diciembre de 2017 se desarrolló la CTB. En una primera fase se definió el reglamento y los miembros que la constituirían, y se acordó un calendario de reuniones para llevar a cabo la revisión de la literatura y la elaboración de un protocolo consensuado para el tratamiento con MB. Una vez consolidado el grupo y realizado el protocolo, se llevaron a cabo actividades formativas mediante sesiones presenciales con presentación del protocolo y distribución de trípticos informativos al personal del hospital implicado en la indicación de MB.

En el tercer periodo, que se desarrolló entre enero y diciembre de 2018, se valoró la prescripción, el estudio prebiológico y las características sociodemográficas de los pacientes que iniciaron tratamiento con al menos un MB.

Durante la fase pre y post-CTB se recogieron variables clínicas y socio-demográficas que incluyeron: edad, sexo, lugar de origen, indicación de terapia con MB, años de evolución de la enfermedad, y servicio médico prescriptor. Se analizó también el estudio prebiológico realizado mediante el registro de las siguientes variables: relacionadas con el cribaje de TB se evaluaron los antecedentes de TB, la realización de la prueba de tuberculina (PPD), la prueba del *interferon gamma release assay* (IGRA) y la radiografía de tórax, así como los resultados obtenidos y las decisiones terapéuticas adoptadas. Relacionado con la revisión inmunológica se evaluó si se había efectuado la revisión sistemática del calendario vacunal y si se realizaron las serologías indicadas: virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis A (VHA), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la rubeola, la varicela y el sarampión, los resultados obtenidos y las acciones realizadas. Por último, se analizó la vacunación frente al neumococo e influenza.

Para la entrega de información al paciente y firma del consentimiento informado se aprovechó la visita de los pacientes al hospital para la dispensación o administración de una dosis de MB.

Las variables cuantitativas se presentan con la media y la desviación típica y las cualitativas según su distribución de frecuencias. Mediante el test chi-cuadrado de Pearson se analizó la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 fuera mayor de un 20%, se utilizó el test exacto de Fisher o el test razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Las comparaciones de los valores cuantitativos se realizaron mediante la prueba *t* de student o el ANOVA de un factor para muestras independientes según el caso. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Para el análisis estadístico se creó un fichero Excel que permitió la explotación de los datos. Para acceder al fichero era necesario utilizar usuario y contraseña que garantizaran la confidencialidad de los datos. No se realizó copia alguna ni se envió ninguna información por métodos electrónicos o por correo electrónico.

Se solicitó la revisión del estudio por el Comité de Ética. Se hizo constar el compromiso de llevar a cabo el estudio respetando los principios de la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, 2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la normativa aplicable en investigación biomédica (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica), así como garantizar la confidencialidad de los datos de acuerdo con la Ley 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Resultados

Se incluyeron un total de 31 pacientes atendidos en 2016 y 40 pacientes atendidos en 2018. Sólo un paciente fue excluido, atendido en 2018, por haber sido derivado de otro centro donde inició tratamiento biológico. La tabla 1 muestra las características de los pacientes estudiados en ambos periodos. No se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos en edad, ni en sexo. Tampoco se apreciaron diferencias en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad hasta el inicio de MB, ni en cuanto al lugar de origen.

Los hábitos de prescripción sufrieron modificaciones a raíz de la creación de la CTB, a favor de los MB innovadores. La prescripción de anti-TNF- α se redujo significativamente en 2018 (80,6% *versus* 45,0%, $p < 0,05$), mientras que la prescripción de inhibidores de la interleucina 12/23 aumentó (12,9% *versus* 35,0%, $p < 0,05$). Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticas en la proporción de prescripciones por especialidad prescriptora (Tabla 2).

Al comparar los estudios prebiológicos realizados en 2016 y en 2018 se hallaron diferencias estadísticas en el cribaje tuberculoso. La realización del IGRA fue estadísticamente superior en 2018 (9,7% *versus* 80,0%, $p < 0,01$). La proporción de pacientes con resultado de PPD positivo fue estadísticamente superior en 2016 (37,9% *versus* 0,0%, $p < 0,001$). Sin embargo, la proporción de pacientes que realizaron correctamente la quimioprofilaxis (Qx), según protocolo, fue estadísticamente superior en 2018 (36,4% *versus* 81,8%, $p < 0,05$). La proporción de pruebas solicitadas para estudio de patologías víricas (VHB, VHC, VHA, VIH, rubeola, sarampión y varicela) fue superior en 2018 (Tabla 3).

Al comparar el historial de inmunizaciones recibidas por los pacientes se encontró que la proporción de pacientes analizados en 2018 que ya habían recibido la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PnC13) antes de ser valorados fue estadísticamente superior a la de 2016 (0,0% versus 12,5%, $p < 0,05$). Al analizar las vacunas que el paciente recibió como resultado del estudio prebiológico, se observó que tanto la administración de la

vacuna PnC13 (25,8% versus 92,5%, $p < 0,001$) como la antineumocócica 23-valente (Pn23) (64,5% versus 97,5%, $p < 0,001$) fueron estadísticamente superiores en 2018 que en 2016. La indicación y administración de vacunas para la prevención de patologías víricas entre ambos periodos no fue comparable porque en 2016 no se solicitó ninguna serología que permitiera conocer el estado inmunológico de los pacientes (Tabla 4).

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio

Característica	2016 (n = 31)	2018 (n = 40)	p
Edad (años ± DE)	45,58 ± 11,49	51,55 ± 13,55	0,053
Sexo femenino (%)	17 (54,84)	26 (65,00)	0,385
Evolución enfermedad (años ± DE)	8,74 ± 3,97	9,15 ± 11,59	0,086
Lugar de origen			
Europa (%)	24 (77,42)	33 (82,50)	0,593
Norte de África (%)	1 (3,23)	1 (2,50)	0,855
Latinoamérica (%)	3 (9,67)	4 (10,00)	0,642
Sur de Asia (%)	2 (6,45)	1 (2,50)	0,404
Cáucaso Sur (%)	1 (3,23)	1 (2,50)	0,855

DE: desviación estándar.

Tabla 2. Características comparadas de las prescripciones realizadas

Característica	2016 n = 31	2018 n = 40	p
Grupo de Medicamento Biológico			
Anti-TNF-α (%)	25 (80,65)	18 (45,00)	0,023
Anti-IL-17 (%)	1 (3,22)	2 (5,00)	0,595
Anti-IL-12/23 (%)	4 (12,91)	14 (35,00)	0,034
Anti-CD28 (%)	0	2 (5,00)	0,313
Anti-IL-6 (%)	1 (3,22)	1 (2,50)	0,686
Inh-JAK (%)	0	3 (7,50)	0,173
Especialidad prescriptora			
Dermatología (%)	13 (41,90)	19 (47,50)	0,640
Digestivo (%)	4 (12,90)	1 (2,50)	0,089
Reumatología (%)	14 (45,20)	20 (50,00)	0,685

CD: cúmulo de diferenciación; GI: gastroenterología; IL: interleukina; JAK inh: inhibidor de la Janus kinasa; TNF: factor de necrosis tumoral.

Tabla 3. Comparación de las pruebas solicitadas en los estudios prebiológicos realizados

Prueba	2016 n = 31	2018 n = 40	p
Cribaje tuberculoso			
PPD (%)	29 (93,50)	31 (77,50)	0,061
positivo (%)	11 (37,90)	0	< 0,001
IGRA (%)	3 (9,70)	32 (80,00)	< 0,001
positivo	0	10 (31,30)	0,461
RTx (%)	25 (80,60)	33 (82,50)	0,841
Indicación Qx por ITL	11 (35,50)	11 (27,50)	0,470
Realización de Qx según protocolo (%)	4 (36,40)	9 (81,80)	0,040
Serologías VHB			
HbsAg (%)	24 (77,42)	40 (100,00)	0,002
anti-HBs (%)	0	40 (100,00)	< 0,001
anti-HBc (%)	0	40 (100,00)	< 0,001
Otras serologías víricas			
anti-VHC (%)	24 (77,42)	40 (100,00)	0,002
anti-VHA (%)	0	39 (97,50)	< 0,001
anti-VIH (%)	14 (45,16)	40 (100,00)	< 0,001
antirrubéola/antisarampión (%)	0	40 (100,00)	< 0,001
antivaricela (%)	0	40 (100,00)	< 0,001

HBc: núcleo del virus de la hepatitis B; HBs: superficie del virus de la hepatitis B; HbsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; IGRA: prueba del *interferon gamma release assay*; ITL: infección tuberculosa latente; PPD: prueba de tuberculina; Qx: quimioprofilaxis; RTx: radiografía de tórax; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 4. Análisis comparado de inmunizaciones

Vacunas	2016 n = 31	2018 n = 40	p
Anteriores a la valoración			
PnC13 (%)	0	5 (12,50)	0,050
Pn23 (%)	3 (9,68)	7 (17,50)	0,279
Posteriores a la valoración			
PnC13 (%)	8 (25,80)	37 (92,50)	< 0,001
Pn23 (%)	20 (64,52)	39 (97,50)	< 0,001
Influenza (%)	19 (61,29)	25 (62,50)	0,917
VHA, administradas/indicadas (%)	-	8/8 (100,00)	-
VHB	-	29/30 (96,66)	-
Triple vírica, administradas/indicadas (%)	-	2/5 (40,00)	-
Varicela, administradas/indicadas (%)	-	1/1 (100,00)	-

Pn23: vacuna antineumocócica 23-valente; PnC13: vacuna antineumocócica conjugada 13-valente; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B.

Discusión

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que el desarrollo de una CTB puede aportar mejoras a nivel asistencial. Estudios previos describen las responsabilidades y actividades desarrolladas por los miembros de una comisión de farmacia y terapéutica (CFT)¹⁰, o las estrategias de éxito para la creación de la misma¹¹. Sin embargo, a nuestro buen entender, este es el primer estudio que demuestra la utilidad que una CFT o CTB puede tener en la práctica clínica. Es por ello que no es posible hacer una comparación con otros estudios publicados.

La principal limitación de este estudio es la incapacidad para medir la repercusión clínica del desarrollo de la CTB, ya que el número de pacientes incluidos y el tiempo de seguimiento no es suficiente para poder detectar cambios en el patrón infeccioso presentado por los pacientes.

La creación de la CTB ha supuesto cambios en los hábitos de prescripción. Probablemente se deba a que mediante las reuniones mantenidas en el seno de esta comisión se da voz a los servicios médicos implicados en el manejo de estos medicamentos, lo cual no ocurría cuando las decisiones relacionadas se tomaban en otras comisiones de menor especificidad, como la CFT o la de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria. Lo habitual en estas comisiones es que un miembro representante a las especialidades médicas, habitualmente un especialista en medicina interna, cuya práctica está alejada de los MB. También cabe considerar que a partir de 2017 el abanico de opciones terapéuticas, fundamentalmente en el ámbito de la dermatología, ha experimentado tal crecimiento que los anti-TNF- α han sido sustituidos por las novedades terapéuticas.

A partir de los datos analizados, podemos afirmar que el desarrollo de la CTB ha supuesto mejoras en la calidad asistencial de los estudios prebiológicos, ya que anteriormente la realización de estos estudios era incompleta. La puesta al día de todos los miembros del grupo, así como la elaboración de un protocolo basado en la evidencia que definiera las pruebas que se debían solicitar en el estudio prebiológico, fueron cruciales para conseguir que ningún paciente iniciara tratamiento con un MB sin haberle realizado previamente un estudio completo. En definitiva, gracias a la CTB se realizó una prevención infecciosa adecuada a todos los pacientes.

En 2016 el cribaje tuberculoso se hacía solicitando únicamente el PPD o el IGRA, quedando este último solamente en los casos de desabastecimiento de la prueba PPD. Sin embargo, la actualización bibliográfica que se realizó al constituir la CTB puso de manifiesto que en el paciente inmunosuprimido lo óptimo era realizar doble cribaje tuberculoso, PPD e IGRA^{12,13}. Es por esto por lo que la CTB también supuso mejoras asistenciales en la detección de la infección tuberculosa latente.

No se encontraron diferencias en los demás aspectos del cribaje tuberculoso. Tampoco en el número de pacientes con indicación de Qx por infección tuberculosa latente. Sin embargo, la proporción de pacientes que realizó la Qx adecuadamente fue estadísticamente superior tras haber formado la CTB. En la bibliografía existe cierta controversia sobre el tiempo que se debe mantener la Qx, al no definir si se debe realizar durante seis

o durante nueve meses¹². De forma consensuada, en la CTB se decidió mantener nueve meses de Qx en todos los pacientes, algo que en 2016 no se cumplió en ningún caso.

Por otro lado, algunos estudios encuentran que la adherencia de los pacientes a la Qx¹⁴ no es buena, no sólo porque requiere muchos meses de tratamiento, sino también porque a menudo los medicamentos no se toleran bien. El desarrollo de la CTB también favoreció la adherencia a la Qx, en parte por una mayor sensibilidad de los profesionales implicados.

La CTB impulsó cambios en el cribaje de enfermedades víricas. En 2016 solamente se solicitaban anticuerpos frente al VHC y VIH y el antígeno de superficie del VHB, y no en todos los pacientes. De hecho, ese año el cribaje frente al VIH se realizó en menos de la mitad de los pacientes que iniciaron tratamiento con MB. En 2018 se solicitaron también anticuerpos frente al VHA, rubeola, sarampión y varicela, además de los anticuerpos de superficie y del core del VHB. Por todo ello, la creación de la CTB supuso mejoras en la prevención de las infecciones víricas.

La indicación y administración de vacunas también fue estadísticamente diferente entre los periodos anterior y posterior a la CTB. La formación de la CTB duplicó las administraciones tanto de la vacuna PnC13 como de la Pn23.

Antes de que se constituyera el grupo, los pacientes eran remitidos a su centro de atención primaria para que desde allí se realizaran las vacunaciones pertinentes, sin ninguna implicación por parte de los profesionales especialistas del hospital. Tras el acuerdo de la CTB, en el que se convino delegar la indicación de vacunas a los farmacéuticos siguiendo un protocolo y que la administración de vacunas se realizara de manera integral por enfermeras en el Servicio de Farmacia, se consiguió que las inmunizaciones aplicadas a los pacientes se ajustaran completamente a sus necesidades.

El desarrollo de una comisión específica de terapias biológicas aporta mejoras asistenciales en las IMID, ya que contribuye a un mayor conocimiento relacionado con los medicamentos empleados y con la prevención de los efectos adversos de carácter infeccioso. Conocer los puntos de vista de todos los profesionales implicados en el uso de los biológicos da lugar también a cambios en la prescripción, a la vez que aumenta la concienciación hacia un adecuado cribaje infeccioso y una completa indicación vacunal. Sería conveniente que desde las CFT se impulsara el desarrollo de comisiones especializadas como la CTB.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los profesionales implicados en la atención asistencial de los pacientes incluidos en el estudio.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Aportación a la literatura científica

No existen datos sobre las aportaciones que una comisión de terapias biológicas puede tener en la actividad asistencial. Tampoco los hay sobre ninguna otra comisión de medicamentos.

Es importante cuantificar el impacto para demostrar su valor, así como para aportar evidencia que pueda ser utilizada como defensa para su creación y mantenimiento.

ANEXO 1. Hoja de recogida de datos

Número de paciente:		Indicación AB:	
Edad:		Especialidad:	
Sexo: País origen:		Años evolución enfermedad:	
AB:			

¿Se realizó PPD? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Si positivo: mm
¿Se realizó test IGRA? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Si positivo: UI/ml
¿Se realizó radiografía de tórax? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Si sí ¿La quimioprofilaxis cumplió protocolo? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Estaba indicada la quimioprofilaxis por ITL? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	

¿Se realizaron estas serologías?		Resultado ¿Se realizó la acción correspondiente? (si positivo)	
HBsAg <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> No	
AntiHBc <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> No	
AntiHBs <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Si HBsHg i AntiHBc - i AntiHBs < 10 UI/l,		¿se vacunó? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Si HBsHg - i AntiHBc +:	 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
DNAVHB <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
AntiVHC <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Si AntiVHC +:		
RNA VHC <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> No	
IgG VHA <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Si IgG VHA - :	 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
AntiVIH <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Si antiVIH+:	 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> No	
RNA VIH <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
ac rubéola <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
ac varicela <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	 <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
ac sarampión <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Si rubéola/sarampión/varicela -: ¿se vacunó? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			

¿Vacunado en el momento de la valoración? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Qué vacuna?
¿Se administró la vacuna PnC13? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Se administró la vacuna Pn23? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Se administró la vacuna antigripal? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

*NC: no corresponde.

Bibliografía

1. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, *et al.* Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2019;93:e201903013.
2. Pasero G, Marson P, Gatto B. A short history of anti-rheumatic therapy: VII. Biological agents. *Reumatismo.* 2011;63(3):185-94.
3. Pento JT. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(11):5935-9.
4. Pérez-Díaz CE, Uribe-Pardo E, Calixto OJ, Faccini-Martínez AA, Rodríguez-Morales AJ. Infections with biological therapy: strategies for risk minimization in tropical and developing countries. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(12):1278-85.
5. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, *et al.* Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):284-98.
6. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1295-303.
7. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre el riesgo de infección tuberculosa asociada a infliximab (Remicade®) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2001 [consultado 29/12/2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2000/ni_infliximab-remicade/
8. Rodríguez-Jiménez P, Mir-Viladrich I, Chicharro P, Solano-López G, López-Longo FJ, Taxonera C, *et al.* Prevention and treatment of tuberculosis infection in candidates for biologic therapy: A multidisciplinary consensus statement adapted to the dermatology patient. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(7):584-601.
9. Favalli EG, Becciolini A, Caporali R, Todoerti M, Iannone F, D'Inoia L, *et al.* The profiling of axial spondyloarthritis patient candidate to a biologic therapy: Consensus from a Delphi-panel of Italian experts. *Autoimmun Rev.* 2018;17(12):1251-8.
10. Rodríguez R, Kelly BJ, Moody M. Evaluating the Training, Responsibilities, and Practices of P&T Committee Members and Nonmember Contributors. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(8):868-74.
11. Leonard MC, Thyagarajan R, Wilson AJ, Sekeres MA. Strategies for success in creating an effective multihospital health-system pharmacy and therapeutics committee. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2018;75(7):451-5.
12. Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sánchez Martínez P, *et al.* Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(1):36-45.
13. Santin M, García-García JM, Domínguez J; Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the use of interferon-γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(5):303.e1-13.
14. Sentís A, Vasconcelos P, Machado RS, Caylà JA, Guxens M, Peixoto V, *et al.* Failure to complete treatment for latent tuberculosis infection in Portugal, 2013-2017: geographic, sociodemographic, and medical-associated factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(4):647-56.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Biologic therapies committee. What does it provide?

Comisión de terapias biológicas. ¿Qué nos aporta?

Virginia Martínez-Santana¹, Sonia Fernández-Cañabate²,
Eva Fernández-Cañabate³, Antoni Boix-Montañés¹, Núria Miserachs-Aranda¹,
Pilar Modamio-Charles³

¹Department of Hospital Pharmacy, Institut Guttmann, Badalona (Barcelona). Spain. ²Department of Pharmacy, Virgen de la Concha Hospital, Zamora Healthcare Complex, Zamora. Spain. ³Clinical Pharmacy and Pharmacotherapeutics Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Virginia Martínez-Santana
Fundació Hospital de l'Esperit Sant
Avda. Mossèn Pons I Rabadà s/n.
08923 Santa Coloma de Gramanet
(Barcelona), Spain.

Email:
vmartins@fhes.cat

Received 7 January 2020;

Accepted 13 May 2020.

DOI: 10.7399/fh.11401

How to cite this paper

Martínez-Santana V, Fernández-Cañabate S, Fernández-Cañabate E, Boix-Montañés A, Miserachs-Aranda N, Modamio-Charles P. Biologic therapies committee. What does it provide? *Farm Hosp.* 2021;45(1):10-5.

Abstract

Objective: To assess the general healthcare impact of a Biological Therapies Committee (immune-mediated inflammatory diseases) through prescription habits, pre-biological studies and immunization.

Method: A quasi-experimental study was conducted on all naïve patients of legal age who started treatment with a biological agent for an immune-mediated inflammatory disease the year before and the year after the creation of the Biological Therapies Committee.

Results: A total of 31 patients treated in 2016 and 40 patients treated in 2018 were included. Prescriptions of tumor necrosis factor alpha inhibitor drugs decreased in 2018 (from 80.6% to 45.0%, $p < 0.05$), while prescriptions of interleukin 12/23 inhibitors increased (from 12.9% to 35.0%, $p < 0.05$). Tuberculosis screening was statistically different between the two periods: the number of interferon gamma release assays performed was higher in 2018 (from 9.7% to 80.0%, $p < 0.01$) and the proportion of patients who successfully underwent chemoprophylaxis was higher in 2018 (from 36.4% to 81.8%, $p < 0.05$). The proportion of tests requested for the study of viral pathologies and the number of vaccines administered were also higher in 2018.

Conclusions: The development of a specific Biological Therapies Committee allows healthcare improvements, contributing to a deeper understanding of the medications and to preventing the infection-related adverse events. It would therefore seem advisable to develop specialized committees akin to the Biological Therapies Committee in other domains.

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto general a nivel asistencial de una comisión de terapias biológicas, en enfermedades inflamatorias inmunomediadas, mediante los hábitos de prescripción, los estudios prebiológicos y la inmunización.

Método: Se realizó un estudio cuasiexperimental sobre todos los pacientes naïve mayores de edad que iniciaron tratamiento con un medicamento biológico por enfermedad inflamatoria inmunomediada el año anterior y el año posterior a la creación de la comisión de terapias biológicas.

Resultados: Se incluyeron un total de 31 pacientes estudiados en 2016 y 40 pacientes estudiados en 2018. La prescripción de medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral α se redujo en 2018 (80,6% versus 45,0%; $p < 0,05$), mientras que la prescripción de inhibidores de la interleucina 12/23 aumentó (12,9% versus 35,0%; $p < 0,05$). El cribaje tuberculoso fue estadísticamente diferente entre los periodos pre y post-comisión de terapias biológicas: la realización del *interferon gamma release assay* fue superior en 2018 (9,7% versus 80,0%, $p < 0,01$) y la proporción de pacientes que realizaron correctamente la quimioprofilaxis fue superior en 2018 (36,4% versus 81,8%, $p < 0,05$). La proporción de pruebas solicitadas para estudio de patologías víricas, así como la administración de vacunas, fueron superiores en 2018.

Conclusiones: El desarrollo de una comisión específica de terapias biológicas aporta mejoras asistenciales en enfermedades inflamatorias inmunomediadas, al contribuir a un mayor conocimiento relacionado con los medicamentos y con la prevención de los efectos adversos de carácter infeccioso, por lo que sería conveniente que se impulsara el desarrollo de comisiones especializadas como la comisión de terapias biológicas.

KEYWORDS

Biological therapies; Autoimmune diseases; Committee; Biological products.

PALABRAS CLAVE

Terapias biológicas; Enfermedades autoinmunes; Comisión; Medicamentos biológicos.



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

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) are chronic conditions with a common physiopathological basis, i.e. the loss of immune tolerance to autoantigens, which usually induces tissular, organic and even systematic damage. Because of their very nature, IMIDs tend to result in a heavy burden on the health system and significantly impact work productivity and quality of life¹.

Immunosuppressants constitute the gold standard in the treatment of IMIDs. Nonetheless, these medications are associated to multiple adverse events, which has prompted the search for a safer and more effective alternative. Such an alternative came along over 15 years ago with the development, and subsequent introduction, of the first biological drug (BD)². The high effectiveness of such drugs revolutionized in the way patients were controlled and clinically managed. Since then, the use of these drugs has experienced a steady increase, having nowadays become part of the standard treatment not only of IMIDs but also of oncologic conditions³.

It must be pointed out, however, that BDs are not innocuous medications. Indeed, they have been associated to an increased risk of infectious (both viral and bacterial) complications^{4,5}, including a higher incidence of tuberculosis (TB) particularly when BDs such as tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors like infliximab are used⁷.

Use of BDs has become increasingly widespread in a growing number of medical specialties, where they are used with different approaches and modalities. Given that significant disparities still exist in terms of how to more efficiently use and manage BDs, multidisciplinary biological therapies committees (BTCs) have been established in different countries with a view to building consensus^{8,9}, apportioning responsibilities and ensuring uniformity and high quality in healthcare.

The overarching purpose of this study was to analyze the overall impact that the establishment of an IMID-targeted BTC has exerted on healthcare in our country. The specific aim was to compare the prescription habits observed before and after setting up the committee, and to identify any differences in the kind of tests requested as part of biological analyses and in the immunization administered to the patients studied before and after establishing the BTC.

Methods

This was a quasi-experimental before-and-after study with a non-equivalent control group, carried out in a 165-bed hospital with a catchment population of 220,000 people. Subjects were all BD-naive adult patients who had been put on treatment with a BD for an IMID the year before and the year after the BTC was established. The study went on for a total of three years and consisted of three periods: pre-committee period, period during which the committee was established, and post-committee period.

Patient selection was carried out using the two systems available at the hospital (Farmatools® 2.5 [Dominion] and xHIS 5.0), which provided information on the subjects' clinical and pharmacotherapeutic record. Annex 1 illustrates the data gathering sheet used. Patients who had previously received a BD (either experimentally or as part of their treatment) were excluded from the study. Patients who started their treatment at other hospitals were also excluded, as were patients whose clinical records contained ambiguous or contradictory data.

During the first period, the focus was on analyzing prescription patterns, conducting a pre-biological analysis and looking into the sociodemographic characteristics of patients who started treatment with at least one biological agent over the 12 months prior to the setting up of the BTC (January to December 2016).

The second period, which ran from January to December 2017, was the interval during which the committee was developed. The first phase was devoted to drawing up the work program and selecting the members of the committee and to preparing a schedule of meetings to review the existing literature and agree on a protocol for the use of BDs. Once the committee was under way and the treatment protocol established, a training program was implemented, which consisted of face-to-face sessions where the protocol was introduced and informational brochures were distributed to the hospital staff involved with administration of BDs.

The third period extended from January to December 2018 and was devoted to analyzing prescription patterns, conducting psychological tests

and evaluating the sociodemographic characteristics of the subjects who started treatment with at least one BD.

The clinical and sociodemographic variables analyzed during the pre- and post-committee phases included age, gender, place of origin, indication for treatment with a BD, years of progression of the disease, and prescribing department. In addition, the pre-biological study carried out was evaluated in terms of the following variables: a) for TB screening we investigated which methods were used (purified protein derivative (PPD) test, interferon gamma release assay (IGRA) and chest radiographs), the results obtained and the therapeutic decisions adopted; b) for immunological screening we looked into whether a systematic review had been made of the subjects' vaccination schedule and whether the required serologic tests (hepatitis B virus [HBV], hepatitis C virus [HCV], hepatitis A virus [HAV], human immunodeficiency virus [HIV], rubella virus, smallpox virus, and measles virus) had been performed. The results obtained and the actions carried out were also analyzed. Lastly, vaccination against pneumococcus and influenza was evaluated.

For convenience, delivery of information to the patients as well as completion of the informed consent form were made to coincide with the patients' hospital appointments for dispensing and administration of the biological agent.

Quantitative variables are expressed as mean and standard deviation while qualitative ones are presented using frequency distribution. Pearson's chi-squared test was used to analyze the association between qualitative variables. In cases where the number of cells with expected values below 5 was higher than 20%, we used Fischer's exact test or the likelihood-ratio test for variables with more than two categories.

Comparisons of quantitative variables were made using either Student's *t* test or one-factor ANOVA for independent samples, as appropriate. Data were analyzed using the SPSS for Windows 2.0 software package. *P* values < 0.05 were considered statistically significant.

During the statistical analysis, an Excel file was created to process the collected data. To protect the confidentiality of the data, access to the file was restricted to users with a username and password. No copies were made of the data and none of it was disclosed via e-mail or other electronic means.

The study was reviewed by the hospital's Ethics Committee. We declared our commitment to uphold the principles of the Helsinki Declaration (Fortaleza, Brazil, 2013), the clinical practice guidelines and the regulations applicable to biomedical research (Act 14/2007 on biomedical research). We also vowed to guarantee data confidentiality in accordance with Act 3/2018 on the protection of personal data.

Results

The study comprised two groups. The first one was made up of 31 patients treated in 2016 while the second one comprised 40 patients treated in 2018. Only one patient (from the 2018 group) was excluded from the study because he had been referred from another hospital where he had been started on BD therapy. Table 1 shows the characteristics of the patients in both groups. No statistically significant differences were found between both groups in terms of age or gender. Nor were any differences observed in terms of the length of time during which the disease had evolved prior to the start of BD therapy, or in terms of the patients' place of origin.

Prescription patterns did undergo changes as a result of the establishment of the BTC. Indeed, once the committee was set up, a noticeable trend toward prescribing more innovative biological agents was observed. Prescription of anti-TNF α agents decreased significantly in 2018 (from 80.6% to 45.0%, *p* < 0.05), while prescription of interleukin inhibitors 12/23 experienced a considerable increase (from 12.9% to 35.0%, *p* < 0.05). No statistically significant differences were observed, however, in the proportion of prescriptions filled by different specialties (Table 2).

A comparison of the results of the pre-biologic studies conducted in 2016 and 2018 showed statistically significant differences regarding TB screening. Performance of IGRA was significantly more common in 2018 (from 9.7% to 80.0%, *p* < 0.01). The number of patients with a positive PPD result was statistically higher in 2016 (from 37.9% to 0.0%, *p* < 0.001). Conversely, the number of patients who performed their chemoprophylaxis in strict compliance with the protocol was statistically higher in 2018 (from 36.4% to 81.8%, *p* < 0.05). The amount of tests requested to rule out viral conditions (HBV, HCV, HAV, HIV, rubella, measles and smallpox) was higher in 2018 (Table 3).

When comparing the immunization administered to the two groups of patients, it was observed that the amount of patients treated in 2018 who had received the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PnC13) before being examined was statistically higher than in the group treated in 2016 (from 0,0% to 12.4%, $p = 0,050$). An analysis of the vaccines given to patients as a result of the pre-biological study showed that the rate of

administration of both PnC13 (from 25.8% to 92.5%, $p < 0.001$) and the 23-valent pneumococcal vaccine (Pn23) (from 64.5% to 97.5%, $p < 0.001$) was statistically higher in 2018 than in 2016. The indication and administration of vaccines to prevent viral conditions in both periods was not comparable as no serologic tests were requested in 2016 to find out about the patients' immunologic status (Table 4).

Table 1. Characteristics of the subjects in this study

Characteristic	2016 (n = 31)	2018 (n = 40)	P
Age (years ± SD)	45.58 ± 11.49	51.55 ± 13.55	0.053
Female sex (%)	17 (54.84)	26 (65.00)	0.385
Evolution of the disease (years ± SD)	8.74 ± 3.97	9.15 ± 11.59	0.086
Place of origin			
Europe (%)	24 (77.42)	33 (82.50)	0.593
Northern Africa (%)	1 (3.23)	1 (2.50)	0.855
Latin America (%)	3 (9.67)	4 (10.00)	0.642
Southern Asia (%)	2 (6.45)	1 (2.50)	0.404
South Caucasus (%)	1 (3.23)	1 (2.50)	0.855

SD: standard deviation.

Table 2. Comparison of the numbers of prescriptions filled

Characteristic	2016 n = 31	2018 n = 40	P
Biological drugs			
Anti-TNF- α (%)	25 (80.65)	18 (45.00)	0.023
Anti-IL17 (%)	1 (3.22)	2 (5.00)	0.595
Anti-IL12/23 (%)	4 (12.91)	14 (35.00)	0.034
Anti-CD28 (%)	0	2 (5.00)	0.313
Anti-IL6 (%)	1 (3.22)	1 (2.50)	0.686
JAK inh (%)	0	3 (7.50)	0.173
Prescribing specialties			
Dermatology (%)	13 (41.90)	19 (47.50)	0.640
GI (%)	4 (12.90)	1 (2.50)	0.089
Rheumatology (%)	14 (45.20)	20 (50.00)	0.685

CD: cluster of differentiation; GI: gastroenterology; IL: interleukin; JAK inh: Janus kinase inhibitor; TNF: tumor necrosis factor.

Table 3. Comparison of the tests performed as part of pre-biological studies

Test	2016 n = 31	2018 n = 40	P
TB screening			
PPD (%)	29 (93.50)	31 (77.50)	0.061
positive (%)	11 (37.90)	0	< 0.001
IGRA (%)	3 (9.70)	32 (80.00)	< 0.001
positive	0	10 (31.30)	0.461
Chest radiograph (%)	25 (80.60)	33 (82.50)	0.841
ChP indication* for LTI**	11 (35.50)	11 (27.50)	0.470
ChP according to protocol (%)	4 (36.40)	9 (81.80)	0.040
HBV blood screening			
HbsAg (%)	24 (77.42)	40 (100.00)	0.002
antiHBs (%)	0	40 (100.00)	< 0.001
antiHBc (%)	0	40 (100.00)	< 0.001
Other blood tests			
antiHCV (%)	24 (77.42)	40 (100.00)	0.002
antiHAC (%)	0	39 (97.50)	< 0.001
antiHIV (%)	14 (45.16)	40 (100.00)	< 0.001
anti-rubella/measles (%)	0	40 (100.00)	< 0.001
anti-smallpox (%)	0	40 (100.00)	< 0.001

ChP: chemoprophylaxis; HAC: hepatitis A virus; HBc: hepatitis B core antibody; HBs: hepatitis B surface antibody; HbsAg: hepatitis B virus surface antigen; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; IGRA: interferon-gamma release assay; LTI: latent tuberculosis infection; PPD: Purified protein derivative.

Table 4. Comparative analysis of immunizations

Vaccines	2016 n = 31	2018 n = 40	P
Previous to examination			
PCV13 (%)	0	5 (12.50)	0.050
PCV23 (%)	3 (9.68)	7 (17.50)	0.279
After examination			
PnC13 (%)	8 (25.80)	37 (92.50)	< 0.001
Pn23 (%)	20 (64.52)	39 (97.50)	< 0.001
Influenza (%)	19 (61.29)	25 (62.50)	0.917
HAV, administered/indicated (%)	-	8/8 (100.00)	-
VHB	-	29/30 (96.66)	-
MMR vaccine, administered/indicated (%)	-	2/5 (40.00)	-
Smallpox, administered/indicated (%)	-	1/1 (100.00)	-

HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; Pn23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; PnC13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Discussion

The findings of this study show that the creation a BTC committee may result in improvements to healthcare. Previous studies described the responsibilities and functions of the members of a pharmacy and therapeutics committee¹⁰, and the keys to successfully establish one such committee¹¹. Nevertheless, we believe this is the first study that shows the usefulness that a BTC or a pharmacy and therapeutics committee could have for clinical practice. It was precisely for that reason that no comparisons could be made with previously published reports.

The chief limitation of this study was our inability to measure the clinical repercussions of the development of the BTC as the number of patients included and the length of follow-up were insufficient to allow identification of any changes in the patients' infection status.

Creation of the BTC has brought about changes in prescription patterns. This is probably due to the fact that the departments involved in managing such drugs were allowed to have their say during the meetings of the committee, which was not the case when decisions about these therapies were adopted by less specific bodies such as the pharmacy and therapeutics committee, the hospital medication committee or the outpatient dispensing committee. What usually happens on these committees is that the member representing all the different medical specialties is an internal medicine specialist, whose daily practice tends to be for the most part unrelated to BDs. It should also be mentioned that the range of therapeutic options –particularly in the realm of dermatology– has experienced such a huge expansion since 2017 that anti-TNF α have been replaced by a whole series of newer drugs.

On the basis of the analyzed data it can be affirmed that the development of the BTC has allowed an improvement in the quality of pre-biological studies, which in the past used to be much less comprehensive. The enhanced understanding by the members of the group of the advantages of BDs and the implementation of an evidence-based protocol containing a definition of the different tests to be performed as part of the pre-biological analysis were crucial elements in making sure that no patient was started on treatment with a BD without having previously undergone a comprehensive analysis. In short, as a result of the establishment of the biological therapies committee every patient came to benefit from appropriate prevention against infection.

In 2016 TB screening only involved a PPD or a IGR test, the latter being used only in cases where the PPD test was unavailable. As a result of the literature review carried out when setting up the BTC, it was found that the best alternative in the case of immunosuppressed patients was to carry out a dual PPD/IGRA screening^{12,13}. Thus is the reason why the establishment of BTC also resulted in higher detection rates of latent tuberculosis infection (LTBI).

No differences were found in other aspects of TB screening or in the number of patients with an indication of chemoprophylaxis for LTBI. However, the number of patients where chemoprophylaxis was performed in strict compliance with the established protocol was significantly higher once the BTC had been set up. In response to the controversy in the literature as to whether chemoprophylaxis should be applied for six or for nine months¹², the committee agreed that all patients should undergo chemoprophylaxis for nine months. Length of prophylaxis in 2016 was shorter than this in all cases.

Moreover, some authors have reported that patient adherence to chemoprophylaxis is suboptimal¹⁴, not only because of its duration but also

because the medications are often ill tolerated. Creation of the new BTC also improved adherence to chemotherapy, partly because of the greater awareness of the staff involved.

The committee also promoted changes in the way viral conditions were screened. In 2016 patients were only tested for HCV and HIV antibodies and the HBV surface antigen, if that. In fact, HIV screening was performed in less than half the patients started on biological treatment that year. In 2018, patients were also tested for HAV, rubella, measles and smallpox antibodies, as well as the HBV core and surface antibodies. This shows the extent to which the creation of the BTC resulted in an improvement in the prevention of viral conditions.

Indication and administration of vaccines was also statistically different in the two periods analyzed. As a result of the setting up of the committee, the number of administrations of both the PnC13 and Pn23 vaccines doubled.

Before the committee was established, patients were referred to their outpatient clinic for the vaccines they needed without any involvement of hospital specialists. This changed after the committee agreed that prescription of vaccines should be entrusted to pharmacists, who would be required to follow a specific protocol, and that their administration should be left in the hands of the nursing staff of the pharmacy department. From this moment onward, immunizations came to be fully suited to the needs of each patient.

The creation of a specific BTC has allowed significant improvements in the treatment of IMiDs, as it has contributed to promoting a greater understanding of the drugs used and of how to prevent infection-related adverse events. An awareness by members of the committee of the points of view of colleagues also involved in the use of BDs has resulted in a change in prescription patterns and has increased their understanding of the importance of an appropriate screening for infections of a comprehensive immunization strategy. The pharmacy and therapeutics committee should promote the development of specialized committees like the drug therapies committee.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The authors would like to thank of the professionals involved in treating the patients included in the study.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

No data are available regarding the contribution that a biological therapies committee, or any other drug-based committee, could make to a healthcare system. Quantifying the impact of such committees is essential to show their value and to gather the evidence required to advocate for their creation and continuity.

ANNEX 1. Data collection sheet

Patient number: _____

Age: _____

Indication AB: _____

Sex: _____ Country of origin: _____

Specialty: _____

AB: _____

Years of evolution of disease: _____

Was a PPD test performed? Yes NoWas an IGRA test performed? Yes No If positive: _____ mmWas a chest x-ray performed? Yes No If positive: _____ UI/mlWas chemotherapy indicated for LTBI? Yes No If so, was the chemoprophylaxis protocol followed? Yes No

Were the following analyses performed?

HBsAg Yes NoAntiHBc Yes NoAntiHBs Yes No

If HBsHg i AntiHBc - i AntiHBs < 10 UI/l,

If HBsHg - i AntiHBc +:

HBV DNA Yes NoAntiHCV Yes No

If AntiHCV +:

HCV RNA Yes NoIgG HAV Yes No

If IgG HAV -:

AntiHIV Yes No

If antiHIV+:

HIV RNA Yes Norubella ab Yes Nochickenpox ab Yes Nomeasles ab Yes NoIf rubella/measles/chickenpox -: was a vaccine applied? Yes No

Result, was the indicated action taken?

(if positive)

_____ Yes N/A No_____ Yes N/A No

Was a vaccine applied? Yes No_____ Yes No

_____ Yes N/A No

Was a vaccine applied? Yes No

_____ Yes N/A No_____ Yes NoWas a vaccine applied at the time of the exam? Yes No

If so, what vaccine was applied? _____

¿Was the PnC13 vaccine administrated? Yes NoWas the Pn23 vaccine administrated? Yes NoWas the influenza vaccine administrated? Yes No

*N/A: not applicable.

Bibliography

1. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, *et al*. Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMiD) in Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93:e201903013.
2. Pasero G, Marson P, Gatto B. A short history of anti-rheumatic therapy: VII. Biological agents. *Reumatismo*. 2011;63(3):185-94.
3. Pento JT. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(11):5935-9.
4. Pérez-Díaz CE, Uribe-Pardo E, Calixto OJ, Faccini-Martínez ÁA, Rodríguez-Morales AJ. Infections with biological therapy: strategies for risk minimization in tropical and developing countries. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(12):1278-85.
5. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, *et al*. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284-98.
6. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1295-303.
7. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre el riesgo de infección tuberculosa asociada a infliximab (Remicade®) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2001 [accessed 12/29/2019]. Available at: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2000/ni_infliximab-remicade/
8. Rodríguez-Jiménez P, Mir-Viladrich I, Chicharro P, Solano-López G, López-Longo FJ, Taxonera C, *et al*. Prevention and treatment of tuberculosis infection in candidates for biologic therapy: A multidisciplinary consensus statement adapted to the dermatology patient. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(7):584-601.
9. Favalli EG, Becciolini A, Caporali R, Todoerti M, Iannone F, D'Inoia L, *et al*. The profiling of axial spondyloarthritis patient candidate to a biologic therapy: Consensus from a Delphi-panel of Italian experts. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1251-8.
10. Rodríguez R, Kelly BJ, Moody M. Evaluating the Training, Responsibilities, and Practices of P&T Committee Members and Nonmember Contributors. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(8):868-74.
11. Leonard MC, Thyagarajan R, Wilson AJ, Sekeres MA. Strategies for success in creating an effective multihospital health-system pharmacy and therapeutics committee. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2018;75(7):451-5.
12. Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sánchez Martínez P, *et al*. Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(1):36-45.
13. Santin M, García-García JM, Domínguez J; Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the use of interferon-γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(5):303.e1-13.
14. Sentís A, Vasconcelos P, Machado RS, Caylà JA, Guxens M, Peixoto V, *et al*. Failure to complete treatment for latent tuberculosis infection in Portugal, 2013-2017: geographic-, sociodemographic-, and medical-associated factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(4):647-56.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Persistencia de secukinumab en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

Persistence of secukinumab in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis

Elena Conesa-Nicolás, María Henar García-Lagunar, Sara Núñez-Bracamonte, María Sergia García-Simón, María Carmen Mira-Sirvent

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena (Murcia). España.

Autor para correspondencia

Elena Conesa Nicolás
Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario Santa Lucía
C/ Mezquita s/n.
30202 Cartagena (Murcia), España.

Correo electrónico:
elenalbs@hotmail.com

Recibido el 25 de abril de 2020;
aceptado el 29 de octubre de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11465

Cómo citar este trabajo

Conesa-Nicolás E, García-Lagunar MH, Núñez-Bracamonte S, García-Simón MS, Mira-Sirvent MC. Persistencia de secukinumab en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. *Farm Hosp.* 2021;45(1):16-21.

Resumen

Objetivo: Determinar la persistencia del tratamiento con secukinumab en sus diferentes indicaciones.

Método: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo donde se incluyeron los pacientes adultos tratados con secukinumab en sus diferentes indicaciones desde su comercialización en noviembre de 2015 hasta octubre de 2019. Las variables recogidas fueron sexo, edad, diagnóstico, fecha de inicio, línea de tratamiento, número de pacientes que habían suspendido el tratamiento y motivo de suspensión, persistencia global a los 12 meses, distribución de pacientes y persistencia según indicación, línea de tratamiento y motivo de suspensión.

Resultados: Han sido tratados con secukinumab 143 pacientes, de los que 104 llevaban en tratamiento 12 o más meses. La media de edad fue $49,8 \pm 12,6$ años; 52,9% fueron hombres. Suspendieron el tratamiento 56 pacientes (53,8%) con una media de duración del mismo de $12,7 \pm 10,2$ meses. El resto ($n = 48$) continuaban con una media de duración de $25,7 \pm 9,9$ meses en el momento del corte del estudio. La persistencia global a los 12 meses fue de $10,0 \pm 3,3$ meses con una tasa de discontinuación a los 12 meses del 31,7%. La persistencia por patología a los 12 meses fue $10,7 \pm 2,9$ para los pacientes con psoriasis, $9,7 \pm 3,4$ meses para los pacientes con artritis psoriásica y $8,8 \pm 3,8$ para los pacientes con espondilitis anquilosante. De los 48 pacientes que continuaban en tratamiento, 22 (45,8%) están recibiendo el fármaco en primera línea. De los 56 pacientes que discontinuaron, 15 (26,8%) lo

Abstract

Objective: To determine persistence of treatment with secukinumab across its different indications.

Method: This is a retrospective descriptive observational study including adult patients treated with secukinumab in its different indications from the drug's introduction in November 2015 to October 2019. The variables included were sex; age; diagnosis; initiation date; line of treatment; number of patients who discontinued treatment and reason for discontinuation; overall persistence at 12 months; distribution of patients; and persistence according to indication, line of treatment and reason for suspension.

Results: One-hundred forty-three patients were started on secukinumab, but only patients who had been in treatment at least 12 months before the end of the study were included. Mean patient age was 49.8 years (± 12.6); 52.9% were men. Fifty-six patients (53.8%) had discontinued treatment by the end of the study, with a mean duration of treatment of 12.7 months (± 10.2). The other patients ($n = 48$) continued with their therapy. Mean duration of treatment in these patients was 25.7 months (± 9.9). Overall persistence at 12 months was 10.0 months (± 3.3) with a discontinuation rate at 12 months of 31.7%. Persistence at 12 months was 10.7 months (± 2.9) for patients with psoriasis, 9.7 months (± 3.4) for patients with psoriatic arthritis, and 8.8 months (± 3.8) for those with ankylosing spondylitis. Of the 48 patients who continued with their treatment after completion of the study, 22 (45.8%) received the drug as first-line treatment. Of the 56 discontinuations, 15 (26.8%) were due to primary failure (persistence:

PALABRAS CLAVE

Persistencia; Terapia biológica; Secukinumab; Artritis psoriásica; Espondilitis anquilosante; Psoriasis.

KEYWORDS

Persistence; Biological therapy; Secukinumab; Psoriatic arthritis; Ankylosing spondylitis; Psoriasis.



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.

hicieron por fallo primario (persistencia $3,8 \pm 1,1$ meses) y 27 (48,2%) por fallo secundario (persistencia $18,6 \pm 9,6$ meses). La persistencia en los pacientes que continuaban en tratamiento fue superior en psoriasis ($28,8 \pm 10,3$ meses) y en los que suspendieron por fallo secundario fue superior en espondilitis anquilosante ($28,0 \pm 4,2$ meses). En los pacientes de primera línea, la persistencia fue inferior al resto, siendo $21,2 \pm 7,2$ meses, $3,5 \pm 0,5$ meses y $8,3 \pm 2,5$ meses, si continuaban en tratamiento, presentaron fallo primario o fallo secundario, respectivamente.

Conclusiones: Nuestros datos muestran una persistencia ligeramente superior en pacientes con psoriasis y una menor tasa de discontinuación en aquellos pacientes sin exposición previa a un tratamiento biológico. Se necesitan estudios a largo plazo que lo confirmen y conocer los factores que pueden influir en la persistencia del secukinumab.

Introducción

La adherencia a la medicación es el proceso en el que el paciente toma la medicación tal y como se le ha prescrito¹. La falta de adherencia afecta a la efectividad de los tratamientos, lo que puede propiciar un aumento de dosis o cambios a otros tratamientos más agresivos, con el consiguiente incremento de los riesgos asociados a la medicación y los costes². En España, se estima que la mitad de los pacientes crónicos no son adherentes a los tratamientos prescritos, lo que se ha asociado con un peor control de las enfermedades incrementando sus complicaciones³.

Al hablar de adherencia en terapias biológicas nos encontramos con una gran variabilidad de métodos y definiciones. En la mayoría de los estudios se mide como tiempo medio de posesión^{4,5}, aunque se han descrito otros métodos como proporción de días cubiertos, infusiones perdidas en un periodo de tiempo e incluso métodos cualitativos. Por este motivo, existe una enorme variabilidad en las tasas de adherencia entre los diferentes estudios⁶⁻⁹.

En los últimos años se ha comenzado a utilizar el término persistencia para complementar el concepto de adherencia. La persistencia terapéutica se define como el tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción definitiva o prolongada en el tiempo¹⁰, es decir, el tiempo en el que un determinado fármaco se mantiene como una opción adecuada para un paciente concreto. Se trata de un concepto que se ve influenciado tanto por la efectividad y la seguridad del medicamento como por la satisfacción del paciente por el mismo. Por tanto, podríamos decir que refleja el comportamiento del paciente frente al tratamiento en la vida real y se puede considerar la tasa de persistencia como una manera de medir el éxito de una terapia.

Según el Grupo de Adherencia Terapéutica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la persistencia con los agentes biológicos se define como número de días de tratamiento ininterrumpido, calculada generalmente utilizando bases de datos de dispensaciones, y permitiéndose distintos periodos sin tratamiento (*gaps*) que oscilan desde 30 hasta 90 días según los diferentes estudios, o bien definiendo periodos mínimos sin interrupción (2, 6 o 12 meses)².

Por lo tanto, a la hora de analizar la persistencia debe tenerse en cuenta si las discontinuaciones corresponden a finalizaciones reales del tratamiento —generalmente por remisión, falta de eficacia, efectos adversos— o a *gaps* —como por ejemplo: embarazo o deseo gestacional, remisión, deseo del paciente, infecciones leves o intervención quirúrgica—. Es importante analizar el motivo, ya que puede dar lugar a una lectura errónea de los datos.

Por último, no hay que olvidar que una mayor persistencia tiene un impacto favorable en el coste de tratamiento por paciente, aspecto relevante a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento biológico.

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente y neutraliza a la interleucina 17A (IL-17), inhibiendo así su interacción con el receptor de IL-17. Como resultado, inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, de quimioquinas y de mediadores del daño tisular que participan en la enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria. Está indicado en psoriasis en placas, en artritis psoriásica y en espondilitis anquilosante¹¹. Se administra con una periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento, por lo que se trata de un fármaco muy cómodo de administrar para el paciente. Sin

3.8 months [± 1.1] and 27 (48.2%) were due to secondary failure [persistence: 18.6 months [± 9.6]]. Persistence in patients who continued treatment was higher in psoriasis (28.8 months [± 10.3]). In those who discontinued due to secondary failure it was higher in the group with ankylosing spondylitis (28.0 months [± 4.2]). Persistence among patients on first-line secukinumab was higher than for other patients: 21.2 months (± 7.2) if they stayed on treatment, 3.5 months (± 0.5) if they presented with primary treatment failure, and 8.3 months (± 2.5) in those with secondary treatment failure.

Conclusions: Our data show slightly higher persistence levels in patients with psoriasis and lower discontinuation rates in those without previous exposure to biological therapy. Long-term studies are needed to confirm these findings and to gain a better understanding of the factors that can influence persistence of secukinumab.

embargo, debido al relativamente corto periodo de tiempo de comercialización, se dispone de escasos datos de persistencia del mismo.

El objetivo de este trabajo es determinar la persistencia del tratamiento con secukinumab en sus diferentes indicaciones en un hospital general de tercer nivel.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo desde noviembre de 2015 hasta octubre de 2019, donde se incluyeron los pacientes adultos tratados con secukinumab en sus diferentes indicaciones desde el inicio de comercialización del fármaco. Se evaluó a los pacientes que habían iniciado el tratamiento al menos 12 meses antes de que finalizara el estudio.

Las variables recogidas fueron sexo, edad, diagnóstico, fecha de inicio, línea de tratamiento, número de pacientes que habían suspendido el tratamiento y motivo de suspensión (fallo primario, fallo secundario, ventana terapéutica, intolerancia, mala adherencia, *exitus* por otra causa, pérdida de seguimiento, otras causas), persistencia global a los 12 meses (definida como meses de tratamiento ininterrumpido), distribución de pacientes y persistencia según indicación, línea de tratamiento y motivo de suspensión.

La persistencia se determinó a partir de las dispensaciones del tratamiento desde el Servicio de Farmacia. Asimismo, se tuvieron en cuenta la fecha de la última dispensación y la historia clínica del paciente para calcular la fecha de interrupción del tratamiento. Se consideraron suspensiones temporales los retrasos en la dispensación en el Servicio de Farmacia inferiores a 30 días.

Para el análisis de la persistencia según indicación y según línea de tratamiento se tuvieron en cuenta los pacientes que continuaban en tratamiento, los fallos primarios y los fallos secundarios para analizar los pacientes que respondieron y durante cuánto tiempo lo hicieron.

Los datos se obtuvieron del programa de dispensación del Servicio de Farmacia (Savac®) y de la historia clínica electrónica (Selene®).

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS Statistics® versión 23. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). Las variables categóricas se expresaron en porcentaje.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

Resultados

Se reclutaron un total de 143 pacientes. De éstos, se incluyeron 104 (72,7%) que habían iniciado el tratamiento como mínimo 12 meses antes de finalizar el estudio. La edad media fue $49,8 \pm 12,6$ años. El 52,9% ($n = 55$) fueron varones. Las características basales de la población evaluada, así como de la indicación y línea de tratamiento de secukinumab, se muestran en la tabla 1.

Los pacientes se clasificaron según la línea de tratamiento: 34 pacientes en primera línea [22 con psoriasis (64,7%), 8 con artritis psoriásica (23,5%) y 4 con espondilitis anquilosante (11,8%)], 13 pacientes en segunda línea [9 con psoriasis (69,2%), 2 con artritis psoriásica (15,4%) y 2 con espondilitis anquilosante (15,4%)], 24 en tercera línea [9 con psoriasis (37,5%), 8 con

Tabla 1. Características demográficas, indicación y línea de tratamiento de los pacientes tratados con secukinumab

	Pacientes evaluados (n = 104)	Pacientes que continúan en tratamiento (n = 48)	Pacientes que han suspendido el tratamiento al finalizar el estudio (n = 56)	p valor
Edad media ± DE, años	49,81 ± 12,56	48,71 ± 13,12	50,75 ± 12,10	0,414
Sexo masculino (%)	55 (52,88)	26 (54,16)	29 (51,79)	0,808
Patología (%)				
Psoriasis	54 (51,92)	27 (56,25)	27 (48,21)	0,674
Artritis psoriásica	30 (28,85)	12 (25,00)	18 (32,14)	
Espondilitis anquilosante	20 (19,23)	9 (18,75)	11 (19,64)	
Línea de tratamiento (%)				
Primera	34 (32,69)	22 (45,83)	12 (21,43)	0,028
Segunda	13 (12,50)	7 (14,58)	6 (10,71)	
Tercera	24 (23,08)	9 (18,75)	15 (26,79)	
Cuarta o posteriores	33 (31,73)	10 (20,83)	23 (41,07)	

DE: desviación estándar.

artritis psoriásica (33,3%) y 7 con espondilitis anquilosante (29,2%) y 33 en cuarta línea o posteriores [14 con psoriasis (42,4%), 12 con artritis psoriásica (36,4%) y 7 con espondilitis anquilosante (21,2%)]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los pacientes en función de la línea de tratamiento ($p = 0,261$).

En septiembre de 2016 se iniciaron los primeros tratamientos en primera línea. En ese año iniciaron secukinumab en primera línea 5 pacientes; en 2017, 8 pacientes, y en 2018, 21 pacientes.

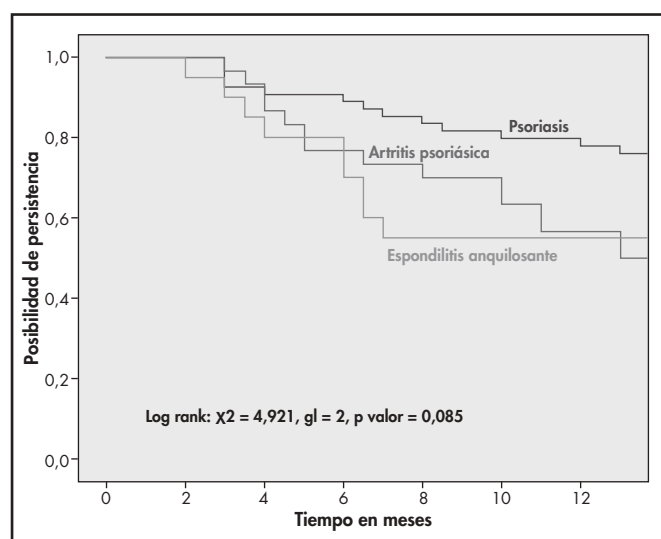
Por lo tanto, el seguimiento de los pacientes tratados en primera línea dentro del estudio ha sido inferior al de los pacientes tratados en líneas posteriores.

El 53,8% de los pacientes ($n = 56$) suspendieron el tratamiento durante el periodo de estudio con una media de duración del mismo de $12,7 \pm 10,2$ meses. El resto de los pacientes ($n = 48$) continuaban en tratamiento en el momento de finalizar el estudio con una media de duración del tratamiento de $25,7 \pm 9,9$ meses en el momento del corte. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en función de la edad, el sexo o la patología. Sin embargo, el 45,8% de los pacientes que continuaban en tratamiento estaban siendo tratados en primera línea mientras que la mayoría de los pacientes que habían discontinuado se encontraban en líneas más avanzadas de tratamiento ($p = 0,028$) (Tabla 1).

La persistencia global a los 12 meses fue de $10,0 \pm 3,3$ meses. De los 104 pacientes, 33 suspendieron en el primer año de tratamiento con una duración del mismo de $5,7 \pm 2,6$ meses, por tanto, la tasa de discontinuación a los 12 meses fue 31,7%.

La persistencia por patología a los 12 meses fue de $10,7 \pm 2,9$ para los pacientes con psoriasis, $9,7 \pm 3,4$ meses para los pacientes con artritis psoriásica y $8,8 \pm 3,8$ para los pacientes con espondilitis anquilosante sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,085$) (Figura 1).

Figura 1. Persistencia a los 12 meses por patología.



De los 56 pacientes que habían suspendido el tratamiento, 15 pacientes (26,8%) lo hicieron por fallo primario y 27 (48,2%) por fallo secundario, con una persistencia de $3,8 \pm 1,1$ meses y $18,6 \pm 9,6$ meses, respectivamente. En la tabla 2 se muestran los motivos de discontinuación de los pacientes, así como los datos de persistencia de los mismos.

Tabla 2. Motivos de discontinuación y persistencia

	Pacientes que han suspendido el tratamiento (n = 56)	Persistencia, en meses ^d
Fallo primario (%)	15 (26,79)	3,80 ± 1,11
Fallo secundario (%)	27 (48,21)	18,56 ± 9,57
Ventana terapéutica (%)	2 (3,57)	7,75 (7,00-8,50)
Exitus por otra causa (%) ^a	2 (3,57)	20,00 (4,00-36,00)
Intolerancia (%) ^b	2 (3,57)	6,50 (6,00-7,00)
Mala adherencia (%)	1 (1,79)	6
Pérdida de seguimiento (%)	1 (1,79)	13
Otras causas (%) ^c	6 (10,71)	8,75 (3,00-26,00)

^aAneurisma (EA: espondilitis anquilosante) y un shock séptico (P: psoriasis).

^bRección (EA) y parestesias con alteración de la memoria (EA).

^cCarcinoma pulmonar (P), adenocarcinoma de próstata (EA), intervención quirúrgica (EA), tos persistente de varios meses (EA), empeoramiento de la función renal (AP: artritis psoriásica) y pseudoneumonía (P).

^dLa persistencia de los pacientes con fallo primario y secundario se presenta como media y desviación estándar, para el resto de datos como mediana y rango.

Tabla 3. Distribución de pacientes y persistencia en función de si continúan en tratamiento, presentaron fallo primario o fallo secundario, según indicación y línea de tratamiento

	Pacientes en tratamiento (n = 48)	Pacientes fallo primario (n = 15)	Pacientes fallo secundario (n = 27)	p valor
Indicación (%)				
Persistencia media ± DE, meses				
Psoriasis	27 (56,3%) 28,78 ± 10,28	5 (33,3%) 3,20 ± 0,45	16 (59,3%) 20,91 ± 10,29	0,306
Artritis psoriásica	12 (25,0%) 23,83 ± 9,14	7 (46,7%) 4,14 ± 0,75	9 (33,3%) 12,28 ± 4,38	
Espondilitis anquilosante	9 (18,8%) 18,78 ± 5,83	3 (20,0%) 4,00 ± 2,29	2 (7,4%) 28,00 ± 4,24	
Línea de tratamiento (%)				
Persistencia media ± DE, meses				
Primera línea	22 (45,83%) 21,23 ± 7,19	5 (33,33%) 3,50 ± 0,50	2 (7,41%) 8,25 ± 2,48	0,010
Segunda línea	7 (14,58%) 33,86 ± 4,53	3 (20,00%) 3,83 ± 2,36	2 (7,41%) 21,50 ± 7,78	
Tercera línea	9 (18,75%) 30,33 ± 11,21	2 (13,33%) 4,00 ± 1,41	11 (40,74%) 19,14 ± 9,53	
Cuarta línea y posteriores	10 (20,83%) 25,50 ± 12,26	5 (33,33%) 4,00 ± 0,79	12 (44,44%) 19,25 ± 10,31	

DE: desviación estándar.

En la tabla 3 se muestra la distribución de pacientes y la persistencia de los pacientes que continuaban en tratamiento, los que habían suspendido por fallo primario y los que habían suspendido por fallo secundario según indicación y línea de tratamiento. Respecto a la patología, no se constataron diferencias significativas en la distribución de pacientes ($p = 0,306$). En cuanto a la línea de tratamiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,010$) con una persistencia superior en los pacientes tratados en segunda línea. Por otra parte, en los pacientes con fallo primario no hubo diferencias en la distribución de los pacientes y en los pacientes con fallo secundario, un 40% habían sido tratados en tercera línea y un 44% en cuarta o posteriores.

Discusión

En el estudio se observó que la persistencia con secukinumab fue comparable a la de otros estudios con una tasa de discontinuación a los 12 meses del 31,7% y una persistencia a los 12 meses de 10,0 meses¹². En consonancia con trabajos previos^{13,14}, la causa de discontinuación en casi la mitad de los pacientes fue el fallo secundario, aunque con una persistencia media superior.

En un estudio de más de 1.500 pacientes con artritis psoriásica en tratamiento con adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab y secukinumab que evalúa la adherencia, persistencia y tasa de discontinuación durante 12 meses, se observa la tasa de discontinuación más baja con secukinumab (36,5%), obteniéndose la mayor persistencia, con una media de 9,4 meses¹². Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro hospital para los pacientes con artritis psoriásica (tasa de discontinuación 32,1% y persistencia a los 12 meses de 9,7 meses).

En un estudio italiano realizado en pacientes con psoriasis tratados con secukinumab, se observa que el 9,5% de los pacientes discontinúan el tratamiento. Al igual que en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes no continúa el tratamiento por fallo secundario, con un 54,8% de los pacientes con una persistencia de 10,2 meses¹³.

En otro estudio francés que evalúa la tasa de discontinuación de pacientes con psoriasis en tratamiento con secukinumab, se objetiva que el 24,2% de los pacientes discontinúan el tratamiento. De ellos, el 15,0% lo hace por

fallo secundario. En contraposición, nosotros observamos que el 48,2% de los pacientes con psoriasis discontinuaron el tratamiento. De ellos, el 59,3% lo hizo por fallo secundario y con una persistencia de 20,9 meses¹⁴. Por tanto, en nuestro centro se constató una mayor tasa de discontinuación, pero los pacientes presentaron el fallo secundario más tarde. En nuestro trabajo, los pacientes que suspendieron el tratamiento por fallo primario se distribuyeron de manera similar en las tres patologías.

En un estudio de 76 pacientes que analiza la experiencia de secukinumab en pacientes con espondilitis anquilosante, se informa que el 21,1% de los pacientes discontinúan el tratamiento por ineficacia¹⁵. Los resultados son similares a los de nuestro trabajo, siendo la tasa de discontinuación por fallo primario, en este subgrupo, un 27,3%. Sin embargo, en los pacientes con fallo secundario sólo el 7,4% presentaban espondilitis anquilosante. Además, en estos pacientes la persistencia del tratamiento fue superior a los dos años, es decir, los pacientes con espondilitis anquilosante que mostraban fallo secundario lo hicieron más tarde que los pacientes que presentaban psoriasis o artritis psoriásica.

Como podemos observar, en los pacientes que continuaban en tratamiento, la persistencia en aquellos con espondilitis anquilosante fue inferior a aquellos con psoriasis o artritis psoriásica. Esto pudo deberse a que la indicación en espondilitis anquilosante se obtuvo más tarde que las otras dos.

En nuestro estudio, la mayoría de los tratamientos en primera y segunda línea correspondieron a pacientes con psoriasis, mientras que en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante los pacientes utilizaron secukinumab en líneas más avanzadas. Esta diferencia pudo estar motivada por la existencia del documento de consenso sobre el uso de terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Regional, pero no en las otras dos patologías. En los pacientes que continuaban en tratamiento, la persistencia de secukinumab en primera línea fue inferior a la persistencia en segunda o posteriores líneas de tratamiento. Estos datos pueden estar sesgados debido a que la mayoría de los pacientes tratados en primera línea iniciaron el tratamiento en el último año del estudio, por lo que el tiempo de observación fue mucho menor que en el resto (20 versus 38 meses). Esto se debió a que la Comisión de Farmacia

y Terapéutica Regional no posicionó el fármaco para el tratamiento de psoriasis, en primera línea, hasta mayo de 2017¹⁶. Es de esperar que ese dato varíe cuando se aumente el tiempo de seguimiento.

También hay que resaltar que de los 34 tratamientos iniciados en primera línea, sólo se observaron 2 (7,4%) fallos secundarios, mientras que 22 (45,8%) pacientes continuaron en tratamiento. Los pacientes en primera línea son los que representaron un mayor porcentaje dentro de los pacientes que siguieron en tratamiento. En cambio, de los 24 tratamientos iniciados en tercera línea y de los 33 en cuarta línea y posteriores mostraron fallo secundario el 40,7% y el 44,4%, respectivamente. Es decir, los pacientes en primera línea respondieron mejor y aquellos expuestos a un tratamiento biológico previo presentaron fallos secundarios con más frecuencia.

Esto se observa también en el estudio de Williams *et al.*¹⁵, ya que de los pacientes tratados en primera línea discontinúan el 16,7%, mientras que de los tratados en segunda y tercera línea discontinúan el 25,0 y 21,4%, respectivamente. Estos datos contradicen a los de Megna *et al.*¹³ y Ferrières *et al.*¹⁴, en los que no se objetiva relación entre la exposición previa a un tratamiento biológico y la persistencia de secukinumab.

En datos presentados en el Congreso de la Sociedad Valenciana de Reumatología, se evalúa la persistencia a los 12 meses en pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con secukinumab. De los 36 pacientes incluidos en el estudio, 30 continúan con secukinumab con una media de 12,8 ± 8,7 meses de tratamiento (entendiendo que la persistencia se midió a los 12 meses). Se producen 6 interrupciones del tratamiento, siendo las causas: fallo primario ($n = 3$), fallo secundario ($n = 1$), reacción cutánea ($n = 1$) y pérdida de seguimiento ($n = 1$)¹⁷. Al comparar estos resultados con los obtenidos en nuestro hospital observamos que las características basales de los pacientes fueron similares y que la persistencia del tratamiento en nuestros pacientes fue algo inferior (10,0 *versus* 12,8 meses). La discontinuación por fallo primario fue inferior (26,8% *versus* 50,0%), pero se produjeron más fallos secundarios (48,2% *versus* 16,0%). Estas diferencias se pueden explicar debido a que nuestros pacientes recibieron secukinumab en líneas más avanzadas. Además, en este trabajo se analizan pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, pero no con psoriasis, patología que presentaban más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio.

Nuestros resultados deben interpretarse en el contexto de las limitaciones del estudio teniendo en cuenta que es un trabajo retrospectivo realizado en un solo centro con un número limitado de pacientes. Además, la evidencia de la prescripción y dispensación del fármaco biológico no garantiza el uso real de la terapia biológica, lo que podría llevar a una potencial sobreestimación de la persistencia.

En conclusión, nuestros datos mostraron una persistencia ligeramente superior en pacientes con psoriasis y una menor tasa de discontinuación

en aquellos pacientes sin exposición previa a un tratamiento biológico. Esta última observación resulta muy interesante, ya que la utilización de secukinumab en primera línea de tratamiento en la práctica clínica habitual podría proporcionar mejores resultados que su utilización en líneas posteriores.

Este trabajo nos permite ampliar la información disponible sobre este fármaco en vida real. Sin embargo, se necesitan estudios a largo plazo que confirmen nuestros resultados, ya que la persistencia se podría utilizar como criterio de decisión para posicionar secukinumab en el algoritmo terapéutico de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante. Además, sería necesario conocer los factores que pueden influir en la persistencia del tratamiento.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Los datos sobre persistencia con secukinumab son limitados en la literatura, por tanto, este trabajo permite ampliar los conocimientos actuales aportando datos sobre persistencia en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Nuestros resultados proporcionan información sobre el comportamiento del fármaco en la vida real, ya que persistencia es un concepto que se ve influenciado tanto por la efectividad y seguridad del fármaco como por la satisfacción del paciente. Nuestros datos muestran que la persistencia es ligeramente superior en pacientes con psoriasis y la tasa de discontinuación es menor en aquellos pacientes sin exposición previa a un tratamiento biológico.

El conocimiento de estos datos podría ser útil en nuestro entorno, ya que podrían ayudar en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual en cuanto a la prescripción de terapias biológicas en estas patologías y en la posterior validación del farmacéutico hospitalario.

Consideramos que la utilización de secukinumab en primera línea de tratamiento biológico podría ser beneficiosa para los pacientes con estas patologías. Además, la optimización del tratamiento biológico en función de la persistencia presenta un impacto favorable en el coste de tratamiento por paciente, permitiendo una mayor sostenibilidad del sistema sanitario.

Bibliografía

- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:691-705.
- Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice Ediciones Médicas; 2017.
- Rafii F, Fatemi NS, Danielson E, Johansson CM, Modanloo M. Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2014;19(2):159-67.
- Calvo-Arbeloa M, Insausti-Serrano AM, Arrondo-Velasco A, Sarobe-Carricas MT. Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Farm Hosp.* 2020;44(2):62-7.
- Martínez-López de Castro N, Álvarez-Payero M, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, Piñeiro-Corralles G, Pego Reigosa JM. Grupo de Trabajo IRIDIS. Adherencia a las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas. *Farm Hosp.* 2019;43(4):134-9.
- López-González R, León I, Loza E, Redondo M, García de Yébenes MJ, Carmona L. Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):559-69.
- Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther.* 2011;33(7):901-13. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.06.001
- Fidder HH, Singendonk MM, van der Have M, Oldenburg B, van Oijen MG. Low rates of adherence for tumor necrosis factor-alpha inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(27):4344-50. DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4344
- Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1528-33. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, *et al.* Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal.* 2008;11(1):44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de secukinumab. Centro de información de medicamentos (CIMA) [página web] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 06/04/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114980003/FT_114980003.pdf
- Oelke KR, Chambenoit O, Majihoo AQ, Gray S, Higgins K, Hur P. Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database. *J Comp Eff Res.* 2019;8(8):607-21. DOI: 10.2217/ceer-2019-0023
- Megna M, Di Costanzo L, Argenziano G, Balato A, Colasanti P, Cusano F, *et al.* Effectiveness and safety of secukinumab in Italian patients with psoriasis: an 84 week, multicenter, retrospective real-world study. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(8):855-61. DOI: 10.1080/14712598.2019.1622678

14. Ferrières L, Konstantinou MP, Bulai Livideanu C, Hegazy S, Tauber M, Amelot F, *et al.* Long-term continuation with secukinumab in psoriasis: association with patient profile and initial psoriasis clearance. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:230-4. DOI:10.1111/ced.13999
15. Williams T, Wadeley A, Bond D, Cavill C, Freeth M, Sengupta R. Real-world experience of secukinumab treatment for ankylosing spondylitis at the Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1501-4. DOI: 10.1007/s10067-020-04944-5
16. Martínez Ros MT, Jiménez Guillén C, Martínez-Novillo González M, Aguilera Musso MB, Peñalver Jara MJ. Documento de Consenso sobre el Uso de Terapias Biológicas en el Tratamiento de la Psoriasis [monografía en Internet]. Murcia: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica; 2017 [consultado 17/06/2020]. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/387617-Crft_doc_tbps_1.1_032017.pdf
17. Negueroles Albuixech R, Grau García E, Ivorra Cortés J, Ortiz Sanjuán FM, Chalmeta Verdejo I, Frago Gil JJ, *et al.* Eficacia de secukinumab en pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante en práctica clínica. Persistencia del tratamiento a 12 meses. XXII Congreso de la Sociedad Valenciana de Reumatología. 2019, abril 5-6. Castellón, España [consultado 10/04/2020]. Disponible en: <https://svreumatologia.com/eficacia-secukinumab-pacientes-artritis-psoriasica-espondilitis-anquilosante-practica-clinica-persistencia-tratamiento-12-meses/>



Farmacia HOSPITALARIA

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



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Persistence of secukinumab in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis

Persistencia de secukinumab en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

Elena Conesa-Nicolás, María Henar García-Lagunar, Sara Núñez-Bracamonte, María Sergia García-Simón, María Carmen Mira-Sirvent

Pharmacy Department, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena (Murcia). Spain.

Author of correspondence

Elena Conesa Nicolás
Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario Santa Lucía
C/ Mezquita s/n.
30202 Cartagena (Murcia), Spain.

Email:
elenalbs@hotmail.com

Received 25 April 2020;
Accepted 29 October 2020.
DOI: 10.7399/fh.11465

How to cite this paper

Conesa-Nicolás E, García-Lagunar MH, Núñez-Bracamonte S, García-Simón MS, Mira-Sirvent MC. Persistence of secukinumab in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Farm Hosp.* 2021;45(1):16-21.

Abstract

Objective: To determine persistence of treatment with secukinumab across its different indications.

Method: This is a retrospective descriptive observational study including adult patients treated with secukinumab in its different indications from the drug's introduction in November 2015 to October 2019. The variables included were sex; age; diagnosis; initiation date; line of treatment; number of patients who discontinued treatment and reason for discontinuation; overall persistence at 12 months; distribution of patients; and persistence according to indication, line of treatment and reason for suspension.

Results: One-hundred forty-three patients were started on secukinumab, but only patients who had been in treatment at least 12 months before the end of the study were included. Mean patient age was 49.8 years (± 12.6); 52.9% were men. Fifty-six patients (53.8%) had discontinued treatment by the end of the study, with a mean duration of treatment of 12.7 months (± 10.2). The other patients ($n = 48$) continued with their therapy. Mean duration of treatment in these patients was 25.7 months (± 9.9). Overall persistence at 12 months was 10.0 months (± 3.3) with a discontinuation rate at 12 months of 31.7%. Persistence at 12 months was 10.7 months (± 2.9) for patients with psoriasis, 9.7 months (± 3.4) for patients with psoriatic arthritis, and 8.8 months (± 3.8) for those with ankylosing spondylitis. Of the 48 patients who continued with their treatment after completion of the study, 22 (45.8%) received the drug as first-line treatment. Of the 56 discontinuations, 15 (26.8%) were due to primary failure (persistence:

Resumen

Objetivo: Determinar la persistencia del tratamiento con secukinumab en sus diferentes indicaciones.

Método: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo donde se incluyeron los pacientes adultos tratados con secukinumab en sus diferentes indicaciones desde su comercialización en noviembre de 2015 hasta octubre de 2019. Las variables recogidas fueron sexo, edad, diagnóstico, fecha de inicio, línea de tratamiento, número de pacientes que habían suspendido el tratamiento y motivo de suspensión, persistencia global a los 12 meses, distribución de pacientes y persistencia según indicación, línea de tratamiento y motivo de suspensión.

Resultados: Han sido tratados con secukinumab 143 pacientes, de los que 104 llevaban en tratamiento 12 o más meses. La media de edad fue 49,8 \pm 12,6 años; 52,9% fueron hombres. Suspendieron el tratamiento 56 pacientes (53,8%) con una media de duración del mismo de 12,7 \pm 10,2 meses. El resto ($n = 48$) continuaban con una media de duración de 25,7 \pm 9,9 meses en el momento del corte del estudio. La persistencia global a los 12 meses fue de 10,0 \pm 3,3 meses con una tasa de discontinuación a los 12 meses del 31,7%. La persistencia por patología a los 12 meses fue 10,7 \pm 2,9 para los pacientes con psoriasis, 9,7 \pm 3,4 meses para los pacientes con artritis psoriásica y 8,8 \pm 3,8 para los pacientes con espondilitis anquilosante. De los 48 pacientes que continuaban en tratamiento, 22 (45,8%) están recibiendo el fármaco en primera línea. De los 56 pacientes que discontinuaron, 15 (26,8%) lo

KEYWORDS

Persistence; Biological therapy; Secukinumab;
Psoriatic arthritis; Ankylosing spondylitis; Psoriasis.

PALABRAS CLAVE

Persistencia; Terapia biológica; Secukinumab;
Artritis psoriásica; Espondilitis anquilosante; Psoriasis.



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.

3.8 months [± 1.1]) and 27 (48.2%) were due to secondary failure (persistence: 18.6 months [± 9.6]). Persistence in patients who continued treatment was higher in psoriasis (28.8 months [± 10.3]). In those who discontinued due to secondary failure it was higher in the group with ankylosing spondylitis (28.0 months [± 4.2]). Persistence among patients on first-line secukinumab was higher than for other patients: 21.2 months (± 7.2) if they stayed on treatment, 3.5 months (± 0.5) if they presented with primary treatment failure, and 8.3 months (± 2.5) in those with secondary treatment failure.

Conclusions: Our data show slightly higher persistence levels in patients with psoriasis and lower discontinuation rates in those without previous exposure to biological therapy. Long-term studies are needed to confirm these findings and to gain a better understanding of the factors that can influence persistence of secukinumab.

Introduction

Adherence to medication is the process by which patients take their medication as prescribed by a healthcare provider¹. Lack of adherence affects the effectiveness of treatment and may result in an upward dose adjustment or in switching patients to more aggressive treatments, which could represent higher drug-related risks and increased costs². It is estimated that half of chronic patients in Spain do not adhere to the treatments prescribed to them, which tends to lead to poorer disease control and increased complications³.

When applied to biological therapies, adherence is associated with a great variety of methods and definitions. Most studies measure adherence in terms of the medication possession ratio^{4,5}, although other methods have been described such as proportion of days covered, or infusions missed over a given period. Some authors have even resorted to qualitative methods. This plethora of different methods has resulted in a huge variability of adherence rates across different studies⁶⁻⁹.

In the last few years, the term persistence has come to be used as a complement to the concept of adherence. Therapeutic persistence is defined as the time elapsed from initiation of treatment to long-term or definitive discontinuation¹⁰, i.e. the time during which a given drug is considered a valid option for a given patient. It is a concept related to both the effectiveness and the safety of the drug, as well as to the patient's satisfaction with it. It could therefore be said that it reflects the patient's real-life attitude to their treatment, constituting a useful tool to measure the success of such treatment.

According to the Therapeutic Adherence Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists, the persistence of biological agents is defined as the number of days during which uninterrupted treatment is administered, generally calculated using dispensation databases. Such administration periods may allow for certain treatment-free breaks (treatment gaps) which, according to different studies, tend to range from 30 to 90 days, and may require 2, 6 or 12-month-long intervals of uninterrupted administration².

As a result of the foregoing, an analysis of persistence should take into consideration whether discontinuations correspond to actual cessations of treatment, generally resulting from remission; lack of efficacy, adverse events; or breaks in treatment promoted by pregnancy or a wish to become pregnant, remission, the patient's wishes, mild infection, or a surgical procedure. It is essential to analyze the reasons for discontinuation to avoid erroneous interpretations of the data.

Lastly, it should not be forgotten that persistence has a favorable impact on the cost of treatment, the importance of which cannot be overstated when it comes to selecting a biological therapy.

Secukinumab is a monoclonal antibody that selectively binds to and neutralizes interleukin 17A (IL-17), inhibiting its interaction with the IL-17 receptor. As a result, secukinumab prevents the release of proinflammatory cytokines, chemokines and the tissue damage mediators that participate in the development of autoimmune or inflammatory disease. It is indicated in cases of plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis¹. During the maintenance phase, it is administered monthly which makes it a very convenient drug from the patient's point of view. However, as it has been

hicieron por fallo primario (persistencia 3,8 \pm 1,1 meses) y 27 (48,2%) por fallo secundario (persistencia 18,6 \pm 9,6 meses). La persistencia en los pacientes que continuaban en tratamiento fue superior en psoriasis (28,8 \pm 10,3 meses) y en los que suspendieron por fallo secundario fue superior en espondilitis anquilosante (28,0 \pm 4,2 meses). En los pacientes de primera línea, la persistencia fue inferior al resto, siendo 21,2 \pm 7,2 meses, 3,5 \pm 0,5 meses y 8,3 \pm 2,5 meses, si continuaban en tratamiento, presentaron fallo primario o fallo secundario, respectivamente.

Conclusiones: Nuestros datos muestran una persistencia ligeramente superior en pacientes con psoriasis y una menor tasa de discontinuación en aquellos pacientes sin exposición previa a un tratamiento biológico. Se necesitan estudios a largo plazo que lo confirmen y conocer los factores que pueden influir en la persistencia del secukinumab.

on the market for a relatively short period of time, there are still few reports on its persistence.

The purpose of this study is to determine the persistence of treatment with secukinumab across its different indications in a third-level hospital.

Methods

A retrospective descriptive observational study was conducted between November 2015 and October 2019 to analyze adult patients treated with secukinumab in its different indications since the drug was first introduced. Only patients who had started treatment at least 12 months before the end of the study were included.

Variables analyzed included sex, age, diagnosis, date of initiation, line of treatment, number of patients who discontinued treatment and reason for discontinuation (primary failure, secondary failure, therapeutic window, intolerance, poor adherence, death for other reasons, loss to follow up and others), overall persistence at 12 months (defined as months of uninterrupted treatment), patient distribution, and persistence per indication.

Persistence was calculated based on dispensations of the drug from the hospital's Pharmacy Department. We also took into consideration the date of the latest dispensation and the patients' medical data to determine the date of treatment discontinuation. Delays in dispensing medications of up to 30 days were regarded as transient discontinuations.

To analyze persistence per indication and per line of treatment we considered patients who continued with their treatment as well as primary and secondary failures. This allowed us to determine how many patients responded and for how long.

The data were obtained from Savac[®], the Pharmacy Department's dispensing management system, and the patients' electronic medical record (Selene[®]).

The statistical analysis was carried out using the SPSS Statistics[®] software package v23. Continuous variables were expressed as means or medians \pm standard deviation (interquartile range). Categorical variables were expressed as percentages.

The study was approved by the hospital's Clinical Research Ethics Committee in accordance with the guidelines of the Helsinki Declaration.

Results

A total of 143 patients were analyzed of whom 104 (72.7%) started their treatment at least 12 months before completion of the study and therefore met the inclusion criteria established. Mean patient age was 49.8 years (± 12.6). A total of 52.9% of the study sample ($n = 55$) were male patients. The baseline characteristics of the population evaluated and the details of individual indications and lines of treatment of secukinumab are given in table 1.

Patients were classified according to the line of treatment they received: 34 patients were on first-line treatment [22 with psoriasis (64.7%), 8 with psoriatic arthritis (23.5%) and 4 with ankylosing spondylitis (11.8%)], 13 were on second-line treatment [9 with psoriasis (69.2%), 2 with psoriatic arthritis (15.4%) and 2 with ankylosing spondylitis (15.4%)], 24 were on third-line treatment [9 with psoriasis (37.5%), 8 with psoriatic arthritis (33.3%) and 7 with ankylosing spondylitis (29.2%)] and 33 were on fourth-

Table 1. Demographic characteristics, indication and line of treatment of patients treated with secukinumab

	Patients studied (n = 104)	Patients still on treatment (n = 48)	Patients who discontinued treatment by the end of the study (n = 56)	p value
Mean age ± SD, years	49.81 ± 12.56	48.71 ± 13.12	50.75 ± 12.10	0.414
Male sex (%)	55 (52.88)	26 (54.16)	29 (51.79)	0.808
Condition (%)				
Psoriasis	54 (51.92)	27 (56.25)	27 (48.21)	0.674
Psoriatic arthritis	30 (28.85)	12 (25.00)	18 (32.14)	
Ankylosing spondylitis	20 (19.23)	9 (18.75)	11 (19.64)	
Line of treatment (%)				
First	34 (32.69)	22 (45.83)	12 (21.43)	0.028
Second	13 (12.50)	7 (14.58)	6 (10.71)	
Third	24 (23.08)	9 (18.75)	15 (26.79)	
Fourth or further	33 (31.73)	10 (20.83)	23 (41.07)	

SD: standard deviation.

line treatment or further [14 with psoriasis (42.4%), 12 with psoriatic arthritis (36.4%) and 7 with ankylosing spondylitis (21.2%)]. No statistically significant differences were found in the distribution of patients according of the line of treatment they received ($p = 0.261$).

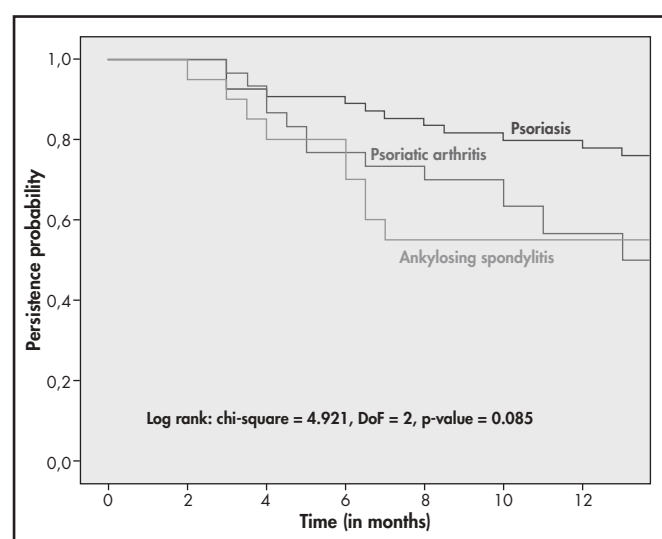
First-line treatments were initiated in September 2016. Five patients were started on secukinumab in the course of that year, 8 patients in 2017 and 21 patients in 2018. Given that most patients receiving second or further lines of treatment started taking secukinumab earlier than 2018, it can be said that that the follow-up of patients treated first-line was shorter than that of patients on further lines of treatment.

A total of 53.8% of patients ($n = 56$) discontinued treatment during the study period; mean duration of treatment in these patients was 12.7 months (± 10.2). The other patients ($n = 48$) were still being treated when the study came to an end, having received a total of 25.7 months (± 9.9) of treatment at that moment. No statistically significant differences were found between the two groups in terms of age, sex or condition. Nevertheless, 45.8% of patients treated until completion of the study were on first-line treatment while the majority of those who discontinued secukinumab had been receiving more advanced lines of treatment ($p = 0.028$) (Table 1).

Overall persistence at 12 months was 10.0 months (± 3.3). Of the 104 patients studied, 33 discontinued secukinumab during the first year, with a mean duration of treatment of 5.7 months (± 2.6). This means that the discontinuation rate at 12 months was 31.7%.

Persistence at 12 months per condition was as follows: 10.7 months (± 2.9) for patients with psoriasis, 9.7 months (± 3.4) for patients with psoriatic arthritis, and 8.8 months (± 3.8) for patients with ankylosing spondylitis, without any statistically significant differences between these groups ($p = 0.085$) (Figure 1).

Figure 1. 12-month persistence per condition.



As regards the reasons for discontinuation, 15 (26.8%) of the 56 patients who discontinued treatment experienced a primary failure and 27 (48.2%) a secondary failure, with a persistence of 3.8 months (± 1.1) and 18.6 months (± 9.6) respectively. Table 2 shows the specific reasons for discontinuation of the studied patients as well as their persistence details.

Table 2. Reasons for discontinuation and persistence

	Patients who discontinued treatment (n = 56)	Persistence (in months) ^d
Primary failure (%)	15 (26.79)	3.80 ± 1.11
Secondary failure (%)	27 (48.21)	18.56 ± 9.57
Therapeutic window (%)	2 (3.57)	7.75 (7.00-8.50)
Death from other reasons (%) ^a	2 (3.57)	20.00 (4.00-36.00)
Intolerance (%) ^b	2 (3.57)	6.50 (6.00-7.00)
Poor adherence (%)	1 (1.79)	6
Loss of follow-up (%)	1 (1.79)	13
Other causes (%) ^c	6 (10.71)	8.75 (3.00-26.00)

^aAneurysm (AS: ankylosing spondylitis) and septic shock (P: psoriasis).

^bRectal bleeding (AS) and paresthesia with memory loss (AS).

^cPulmonary carcinoma (P), prostate adenocarcinoma (AS), surgical procedure (AS), persistent cough (several months) (AS), worsening of renal function (PA: psoriatic arthritis) and pseudopneumonia (P).

^dPersistence rates in patients with primary and secondary failure is presented as means and standard deviations. For other variables they are presented as medians as ranges.

Table 3. Distribution of patients and persistence depending on whether they are still on treatment or whether they presented with primary or secondary failure, classified by indication and line of treatment

	Patients on treatment (n = 48)	Patients with primary failure (n = 15)	Patients with secondary failure (n = 27)	p value
Indication (%)				
Mean persistence ± SD, months				
Psoriasis	27 (56.3%) 28.78 ± 10.28	5 (33.3%) 3.20 ± 0.45	16 (59.3%) 20.91 ± 10.29	0.306
Psoriatic arthritis	12 (25.0%) 23.83 ± 9.14	7 (46.7%) 4.14 ± 0.75	9 (33.3%) 12.28 ± 4.38	
Ankylosing spondylitis	9 (18.8%) 18.78 ± 5.83	3 (20.0%) 4.00 ± 2.29	2 (7.4%) 28.00 ± 4.24	
Line of treatment (%)				
Mean persistence ± SD, months				
First line	22 (45.83%) 21.23 ± 7.19	5 (33.33%) 3.50 ± 0.50	2 (7.41%) 8.25 ± 2.48	0.010
Second line	7 (14.58%) 33.86 ± 4.53	3 (20.00%) 3.83 ± 2.36	2 (7.41%) 21.50 ± 7.78	
Third line	9 (18.75%) 30.33 ± 11.21	2 (13.33%) 4.00 ± 1.41	11 (40.74%) 19.14 ± 9.53	
Fourth and further lines	10 (20.83%) 25.50 ± 12.26	5 (33.33%) 4.00 ± 0.79	12 (44.44%) 19.25 ± 10.31	

SD: standard deviation.

Table 3 shows the distribution of patients in the sample as well as the persistence exhibited by those who stayed on secukinumab until the end of the study, those who discontinued as a result of a primary failure, and those who stopped their therapy because of a secondary failure, classified by indication and line of treatment. No significant differences were found in patient distribution as a function of their condition ($p = 0.306$). With regard to line of treatment, the differences observed proved statistically significant ($p = 0.010$), with higher persistence in patients receiving secukinumab as second-line treatment. Moreover, no significant differences were observed in the distribution of patients experiencing primary failure; 40% of patients with secondary failure were switched to third-line treatment and 44% to fourth or further lines of treatment.

Discussion

Persistence of secukinumab was found to be comparable to that reported by other studies, with a 12-month persistence of 10 months and a 12-month discontinuation rate of 31.7%¹². In line with previous work on the subject^{3,14}, the reason for discontinuation in almost half of the patient sample was secondary failure. However, our mean persistence rate was higher than that reported by other authors.

In a study of over 1,500 patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab and secukinumab aimed at evaluating adherence, persistence and discontinuation over a 12-month period, the lowest discontinuation rate corresponded to secukinumab (36.5%), which was also associated with the longest mean persistence (9.4 months)². These results are similar to those observed in our sample for patients with psoriatic arthritis (32.1% discontinuation rate and 9.7-month persistence at 12 months).

In an Italian study including patients with psoriasis treated with secukinumab, 9.5% of subjects discontinued their treatment. As was also the case in our study, the majority of patients in the Italian cohort discontinued their treatment because of secondary failure, with 54.8% of patients exhibiting a 12-month persistence of 10.2 months¹³.

A French study that analyzed the discontinuation rate in patients with psoriasis on treatment with secukinumab found that 24.2% of patients abandoned their treatment, 15.0% of them because of secondary failure. In contrast to that, 48.2% of patients in our study discontinued their treatment, 59.3% of them because of secondary failure. Persistence in these patients was 20.9 months¹⁴. Accordingly, although our study was characterized by a higher discontinuation rate, the onset of primary failure occurred later than in the French study. In our study, patients who suspended treatment because of primary failure were evenly distributed across the three conditions considered.

A 76-patient study evaluating administration of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis observed that 21.1% of patients discontinued treatment due to inefficacy¹⁵. Results of that study are similar to those of our own, where discontinuation due to primary failure stood at 27.3% in that group of patients. However, only 7.4% of patients with secondary failure in that study presented with ankylosing spondylitis. Moreover, persistence in those patients was longer than two years, which means that the patients with ankylosing spondylitis who experienced secondary failure did so later than patients with psoriasis or psoriatic arthritis. In our study, patients with ankylosing spondylitis who continued with their treatment exhibited lower persistence rates than those with psoriasis or psoriatic arthritis. This may have been due to the fact that the ankylosing spondylitis indication was obtained after the other two.

Most first- and second- line treatments in our study corresponded to patients with psoriasis, whereas patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis used secukinumab at more advanced lines of treatment. This difference may be attributable to the existence of an official consensus document (issued by the Pharmacy and Therapeutics Committee of the Murcia Region) on the use of biological therapies in patients with psoriasis, but not in those with the other two conditions. In patients who did not discontinue their treatment, persistence of first-line secukinumab was lower than persistence of the drug in the second or further lines of treatment. These data, however, may conceal a potential bias as most patients treated in the first-line context started their treatment in the course of 2018, which means that

the observation time was much shorter than for the rest (20 vs. 38 months). This happened because the Pharmacy and Therapeutics Committee did not authorize the use of secukinumab for first-line treatment of psoriasis until May 2017¹⁶. It is to be expected that these results will change as the follow-up of these patients increases.

It should be noted that of the 34 patients started on first-line treatment, only 2 (7.4%) experienced secondary failure, whereas 22 (45.8%) continued with their treatment. Patients on first-line secukinumab were the most numerous among those who stayed on treatment. On the other hand, of the 24 patients started on third-line treatment and the 33 started on fourth-line treatment and further, 40.7% and 44.4%, respectively, experienced secondary failure. This means that patients on first-line secukinumab showed a better response, and those exposed to previous biological therapy exhibited a higher rate of secondary failures.

Similar findings were obtained by Williams *et al.*¹⁵, who reported a 16.7% discontinuation rate among their first-line patients vs. 25.0% and 21.4% for their second- and third-line patients, respectively. These data are in contrast with those published by Megna *et al.*¹³ and Ferrières *et al.*¹⁴, who did not find any connection between previous exposure to biological therapy and persistence of secukinumab.

A paper presented at the Annual Meeting of the Valencia Society of Rheumatology evaluated 12-month persistence in patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab. Of the 36 patients included in the study, 30 continued with their secukinumab treatment for a mean of 12.8 months (\pm 8.7). Six discontinuations were reported, attributed to primary failure (n=3), secondary failure (n=1), skin reaction (n=1) and loss of follow-up (n=1)¹⁷. A comparison of these results with those of our study reveals that, although the baseline characteristics of the subjects were similar, persistence of treatment in our patients was slightly lower (10.0 vs 12.8 months). Discontinuations due to primary failure were fewer (26.8% vs 50.0%) but the number of secondary failures was higher (48.2% vs 16.0%). These differences could be explained by the fact that our patients received secukinumab in more advanced lines of treatment. Moreover, this paper analyzes patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis but not with psoriasis, a disease present in over half the patients in our sample.

Our results should be interpreted within the context of the limitations associated with this study. Indeed, this is a retrospective analysis carried out in one single hospital with a limited number of patients. Furthermore, the evidence that the agent was prescribed and dispensed does not guarantee that it was actually used, which could result in a potential overestimation of persistence.

In short, our data attest to slightly higher persistence rates in patients with psoriasis and lower discontinuation rates in those without previous exposure to biological therapy. The latter finding is of particular interest as the use of secukinumab in the first-line setting would seem to lead to more effective results than its administration in more advanced lines of treatment.

This study broadens the current understanding of the real-life use of secukinumab. However, it is vital to conduct longer-term studies to confirm the results presented here as persistence could in the future come to be used as a decision-making criterion for placing secukinumab in the therapeutic algorithm for psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Further research should also be dedicated to gaining a better understanding of the factors that may play a role in treatment persistence.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

Data on the persistence of secukinumab being scarce in the literature, this study seeks to broaden the current understanding of its persistence in patients with psoriasis, arthritis psoriasis and ankylosing spondylitis. Our results provide information on the real-life performance of the drug as persistence is a concept that heavily depends on the drug's effectiveness and safety and on patient satisfaction. Our data show that persistence is slightly higher in patients with psoriasis and that discontinuation is less common in patients with no prior exposure to biological therapy.

These data could certainly prove very useful for our daily practice as they could be instrumental in our day-to-day decision-making processes regarding the prescription of biological therapies for patients with the stated conditions, and in the subsequent validation of secukinumab by the hospital pharmacist.

We believe that use of secukinumab as first-line biological treatment could be beneficial for patients suffering from any of the conditions analyzed in the study. Moreover, optimizing biological treatment in accordance with persistence is likely to favorably impact treatment costs and enhance the sustainability of the healthcare system.

Bibliography

- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:691-705.
- Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice Ediciones Médicas; 2017.
- Rafii F, Fatemi NS, Danielson E, Johansson CM, Modanloo M. Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2014;19(2):159-67.
- Calvo-Arbeloa M, Insausti-Serrano AM, Arrondo-Velasco A, Sarobe-Carricas MT. Adherencia al tratamiento con adalimumab, golimumab y ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Farm Hosp.* 2020;44(2):62-7.
- Martínez-López de Castro N, Álvarez-Payero M, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, Piñeiro-Corrales G, Pego Reigosa JM. Grupo de Trabajo IRIDIS. Adherencia a las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas. *Farm Hosp.* 2019;43(4):134-9.
- López-González R, León I, Loza E, Redondo M, García de Yébenes MJ, Carmona L. Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):559-69.
- Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther.* 2011;33(7):901-13. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.06.001
- Fidder HH, Singendonk MM, van der Have M, Oldenburg B, van Oijen MG. Low rates of adherence for tumor necrosis factor-alpha inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(27):4344-50. DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4344
- Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1528-33. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, *et al.* Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal.* 2008;11(1):44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de secukinumab. Centro de información de medicamentos (CIMA) [web page] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [accessed 04/06/2020]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114980003/FT_114980003.pdf
- Oelke KR, Chambenoit O, Majihoo AQ, Gray S, Higgins K, Hur P. Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database. *J Comp Eff Res.* 2019;8(8):607-21. DOI: 10.2217/ceer-2019-0023
- Megna M, Di Costanzo L, Argenziano G, Balato A, Colasanti P, Cusano F, *et al.* Effectiveness and safety of secukinumab in Italian patients with psoriasis: an 84 week, multicenter, retrospective real-world study. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(8):855-61. DOI: 10.1080/14712598.2019.1622678

14. Ferrières L, Konstantinou MP, Bulai Livideanu C, Hegazy S, Tauber M, Amelot F, *et al.* Long-term continuation with secukinumab in psoriasis: association with patient profile and initial psoriasis clearance. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:230-4. DOI:10.1111/ced.13999
15. Williams T, Wadeley A, Bond D, Cavill C, Freeth M, Sengupta R. Real-world experience of secukinumab treatment for ankylosing spondylitis at the Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1501-4. DOI: 10.1007/s10067-020-04944-5
16. Martínez Ros MT, Jiménez Guillén C, Martínez-Novillo González M, Aguilera Musso MB, Peñalver Jara MJ. Documento de Consenso sobre el Uso de Terapias Biológicas en el Tratamiento de la Psoriasis [monography at Internet]. Murcia: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica; 2017 [accessed 06/17/2020]. Available at: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/387617-Crft_doc_itbps_1.1_032017.pdf
17. Negueroles Albuixech R, Grau García E, Ivorra Cortés J, Ortiz Sanjuán FM, Chalmeta Verdejo I, Frago Gil JJ, *et al.* Eficacia de secukinumab en pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante en práctica clínica. Persistencia del tratamiento a 12 meses. XXII Congreso de la Sociedad Valenciana de Reumatología. 2019, abril 5-6. Castellón, España [accessed 04/10/2020]. Available at: <https://svreumatologia.com/eficacia-secukinumab-pacientes-artritis-psoriasica-espondilitis-anquilosante-practica-clinica-persistencia-tratamiento-12-meses/>



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Efectividad y seguridad en la práctica clínica de anticuerpos anti PD-1/PD-L1 en monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico

Clinical efficacy and safety of anti PD-1/PD-L1 antibodies as monotherapy in patients with non-small-cell lung cancer

Marta Zayas-Soriano, Manuel Bonete-Sánchez, Juan Campillo-López, Borja Marcos-Ribes, Ana Hernández-Guio, M^a Teresa Aznar-Saliente

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España.

Autor para correspondencia

Marta Zayas Soriano
Servicio de Farmacia del Hospital
Universitari Sant Joan d'Alacant
Ctra N-332, s/n.
03550 Sant Joan d'Alacant (Alicante),
España.

Correo electrónico:
martazayas@live.com

Recibido el 15 de mayo de 2020;
aceptado el 13 de septiembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11478

Cómo citar este trabajo

Zayas-Soriano M, Bonete-Sánchez M, Campillo-López J, Marcos-Ribes B, Hernández-Guio A, Aznar-Saliente MT. Efectividad y seguridad en la práctica clínica de anticuerpos anti PD-1/PD-L1 en monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico. *Farm Hosp.* 2021;45(1):22-7.

Resumen

Objetivo: Evaluación de la efectividad y seguridad de inmunoterapia anti-PD-1 y anti-PD-L1 en monoterapia para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab, durante 4 años en un hospital de tercer nivel. Se recogieron variables demográficas, clínicas (clasificación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*, estadio de la enfermedad, determinación y valor de PD-1), de tratamiento (fármaco, fecha de inicio, línea de tratamiento y número de ciclos), de efectividad (fecha y estado a fin de seguimiento) y de toxicidad. Los datos se extrajeron de la historia clínica informatizada. Se calcularon las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión para diferentes tiempos de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 80 pacientes, 35 con nivolumab, 32 con pembrolizumab y 13 con atezolizumab. No se alcanzaron medianas de supervivencia global. En los pacientes tratados con nivolumab, la supervivencia a los 6, 12, 18 y 49 meses fue del 79,7%, 74,0%, 65,8% y 65,8%, respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 15 meses. El 85,7% presentó toxicidad, siendo astenia (45,7%), hipoti-

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapy agents as monotherapy in patients with non-small cell lung cancer.

Method: This was a four-year retrospective observational study that included all patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in a third level hospital. Demographic, clinical (ECOG status, stage, PD-L1 expression level), therapeutic (drug, start date, line of treatment and number of cycles), efficacy (date and status at the end of follow-up) and toxicity variables were collected. Data was extracted from the patient's electronic medical record. Overall survival and progression-free survival rates for different monitoring times were calculated.

Results: The study included 80 patients, 35 on nivolumab, 32 on pembrolizumab and 13 on atezolizumab. The median overall survival was not achieved. Overall survival at 6, 12, 18 and 49 months in patients treated with nivolumab was 79.7%, 74.0%, 65.8% and 65.8%, respectively. Median progression-free survival was 15 months. Adverse events were observed in 85.7% of cases, the most common being asthenia (45.7%), hypothyroidism (25.7%) and cough (20.0%). For pembrolizumab, the over-

PALABRAS CLAVE

Anticuerpo monoclonal humanizado; Cáncer de pulmón no microcítico; Nivolumab; Atezolizumab; Pembrolizumab; Inmunoterapia.

KEYWORDS

Humanized monoclonal antibody; Non-small cell lung carcinoma; Nivolumab; Atezolizumab; Pembrolizumab; Immunotherapy.



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.

roidismo (25,7%) y tos (20,0%) las más frecuentes. Para pembrolizumab, la tasa de supervivencia global al final del seguimiento fue del 100% en primera línea y del 70,9% en segunda línea de tratamiento. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 17 meses en primera línea y 24 meses en segunda línea de tratamiento. El 84,4% presentó toxicidad, siendo disnea (31,3%), artralgias (28,1%) y astenia (25,0%) las más frecuentes. Para atezolizumab la tasa de supervivencia global se mantuvo en 75,8% desde los 3 hasta los 7 meses. No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión; a los 3 y 6 meses, el 49,5% había progresado. El 69,2% presentó toxicidad, siendo astenia (30,8%) y tos, disnea y toxicidad cutánea (15,4%, para cada una) las más frecuentes.

Conclusiones: Se observa una tendencia de la muestra a la estabilización y cronificación de la enfermedad, hallándose una positiva y considerable tasa de supervivencia, en comparación con estudios previos. Se precisa ampliar el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento para confirmar dicha tendencia.

Introducción

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer¹. El subtipo más frecuente es el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), y representa aproximadamente el 85% de éstos². En los últimos años, la aparición de terapias dirigidas —como los inhibidores de tirosina quinasa frente a mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico o quinasa del linfoma anaplásico— ha supuesto un incremento en el arsenal terapéutico contra el cáncer. No obstante, muchos de los tumores no presentan esas mutaciones específicas y, por ello, no se plantea tratamiento con estos fármacos³. En estos casos, la quimioterapia basada en platino sigue siendo el estándar de tratamiento en primera línea, con resultados limitados⁴.

La inmunoterapia tiene como diana puntos de control del sistema inmune para la modulación de la proliferación celular. Algunos de estos mecanismos se encuentran inhibidos en las células tumorales. Los anticuerpos frente a receptor de muerte programada (PD-1) y ligando de muerte programada (PD-L1) inhiben uno de los mecanismos de evasión inmunológica, permitiendo así la apoptosis de las células tumorales⁵. Estos fármacos han demostrado superioridad a la quimioterapia clásica⁶ y han conseguido regresiones sostenidas del tumor en algunos pacientes⁷.

Los ensayos clínicos llevados a cabo en las diferentes fases de desarrollo de los fármacos aportan datos de eficacia y seguridad. Estos estudios se realizan bajo condiciones óptimas o experimentales en pacientes seleccionados y se les otorga validez universal. No obstante, existe una tendencia a la realización de estudios en vida real de efectividad y seguridad en los centros donde se utilizan estos fármacos, con el fin de obtener resultados propios de cada centro.

En base a lo anteriormente expuesto, el objetivo del estudio es evaluar la efectividad y seguridad de nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab en monoterapia como tratamiento de los pacientes con CPNM en uso real.

Métodos

Estudio observacional y retrospectivo que forma parte de la actualización de la guía farmacoterapéutica del hospital, englobado dentro de un programa de calidad y autorizado por la gerencia del centro y por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital de Elda. Los datos han sido anonimizados y tratados estadísticamente.

Se seleccionaron todos los pacientes diagnosticados con CPNM que recibieron al menos una dosis de tratamiento dirigido anti-PD-1 o anti-PD-L1 en monoterapia desde el 01/07/2015 hasta el 21/08/2019 en el Hospital Universitario San Juan de Alicante y se clasificaron según el fármaco recibido. Ninguno de los pacientes era candidato a recibir terapia dirigida contra otras mutaciones genéticas (EGFR, ALK y ROS1), ya que no las presentaban.

Los datos clínicos de cada paciente se extrajeron de forma retrospectiva de la historia clínica. Se recogieron variables demográficas, clínicas, determinación y valor de PD-L1 y variables de tratamiento.

Se calcularon las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en cada caso, con el intervalo de tiempo desde el inicio de tratamiento hasta la fecha de progresión radiológica de la enfer-

rall survival rate at the end of follow-up for first- and second-line treatment was 100% and 70.9%, respectively. Median progression-free survival was 17 months in the first-line and 24 months in the second-line setting. Adverse events were observed in 84.4% of subjects, the most common ones being dyspnea (31.3%), arthralgia (28.1%) and asthenia (25.0%). The overall survival rate from 3 to 7 months remained at 75.8% for atezolizumab. Median progression-free survival could not be determined. At 3 and 6 months, 49.5% of subjects had made some progress. The most frequent adverse events included toxicity (69.2%), asthenia (30.8%), and cough, dyspnea, and skin toxicity (15.4% each).

Conclusions: Subjects showed a trend toward stabilization and chronification of the disease. A positive and considerable survival rate was observed, as compared with previous studies. Further studies are required with larger sample sizes and longer follow-up times to confirm these findings.

medad según criterios RECIST, determinada mediante tomografía computarizada (TC) y/o *exitus*.

Para el análisis de seguridad se recogieron todos los efectos adversos registrados en la historia clínica durante el tratamiento, independientemente del grado de toxicidad según los criterios CTCAE. También se recogieron las hospitalizaciones, retrasos o suspensiones del tratamiento por toxicidad.

Los datos se obtuvieron del programa corporativo de historia clínica (Orion Clinic®) y de la prescripción electrónica oncohematológica (Farmis_Oncofarm®).

Se utilizó el programa de estadística Stata® para el análisis descriptivo de datos y el método Kaplan-Meier para estimar los resultados de supervivencia. Los resultados de SG y SLP se expresan como la mediana y su intervalo de confianza al 95%. Las tasas de supervivencia para un determinado tiempo de seguimiento se presentan en porcentaje junto con su intervalo de confianza al 95%. Aquellos resultados expresados como media se presentan junto con el error estándar (SE).

Resultados

Se incluyeron 80 pacientes, 43,7% (35) fueron tratados con nivolumab, 40% (32) con pembrolizumab y 16,3% (13) con atezolizumab. La edad media fue de $66,2 \pm 1,0$ años, y 76,3% (61) fueron hombres. El 83,8% (67) se encontraban en estadio IV según la clasificación TNM. El 80% (64) de los pacientes tenían un estadio en la clasificación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) entre 0-1. Las características de la muestra clasificada por fármacos se detallan en la tabla 1.

Las tasas de SG por fármacos se presentan en la figura 1. Las tasas de SLP se muestran por fármacos en la figura 2.

En el 28,6% (10) de los pacientes tratados con nivolumab se determinó la expresión de PD-L1. Un 30% (3) de éstos presentó alta expresión ($\geq 50\%$).

Se presentan los datos de supervivencia a diferentes tiempos de seguimiento, ya que no se alcanzó la mediana de SG. La tasa de SG fue del 84,4% (66,5%; 93,2%) a los 3 meses de seguimiento, 79,7% (59,7%; 90,5%) a los 6, 74,0% (51,7%; 87,2%) a los 12, y 65,8% (39,8; 82,7%) desde el mes 18 hasta fin de seguimiento (mes 49). La mediana de SLP se alcanzó a los 15 (5; no determinado [ND]) meses. No se produjo ningún abandono del tratamiento por razones diferentes a progresión o toxicidad.

Ninguno de los pacientes tratados con nivolumab requirió ingreso por problemas de toxicidad, un 20% (7) sufrió retraso en el día de la administración debido a problemas de toxicidad y el 2,8% (1) tuvo que abandonar el tratamiento debido a reacción adversa grave (penfigoide ampolloso). Como reacción adversa no descrita en FT, se detectaron acúfenos en uno de los pacientes, lo que podría estar relacionado con el tratamiento previo con cisplatino.

En el caso de pembrolizumab, se determinó la expresión tumoral de PD-L1, que fue positiva en el 100% de los casos y con alta expresión ($\geq 50\%$) en el 75% (24) de los pacientes. Como requisito explícito de ficha técnica (FT), todos los pacientes en primera línea de tratamiento presentaron alta expresión de PD-L1, excepto un paciente que presentaba expresión tumoral de PD-L1 $< 50\%$.

Tabla 1. Características de la muestra por fármacos

	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
Edad media	65,9 ± 1,7 años	67,2 ± 1,4 años	64,2 ± 2,4 años
Hombres	77,1% (27)	71,9% (23)	84,6% (11)
ECOG 0	0,0% (0)	12,5% (4)	7,7% (1)
ECOG 1	74,3% (26)	68,8% (22)	84,6% (11)
ECOG 2	25,7% (9)	18,8% (6)	7,7% (1)
Estadio IV	82,9% (29)	87,5% (28)	76,9% (10)
Posología	228 ± 4,7 mg c/14 días	189,4 ± 4,1 mg c/21 días	1.200 ± 0 mg c/21 días
Uso expandido	14,3% (5)	31,3% (10)	0
Ciclos recibidos	26,3 ± 5,1	10,9 ± 1,8	5,2 ± 0,9
Días tratamiento	387 ± 74	224 ± 42	97 ± 19
1ª línea	0,0% (0)	53,1% (17)	0,0% (0)
2ª línea	71,4% (25)	43,8% (14)	69,3% (9)
3ª línea	14,3% (5)	3,1% (1)	30,7% (4)
4ª línea	14,3% (5)	0,0% (0)	0,0% (0)
Adenocarcinoma	28,6% (10)	56,3% (18)	61,5% (8)
Carcinoma escamoso	54,3% (19)	28,1% (9)	38,5% (5)
Carcinoma de células grandes	8,6% (3)	9,4% (3)	0
Carcinoma indiferenciado	8,6% (3)	6,3% (2)	0
Fumador	34,3% (12)	50,0% (16)	53,8% (7)
Exfumador	60,0% (21)	43,8% (14)	38,5% (5)
Metástasis óseas	20,0% (7)	28,1% (9)	30,8% (4)
Metástasis hepáticas	8,6% (3)	18,8% (6)	15,4% (2)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

La mediana de SG no fue alcanzada. Se observó una tasa de SG del 84,6% (63,8%; 94,0%), mantenida desde el mes 2 hasta fin de seguimiento (mes 24). La mediana de SLP se alcanzó a los 24 (5; ND) meses.

Debido a que la FT del medicamento restringe el tratamiento en primera línea a los tumores con expresión de PD-L1 ≥ 50% y en segunda línea a los tumores con expresión de PD-L1 ≥ 1%, se realizó una estratificación de los resultados de SG y SLP según la línea de tratamiento.

Para los pacientes en primera línea se halló una tasa de SG del 100%, mantenida desde el mes 1 hasta fin de seguimiento (mes 23). El paciente

en primera línea con baja expresión de PD-L1 falleció antes de concluir el primer mes de seguimiento. La mediana de SLP fue de 17 (2; ND) meses.

En los pacientes en segunda línea o posteriores la tasa de SG fue del 70,9% (39,5%; 88,0%) desde el mes 2 hasta fin de seguimiento (mes 24). La mediana de SLP fue alcanzada a los 24 (5; ND) meses.

El 12,5% (4) de los pacientes presentó retraso en el tratamiento debido a problemas de toxicidad. El 6,3% (2) requirió ingreso debido a toxicidad relacionada con la inmunoterapia: uno por pirexia relacionada con la

Figura 1. Supervivencia global por fármacos.

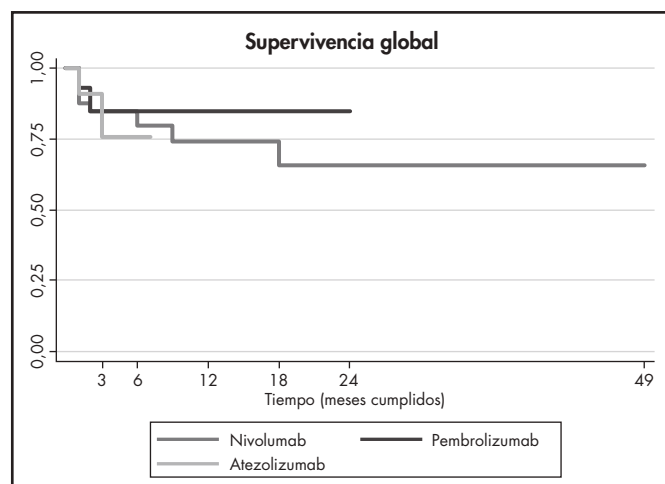
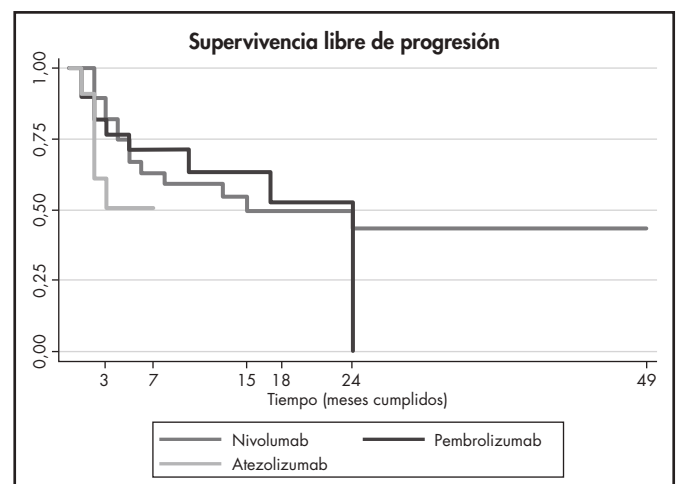


Figura 2. Supervivencia libre de progresión por fármacos.



infusión del fármaco y otro por nefropatía. Este último debió suspender el tratamiento por toxicidad grave.

En los pacientes tratados con atezolizumab se determinó el PD-L1 en el 100% de los casos, que fue positivo en el 23,1% (3). Para todos, la expresión tumoral de PD-L1 fue $\geq 50\%$.

La mediana de SG no fue alcanzada durante el tiempo de estudio. Se halló una tasa de SG del 75,8% (30,5%; 93,7%), que se mantuvo en el tiempo desde el mes 3 hasta fin de seguimiento (mes 7). La mediana de SLP tampoco fue alcanzada. A pesar de ello, se obtuvo una tasa de SLP, sostenida desde el mes 3 hasta fin de seguimiento (mes 7), del 50,5% (18,7%; 75,7%).

Ningún paciente abandonó el tratamiento ni sufrió retrasos debido a problemas de toxicidad. Sin embargo, un paciente (7,7%) requirió hospitalización debido a parestesia asociada al tratamiento. Es importante destacar la presencia de parestesia como reacción adversa no descrita en FT, en uno de los pacientes, lo que podría estar relacionado con el tratamiento previo con paclitaxel y carboplatino.

Del total de pacientes estudiados, presentaron toxicidad el 85,7% (30), el 84,4% (27) y el 69,2% (9) de los pacientes tratados con nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab, respectivamente. Las reacciones se detallan en la tabla 2.

Discusión

En cuanto a la SG de nivolumab, los datos muestran un elevado porcentaje (65,8%) de pacientes llamados "largos supervivientes" o con "respuesta mantenida", ya que se mantiene la tasa de SG desde el mes 18 hasta el fin del estudio (mes 49). Se podría decir que, hasta el momento, se ha conseguido estabilizar y cronificar la enfermedad. Éste sería el principal motivo por el que no se ha alcanzado la mediana de SG, que debe ser superior a 49 meses. Este resultado contrasta con el ensayo de Brahmer *et al.*⁸, en fase III aleatorizado, donde se compara nivolumab frente a docetaxel en CPNM de histología escamosa, avanzado y en estado funcional ECOG 0-1, que mostró una mediana de SG de 9,2 meses. Nuestro resultado también difiere del de Borghaei *et al.*⁹, de características similares en histología no escamosa, que presenta una mediana de SG de 12,2 meses.

En 2018, Merino *et al.*¹⁰ publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico, llevado a cabo en 15 hospitales españoles, que evaluó eficacia y

seguridad de nivolumab como tratamiento de pacientes con CPNM, cuyos pacientes presentaban características comparables, y en el que se alcanzó una mediana de SG de 9,7 meses.

En nuestro estudio la mediana de SLP obtenida fue de 15 meses para la muestra estudiada. En las tres referencias anteriores se obtuvieron cifras de 3,5 meses en el estudio de Brahmer⁸, de 2,3 meses en el caso de Borghaei⁹ y de 5,3 meses para el estudio español¹⁰.

En resumen, respecto a la efectividad de nivolumab, los resultados obtenidos en esta cohorte son superiores a los hallados en los estudios pivotaes^{8,9} y en la referencia citada¹⁰. Sin embargo, no se han detectado diferencias relevantes en las características basales de la muestra respecto a las de tales referencias. La búsqueda bibliográfica en PubMed y ClinicalTrials.gov reveló la inexistencia de estudios con tasas de SG y/o SLP similares o superiores. Los resultados se podrían justificar debido a un alto porcentaje de pacientes largos respondedores en la muestra. Otros estudios sugieren la existencia de este perfil de pacientes. Por ejemplo, Vokes *et al.*¹¹ obtuvieron una tasa de SLP a los 3 años del 10% en el grupo de nivolumab, mientras que Gettinger *et al.*¹² cuantificaron una tasa de SG a los 5 años del 16% sin obtener diferencias basales significativas entre estos pacientes y los que presentaron una menor tasa de SG.

En lo que se refiere a la seguridad, se observó que un 85,7% de los pacientes presentó toxicidad, de cualquier grado. Este dato difiere de la toxicidad hallada en las referencias anteriores, 58% en el estudio de histología escamosa⁸, 69% en no escamoso⁹ y 71% en el estudio español¹⁰. Los eventos adversos más frecuentes fueron astenia (45,7%), hipotiroidismo (25,7%), diarrea (17,1%) y reacciones cutáneas (17,1%), coincidiendo con algunos citados por Merino *et al.*¹⁰: astenia (38,5%), disnea (14,9%) y diarrea (11,8%).

En general, los eventos adversos más frecuentes son comparables con los registrados en los ensayos clínicos fase III^{8,9}. Las diferencias en las frecuencias de toxicidad entre estudios pueden atribuirse a su naturaleza retrospectiva y no intervencionista. El hecho de no tener de manera prospectiva y exhaustivamente discriminadas las reacciones adversas inherentes al medicamento de aquellas que son consecuencia de la propia enfermedad, dificulta la posterior recogida de datos, incurriendo así en un posible sesgo de información.

La tasa de SG de los pacientes tratados con pembrolizumab en primera línea fue del 100% y se mantuvo hasta el mes 23. De continuar con esta

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas por fármaco

Reacción adversa	Nivolumab n = 35	Pembrolizumab n = 32	Atezolizumab n = 13
Acúfenos	1 (2,8%)	0	0
Artralgias	4 (11,4%)	9 (28,1%)	0
Astenia	16 (45,7%)	8 (25,0%)	4 (30,8%)
Cefalea	0	1 (3,1%)	0
Diarrea	6 (17,1%)	4 (12,5%)	0
Disnea	5 (14,3%)	10 (31,3%)	2 (15,4%)
Edemas	2 (5,7%)	1 (3,1%)	0
Fiebre	0	2 (6,3%)	1 (7,7%)
Hepatopatía	0	1 (3,1%)	0
Hipersensibilidad	1 (2,8%)	0	0
Hiporexia-Anorexia	0	4 (12,5%)	1 (7,7%)
Hipotiroidismo	9 (25,7%)	2 (6,3%)	0
Náuseas	0	3 (9,4%)	0
Nefritis	0	1 (3,1%)	0
Parestesia	0	0	1 (7,7%)
Reacciones cutáneas	6 (17,1%)	6 (18,7%)	2 (15,4%)
Serositis	0	1 (3,1%)	0
Tos	7 (20,0%)	4 (12,5%)	2 (15,4%)

tendencia, estos resultados podrían ser similares a los de Reck *et al.*¹³, quienes alcanzaron una mediana de SG de 30 meses en su ensayo fase III aleatorizado en pacientes *naïve* con CPNM de alta expresión de PD-L1, y con unas características de la muestra similares. Se observa una superioridad respecto a los datos arrojados por un estudio multicéntrico francés en vida real¹⁴, donde la SG fue de 15,2 meses para una población de características similares, en primera línea. Con el fin de confirmar estas afirmaciones sería necesario un mayor tiempo de seguimiento para alcanzar la mediana de SG.

La tasa de SG de los pacientes en segunda línea o posteriores fue del 70,9%, en el mes 24; resultado que contrasta con los del ensayo aleatorizado y controlado de Herbs⁷, llevado a cabo en pacientes con CPNM avanzado, PD-L1 positivo, y tratados previamente con quimioterapia. Los autores de este estudio comparan los resultados derivados de tratar, cada 3 semanas, con pembrolizumab 2 mg/kg (mediana de SG = 10,4 meses) o pembrolizumab 10 mg/kg (mediana de SG = 12,7 meses) con docetaxel, como brazo control. Simultáneamente, de manera prospectiva, plantean un análisis idéntico para el subgrupo de pacientes con tumores con una expresión de PD-L1 \geq 50%, hallando una SG de 14,9 meses para la dosis de 2 mg/kg y de 17,3 meses para la de 10 mg/kg.

Un estudio postcomercialización realizado en seis centros de Canadá¹⁵, con características similares a nuestra muestra, halló una SG de 13,4 meses. Destaca ECOG como único factor estadísticamente significativo para la supervivencia, siendo más favorable en ECOG 0-1 que en ECOG 2-3. Su porcentaje de ECOG \geq 2 fue prácticamente el doble que en nuestra cohorte (34,2% versus 18,8%) y la SG de los pacientes con ECOG 0-1 fue de 16,7 meses.

La mediana SLP hallada en primera línea de tratamiento (17 meses) fue superior a la del estudio de Reck¹⁶ (10,3 meses) y a la de Amrane *et al.*¹⁴ (10,1 meses). Para los pacientes en segunda línea, se alcanzó la mediana de SLP a los 24 meses, lo que contrasta con los 3,7 meses de Ksienski *et al.*¹⁵, con los 3,9 meses con dosis de 2 mg/kg de Herbs⁷, y con los 4,0 meses para la dosis de 10 mg/kg de este último. Los pacientes con tumores con expresión de PD-L1 \geq 50%, que subanalizó Herbs⁷, presentaron una mediana de SLP de 5 y 5,2 meses para la dosis de 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

En resumen, respecto a la efectividad, los pacientes tratados con pembrolizumab, independientemente de la línea de tratamiento, presentan supervivencias superiores a las obtenidas en los estudios de referencia^{7,13,16} y postcomercialización^{14,15}. La superioridad en supervivencia puede ser derivada de un considerable porcentaje de pacientes "largos supervivientes" en este estudio. Otro factor a tener en cuenta sería la elevada presencia de pacientes con ECOG 0-1. No se encontraron otras variables a las que atribuir la superioridad de nuestros datos frente a las referencias citadas. Por tanto, se requiere un mayor tamaño muestral para confirmar estas diferencias, así como un mayor tiempo de seguimiento.

Analizando los resultados de seguridad, se observa que un 84,4% de los pacientes tuvo reacciones adversas al medicamento, de cualquier grado; resultados que contrastan con el resto de referencias citadas previamente: 73,4% para Reck¹⁶, 63% y 66% para Herbs⁷ en dosis de 2 mg/kg y de 10 mg/kg, respectivamente.

Por lo que respecta a la SG de atezolizumab, se mantiene la misma tendencia que para los fármacos anteriores. La tasa de SG permanece

constante en el 75,8% desde el mes 3 hasta fin de seguimiento (mes 7), por lo que es muy probable que se trate también de pacientes "largos supervivientes". El tiempo de seguimiento es menor que la mediana de SG hallada en otros estudios, por lo que finalmente no se ha alcanzado. Rittmeyer *et al.*¹⁷ la cifraron en 15,7 meses en su ensayo fase III aleatorizado, para CPNM localmente avanzado o metastásico en segunda línea y PD-L1 positivo. De características similares, el ensayo en fase II de Fehrenbacher *et al.*¹⁸ evidenció una mediana de SG de 12,6 meses. Los autores Spigel *et al.*¹⁹, en su ensayo en fase II, de semejantes particularidades, detectaron una mediana de SG de 9,3 meses.

La mediana de SLP no se ha alcanzado. En cambio, se halló que el 49,5% de los pacientes habían progresado al finalizar el periodo de seguimiento (7 meses). Este resultado plantea que la mediana de SLP sería superior a la observada en las referencias previas, 2,8 meses para Rittmeyer *et al.*¹⁷, 2,7 meses en el caso de Fehrenbacher *et al.*¹⁸, y 3,7 meses para Spigel *et al.*¹⁹. No se encuentran motivos relevantes que expliquen esta diferencia, más allá de la inclusión de pacientes de respuesta mantenida.

Respecto a la seguridad del atezolizumab, observamos reacciones adversas en un 69,2% de los pacientes. Este porcentaje es muy similar al del resto de estudios, 64% en Rittmeyer *et al.*¹⁷ y 67% tanto para Fehrenbacher *et al.*¹⁸ como para Spigel *et al.*¹⁹.

En resumen, se observa una tendencia de la muestra a la estabilización y cronicación de la enfermedad para los tres fármacos analizados. Sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral, se desconoce si las diferencias observadas se mantendrían en una muestra más amplia y no se puede aventurar una explicación de las mismas.

Por estos motivos, sería interesante y conveniente realizar nuevos estudios en los que se clarifique este supuesto, así como definir los criterios que pronostiquen una respuesta mantenida en el tiempo a la inmunoterapia.

Hasta el momento, se dispone de escasos biomarcadores predictivos que faciliten la correcta selección de pacientes beneficiarios del tratamiento inmunoterápico. Actualmente los únicos utilizados en la práctica clínica son la expresión de PD-L1 y la inestabilidad de microsátélites, mientras que la carga mutacional y las firmas génicas asociadas a interferón se postulan como biomarcadores útiles en un futuro²⁰.

Financiación

No requiere financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

El presente estudio se ha desarrollado con el fin de ofrecer una visión descriptiva de la efectividad y seguridad de los anticuerpos monoclonales inhibidores del punto de control inmunitario más utilizados en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, en la práctica clínica. Gran parte de los trabajos publicados se realizan bajo condiciones óptimas, propias de los estudios experimentales. La observación en el contexto de uso habitual permite ampliar los resultados y generar evidencia postcomercialización.

Bibliografía

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68 (6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Hong QY, Wu GM, Qian GS, Hu CP, Zhou JY, Chen LA, *et al.* Prevention and management of lung cancer in China. *Cancer.* 2015;121(S17):3080-8. DOI: 10.1002/ncr.29584
- Xia N, An J, Jiang QQ, Li M, Tan J, Hu CP. Analysis of EGFR, EML4-ALK, KRAS, and c-MET mutations in Chinese lung adenocarcinoma patients. *Exp Lung Res.* 2013;39(8):328-35. DOI: 10.3109/01902148.2013.819535
- Lee JS, Lee KH, Cho EK, Kim DW, Kim SW, Kim JH, *et al.* Nivolumab in advanced non-small-cell lung cancer patients who failed prior platinum-based chemotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2018;122:234-42. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.05.023
- Sanghera C, Sanghera R. Immunotherapy – Strategies for Expanding Its Role in the Treatment of All Major Tumor Sites. *Cureus [revista en Internet].* 2019 [consultado 25/04/2020];11(10):e5938. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/23384-immunotherapy---strategies-for-expanding-its-role-in-the-treatment-of-all-major-tumor-sites>
- Hu Z, Li M, Chen Z, Zhan C, Lin Z, Wang Q. Advances in clinical trials of targeted therapy and immunotherapy of lung cancer in 2018. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(6):1091-106. DOI: 10.21037/tlcr.2019.10.17
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a Randomized controlled trial. *The Lancet.* 2016;387:1540-50. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)01281-7

8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhard WEE, Poddubskaya E, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
10. Merino Almazán M, Duarte Pérez JM, Marín Pozo JF, Ortega Granados AL, Muros De Fuentes B, Quesada Sanz P, *et al.* A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer in real clinical practice. *Int J Clin Pharm.* 2019;41:272-9. DOI: 10.1007/s11096-018-0772z
11. Vokes E, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2018;29(4):959-65. DOI:10.1093/annonc/mdy041
12. Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia Scott, Hellmann M, *et al.* Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1675-84. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.0412
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, *et al.* Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46. DOI: 10.1200/JCO.18.00149
14. Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveiller G, Gadby F, *et al.* First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1 \geq 50% in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. *Cancer Med.* 2020;9(7):2309-16. DOI: 10.1002/cam4.2806
15. Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Freeman AT, Chan A, Fiorino L, *et al.* Pembrolizumab for advanced nonsmall cell lung cancer: Efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer.* 2019;133:110-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.005
16. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
17. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517X
18. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(1003):1837-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0
19. Spigel DR, Chafit JE, Gettinger S, Chao BH, Dirix L, Chow LQM, *et al.* FIR: Efficacy, safety, and biomarker analysis of a phase II open-label study of atezolizumab in PD-L1-selected patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1733-42. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.05.004
20. Díaz Carrasco MS, González Haba E, García Soler JJ, Espuny Miró A. Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario. *Farm Hosp.* 2020;44(4):141-8. DOI: 10.7399/fh.11328



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Clinical efficacy and safety of anti PD-1/PD-L1 antibodies as monotherapy in patients with non-small-cell lung cancer

Efectividad y seguridad en la práctica clínica de anticuerpos anti PD-1/PD-L1 en monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico

Marta Zayas-Soriano, Manuel Bonete-Sánchez, Juan Campillo-López, Borja Marcos-Ribes, Ana Hernández-Guio, M^a Teresa Aznar-Saliente

Pharmacy Department, San Juan University Hospital, Alicante, Spain.

Author of correspondence

Marta Zayas Soriano
Pharmacy Service of Hospital Universitari
Sant Joan d'Alacant
Ctra N-332, s/n.
03550 Sant Joan d'Alacant (Alicante),
Spain.

Email:
martazayas@live.com

Received 15 May 2020;
Accepted 13 September 2020.
DOI: 10.7399/fh.11478

How to cite this paper

Zayas-Soriano M, Bonete-Sánchez M, Campillo-López J, Marcos-Ribes B, Hernández-Guio A, Aznar-Saliente MT. Clinical efficacy and safety of anti PD-1/PD-L1 antibodies as monotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Farm Hosp.* 2021;45(1):22-7.

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapy agents as monotherapy in patients with non-small cell lung cancer.

Method: This was a four-year retrospective observational study that included all patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in a third level hospital. Demographic, clinical (ECOG status, stage, PD-L1 expression level), therapeutic (drug, start date, line of treatment and number of cycles), efficacy (date and status at the end of follow-up) and toxicity variables were collected. Data was extracted from the patient's electronic medical record. Overall survival and progression-free survival rates for different monitoring times were calculated.

Results: The study included 80 patients, 35 on nivolumab, 32 on pembrolizumab and 13 on atezolizumab. The median overall survival was not achieved. Overall survival at 6, 12, 18 and 49 months in patients treated with nivolumab was 79.7%, 74.0%, 65.8% and 65.8%, respectively. Median progression-free survival was 15 months. Adverse events were observed in 85.7% of cases, the most common being asthenia (45.7%), hypothyroidism (25.7%) and cough (20.0%). For pembrolizumab, the over-

Resumen

Objetivo: Evaluación de la efectividad y seguridad de inmunoterapia anti-PD-1 y anti-PD-L1 en monoterapia para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab, durante 4 años en un hospital de tercer nivel. Se recogieron variables demográficas, clínicas (clasificación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*, estadio de la enfermedad, determinación y valor de PD-1), de tratamiento (fármaco, fecha de inicio, línea de tratamiento y número de ciclos), de efectividad (fecha y estado a fin de seguimiento) y de toxicidad. Los datos se extrajeron de la historia clínica informatizada. Se calcularon las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión para diferentes tiempos de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 80 pacientes, 35 con nivolumab, 32 con pembrolizumab y 13 con atezolizumab. No se alcanzaron medianas de supervivencia global. En los pacientes tratados con nivolumab, la supervivencia a los 6, 12, 18 y 49 meses fue del 79,7%, 74,0%, 65,8% y 65,8%, respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 15 meses. El 85,7% presentó toxicidad, siendo astenia (45,7%), hipoti-

KEYWORDS

Humanized monoclonal antibody; Non-small cell lung carcinoma; Nivolumab; Atezolizumab; Pembrolizumab; Immunotherapy.

PALABRAS CLAVE

Anticuerpo monoclonal humanizado; Cáncer de pulmón no microcítico; Nivolumab; Atezolizumab; Pembrolizumab; Inmunoterapia.



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.

rall survival rate at the end of follow-up for first- and second-line treatment was 100% and 70.9%, respectively. Median progression-free survival was 17 months in the first-line and 24 months in the second-line setting. Adverse events were observed in 84.4% of subjects, the most common ones being dyspnea (31.3%), arthralgia (28.1%) and asthenia (25.0%). The overall survival rate from 3 to 7 months remained at 75.8% for atezolizumab. Median progression-free survival could not be determined. At 3 and 6 months, 49.5% of subjects had made some progress. The most frequent adverse events included toxicity (69.2%), asthenia (30.8%), and cough, dyspnea, and skin toxicity (15.4% each).

Conclusions: Subjects showed a trend toward stabilization and chronicity of the disease. A positive and considerable survival rate was observed, as compared with previous studies. Further studies are required with larger sample sizes and longer follow-up times to confirm these findings.

Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer death¹, with non-small-cell lung cancer (NSCLC) being the most prevalent type, accounting for 85% of all deaths from lung cancer². In the last few years, the advent of targeted therapies such as those using tyrosine kinase inhibitors against epidermal growth factor receptor mutations or anaplastic lymphoma kinase translocations have constituted a much needed addition to the therapeutic armamentarium against cancer. However, many tumors do not present with those specific mutations and are therefore not amenable to treatment with such therapies³. In those cases, platinum-based chemotherapy remains the gold standard in the first-line setting, albeit with limited results⁴.

Immunotherapy targets immune checkpoints in an effort to modulate cell proliferation. Antibodies targeting programmed death receptor 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibit one of several immune evasion mechanisms, triggering the apoptotic demise of tumor cells⁵. These drugs have shown themselves to be superior to classical chemotherapy⁶ and have delivered sustained tumor regressions in some patients⁷.

Clinical trials at different phases of development provide efficacy and safety data on these drugs. The results of such trials, conducted under optimal experimental conditions in cohorts of selected patients, are considered universally valid. Nonetheless, there is an increasing trend for hospitals using these drugs to carry out real-life efficacy and safety studies in order to obtain hospital-specific data.

Based on the foregoing, the purpose of the present study was to evaluate the real-life efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab as monotherapy in patients with NSCLC.

Methods

This was a retrospective observational study conducted with a view to updating the pharmacotherapeutic guidelines of the San Juan University Hospital (Spain), as part of an overall quality assurance program authorized by the hospital management and by the Elda Hospital Pharmaceutical Research Ethics Committee. Data was anonymized and processed for statistical purposes.

All the subjects in the study were patients diagnosed with NSCLC who received at least one dose of targeted anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy from 1 July 2015 to 21 August 2019 at the San Juan University Hospital. Subjects were classified according of the drug received. No patient was a candidate to therapies targeted to other gene mutations (EGFR, ALK and ROS1) as such mutations were not present.

The patients' clinical data was extracted from their medical record in a retrospective way. Demographic and clinical variables, as well as the levels of PD-L1 and other treatment variables were recorded.

Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates were recorded for each group, as well as the time to radiological progression of the disease, as determined through computed tomography (CT) (using the RECIST criteria), and/or death.

The safety analysis included all the adverse events recorded during treatment in each patients' medical record, regardless of the degree of

toxicity (25.7%) and cough (20.0%) the most frequent. For pembrolizumab, the rate of global survival at the end of follow-up was 100% in first-line and 70.9% in second-line of treatment. The median of progression-free survival was 17 months in first-line and 24 months in second-line of treatment. The 84.4% presented toxicity, being dyspnea (31.3%), arthralgias (28.1%) and asthenia (25.0%) the most frequent. For atezolizumab the rate of global survival was maintained at 75.8% from 3 to 7 months. No was reached the median of progression-free survival; at 3 and 6 months, the 49.5% had progressed. The 69.2% presented toxicity, being asthenia (30.8%) and cough, dyspnea and skin toxicity (15.4%, for each one) the most frequent.

Conclusions: Se observa una tendencia de la muestra a la estabilización y cronificación de la enfermedad, hallándose una positiva y considerable tasa de supervivencia, en comparación con estudios previos. Se precisa ampliar el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento para confirmar dicha tendencia.

toxicity as measured using the CTCAE criteria. Hospital admissions as well as delays or discontinuations of treatment due to toxicity were also taken into consideration.

Data was obtained from the Orion Health Enterprise system (Orion Health®) and from the patients' onco-hematologic electronic prescription (Farmis_Oncofarm®).

The Stata® statistical software was used for the descriptive analysis of the data. Survival outcomes were estimated using the Kaplan-Meier method. OS and PFS are expressed as medians, with an associated 95% confidence interval. Survival rates for a given follow-up period are presented as percentages, with an associated 95% confidence interval. Outcomes expressed as mean values are presented together with their corresponding standard error (SE).

Results

The sample included 80 patients, of whom 43.7% (35) were treated with nivolumab, 40% (32) with pembrolizumab, and 16.3% (13) with atezolizumab. Mean patient age was 66.2 ± 1.0 years, 76.3% (61) of the sample being male. A total of 83.8% (67) of subjects were TNM stage IV and 80% (64) had an ECOG performance status between 0 and 1. The characteristics of the different treatment arms are shown in table 1.

The OS rates achieved by the different drugs are shown in figure 1. PFS rates by drug are presented in figure 2.

PD-L1 expression was measured in 28.6% (10) of patients treated with nivolumab; 30% (3) of these patients exhibited a high expression level ($\geq 50\%$).

OS data are presented at different follow-up points, as the median OS could not be determined. The OS rate was 84.4% (66.5%; 93.2%) at 3 months' follow-up, 79.7% (59.7%; 90.5%) at 6 months, 74.0% (51.7%; 87.2%) at 12 months, and 65.8% (39.8; 82.7%) from the 18th month to the end of follow-up (49th month). Median PFS was reached at 15 months (5-undefined). There were no treatment discontinuations for reasons other than disease progression or toxicity.

None of the patients treated with nivolumab had to be admitted for a toxicity problem. In 20% (7), administration of the drug had to be postponed because of toxicity problems, and 2.8% (1) had to discontinue the treatment because of a serious adverse reaction (bullous pemphigoid). One of the patients, developed tinnitus, an adverse reaction not described in the product's label, which may have been caused by previous cisplatin-based treatment.

As regards pembrolizumab, 100% of patients tested positive for PD-L1, with 75% (24) showing high PD-L1 expression ($\geq 50\%$). As explicitly required by the product's label, all patients receiving pembrolizumab as first-line treatment exhibited high PD-L1 expression, except for one patient where PD-L1 expression was $< 50\%$.

Mean OS could not be determined for any patient. The OS rate was 84.6% (63.8%-94.0%) from the second month of administration to the end of follow-up (24th month). Median PFS was 24 months (5-undefined).

Given that pembrolizumab's label restricts its use in the first line setting to tumors with PD-L1 expression $\geq 50\%$, and to tumors with PD-L1 expression

Table 1. Characteristics of the different treatment arms

	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
Mean patient age	65.9 ± 1.7 years	67.2 ± 1.4 years	64.2 ± 2.4 years
Males	77.1% (27)	71.9% (23)	84.6% (11)
ECOG 0	0.0% (0)	12.5% (4)	7.7% (1)
ECOG 1	74.3% (26)	68.8% (22)	84.6% (11)
ECOG 2	25.7% (9)	18.8% (6)	7.7% (1)
Stage IV	82.9% (29)	87.5% (28)	76.9% (10)
Dosage	228 ± 4.7 mg c/14 days	189.4 ± 4.1 mg c/21 days	1200 ± 0 mg c/21 days
Extended use	14.3% (5)	31.3% (10)	0
Cycles received	26.3 ± 5.1	10.9 ± 1.8	5.2 ± 0.9
Days of treatment	387 ± 74	224 ± 42	97 ± 19
1st line	0.0% (0)	53.1% (17)	0.0% (0)
2nd line	71.4% (25)	43.8% (14)	69.3% (9)
3rd line	14.3% (5)	3.1% (1)	30.7% (4)
4th line	14.3% (5)	0.0% (0)	0.0% (0)
Adenocarcinoma	28.6% (10)	56.3% (18)	61.5% (8)
Squamous carcinoma	54.3% (19)	28.1% (9)	38.5% (5)
Large-cell lung carcinoma	8.6% (3)	9.4% (3)	0
Undifferentiated carcinoma	8.6% (3)	6.3% (2)	0
Smoker	34.3% (12)	50.0% (16)	53.8% (7)
Ex-smoker	60.0% (21)	43.8% (14)	38.5% (5)
Bone metastasis	20.0% (7)	28.1% (9)	30.8% (4)
Liver metastasis	8.6% (3)	18.8% (6)	15.4% (2)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

≥ 1% in the second line, OS and PFS results were stratified according to line of treatment.

Patients on first-line treatment showed an OS rate of 100%, which remained constant from the 1st month of administration to the end of follow-up (23rd month). The first-line patient with low PD-L1 expression died before the first month of follow-up was over. Median PFS was 17 months (2; undefined).

The OS rate among patients on second-line treatment or beyond was 70.9% (39.5%-88.0%) from the second month of administration to the end of follow-up (24th month). Median PFS was reached at 24 months (5-undefined).

The beginning of treatment had to be postponed in 12.5% (4) of patients because of toxicity problems. A total of 6.3% (2) had to be admitted because of immunotherapy-induced toxicity: one of them exhibited pyrexia

Figure 1. Overall survival for each drug.

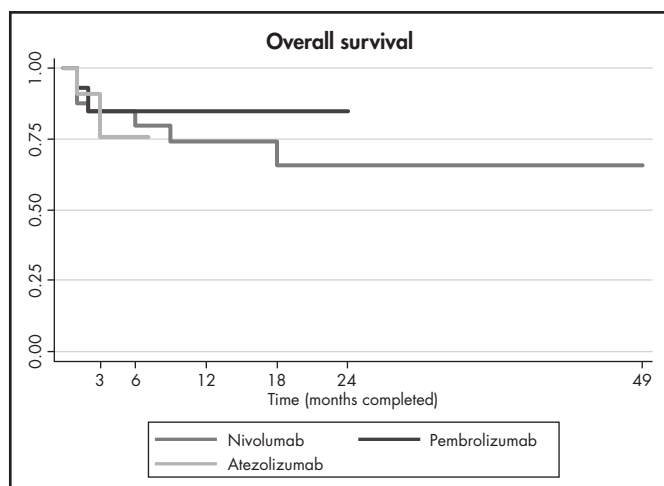
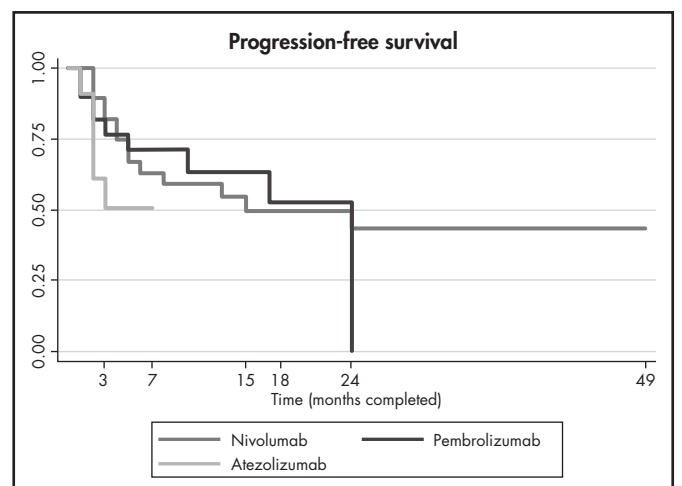


Figure 2. Progression-free survival for each drug.



resulting from the infusion of the drug while the other developed nephropathy. Aggravation of toxicity made it necessary to discontinue treatment in the latter patient.

PD-L1 expression was evaluated in 100% of patients treated with atezolizumab, with 23.1% of subjects testing positive³. Tumor expression of PD-L1 was $\geq 50\%$ in all these cases.

It was not possible to determine the median OS for our study period. An OS rate of 75.8% (30.5%-93.7%) was found, which remained constant from the third month of administration to the end of follow-up (7th month). Median PFS could not be determined either. In spite of that, a sustained PFS rate of 50.5% (18.7%-75.7%) was obtained from the third month of administration to the end of follow-up (7th month).

No patient discontinued their treatment or had their treatment postponed as a result of toxicity. Nevertheless, one patient (7.7%) had to be hospitalized due to treatment-induced pyrexia. Another patient developed paresthesia, which was noteworthy as that adverse reaction is not mentioned in the product's label. The occurrence of this adverse event could be due to previous treatment with paclitaxel and carboplatin.

Toxicity was observed in 85.7% (30), 84.4% (27) and 69.2% (9) of patients treated with nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab respectively. Adverse reactions are described in table 2.

Discussion

As regards OS outcomes for nivolumab, the data shows a high percentage (65.8%) of so-called "long-term survivors" or "sustained responders", for whom the OS rate stayed constant from the 18th month of administration to the end of follow-up (49th month). It could be said that nivolumab succeeded in stabilizing the disease and making it chronic. This is believed to be the main reason why the median OS, which would have presumably stood above 49 months, could not be determined. This finding contrasts with the results of Brahmer *et al.*'s randomized phase III clinical trial⁸ comparing nivolumab with docetaxel in advanced squamous NSCLC patients with an ECOG performance status between 0 and 1, which found a median OS of 9.2 months. Our results also differ from those of Borghaei *et al.*⁹ who, in a

similar study, analyzed subjects with non-squamous NSCLC and obtained a median OS of 12.2 months.

In 2018, Merino *et al.*¹⁰ published a retrospective multicenter study covering 15 Spanish hospitals, which evaluated the efficacy and safety of nivolumab in patients with NSCLC who shared similar characteristics. The study found a mean OS of 9.7 months.

Median PFS in the present study was 15 months. The three above-mentioned studies found PFS's of 3.5 months for Brahmer⁸, 2.3 months for Borghaei⁹, and 5.3 months for the Spanish study¹⁰.

The nivolumab results obtained in our cohort are superior to those published in both the pivotal studies^{8,9} and the Spanish study¹⁰ in spite of the fact that there were no significant differences in the baseline characteristics between our sample and those in the mentioned analyses. A literature search in PubMed and ClinicalTrials.gov revealed a lack of studies with similar or higher OS and/or PFS rates. The superiority of our results could be attributable to a high percentage of long-term responders in our sample. There are other studies that also suggest the existence of this kind of patient profile. For example, Vokes *et al.*¹¹ obtained a 3-year PFS rate of 10% in the nivolumab group, while Gettinger *et al.*¹² quantified their 5-year OS rate at 16%, without identifying any significant baseline differences between these patients and those with a lower OS rate.

As far as safety is concerned, 85.7% of our patients developed some degree of toxicity. This finding differs from the reports of the authors above: 58% in the squamous NSCLC study⁸, 69% in the non-squamous NSCLC analysis⁹ and 71% in the Spanish trial¹⁰. The most common adverse events were asthenia (45.7%), hypothyroidism (25.7%), diarrhea (17.1%) and skin reactions (17.1%), somewhat in line with the findings of Merino *et al.*¹⁰, who reported asthenia in 38.5% of patients, dyspnea in 14.9% and diarrhea in 11.8%.

Generally speaking, the most common adverse events observed in this study were comparable to those reported in other phase III clinical trials^{8,9}. Toxicity-related differences between studies may be attributed to their retrospective or interventional nature. Failure to prospectively and exhaustively distinguish adverse reactions caused by the drug from those resulting from

Table 2. Incidence of adverse reactions for each of the drugs studied

Adverse reaction	Nivolumab n = 35	Pembrolizumab n = 32	Atezolizumab n = 13
Tinnitus	1 (2.8%)	0	0
Arthralgia	4 (11.4%)	9 (28.1%)	0
Asthenia	16 (45.7%)	8 (25.0%)	4 (30.8%)
Headache	0	1 (3.1%)	0
Diarrhea	6 (17.1%)	4 (12.5%)	0
Dyspnea	5 (14.3%)	10 (31.3%)	2 (15.4%)
Edema	2 (5.7%)	1 (3.1%)	0
Fever	0	2 (6.3%)	1 (7.7%)
Hepatopathy	0	1 (3.1%)	0
Hypersensitivity	1 (2.8%)	0	0
Hyporexia/Anorexia	0	4 (12.5%)	1 (7.7%)
Hypothyroidism	9 (25.7%)	2 (6.3%)	0
Nausea	0	3 (9.4%)	0
Nephritis	0	1 (3.1%)	0
Paresthesia	0	0	1 (7.7%)
Skin reactions	6 (17.1%)	6 (18.7%)	2 (15.4%)
Serositis	0	1 (3.1%)	0
Cough	7 (20.0%)	4 (12.5%)	2 (15.4%)

the disease itself complicates data collection and may lead to a potential information bias.

The OS rate in patients treated with pembrolizumab as first-line treatment was 100% and remained constant until the 23rd month. Persistence of this trend beyond this point would make our results similar to those of Reck *et al.*¹³, who obtained a median OS of 30 months in a randomized phase III trial on naïve NSCLC patients with high PD-L1 expression and similar baseline characteristics as those of our cohort. Our results were also superior to those of a French multicenter real-life analysis¹⁴, where first-line OS was 15.2 months in a population of similar characteristics as ours. A longer follow-up would be required to reach the mean OS and determine whether these findings are borne out.

The OS rate for patients on second-line treatment or beyond was 70.9% at the 24th month, which contrasts with the findings of Herbs' randomized controlled study⁷ on patients with advanced PD-L1-positive NSCLC previously treated with chemotherapy. The authors of this study compared the effects of 2 mg/kg pembrolizumab (median OS: 10.4 months) or 10 mg/kg pembrolizumab (median OS: 12.7 months) every 3 weeks, with docetaxel used as an identical analysis for the group of tumor patients with PD-L1 expression \geq 50% and found an OS of 14.9 months for the 2 mg/kg dose and of 17.3 months for the 10 mg/kg dose.

A post-marketing study conducted in six hospitals in Canada¹⁵ on patients with similar characteristics to those in our sample found an OS of 13.4 months. In that study, ECOG performance status stands out as the only statistically significant factor for survival, with ECOG 0-1 being associated to more favorable results than ECOG 2-3. The percentage of ECOG \geq 2 in the Canadian study nearly doubled that in our cohort (34.2% vs 18.8%) and OS in ECOG 0-1 patients was 16.7 months.

Median PFS in the first-line setting (17 months) was higher than the one reported by Reck¹⁶ (10.3 months) and by Amrane *et al.*¹⁴ (10.1 months). Second-line patients exhibited a median PFS of 24 months, as compared with 3.7 months in Ksienski *et al.*¹⁵, and 3.9 months and 4.0 in Herbs⁷ for his 2 mg/kg and 10 mg/kg doses, respectively. Herbs⁷ patients with tumors with PD-L1 expression \geq 50% exhibited a median PFS of 5 and 5.2 months for the 2 mg/kg and 10 mg/kg doses, respectively.

In sum, as far as efficacy is concerned, patients treated with pembrolizumab, regardless of their line of treatment, presented with higher survival rates than those obtained in the pivotal^{7,13,16} and post-marketing^{14,15} studies. The superiority shown by the present study in terms of survival may be due to the considerable percentage of long-term survivors in the sample. Another factor to be considered is the high number of subjects with an ECOG performance status between 0 and 1. None of the other variables could be responsible for the superiority of our data over those of the cited authors. Studies with larger sample sizes and longer follow-ups are needed to confirm these differences.

An analysis of the safety-related outcomes reveals that 84.4% of patients had some kind of an adverse reaction to the drug, which is higher than the incidence reported in the articles cited above (73.4% for Reck¹⁶, and 63%, and 66% for Herbs⁷ 2 mg/kg and 10 mg/kg doses, respectively).

With regard to the OS for atezolizumab, we observed the same trend as for the other drugs. Indeed, the OS rate remained constant at 75.8% from the third month to the end of follow up (7th month), which is probably

indicative of the fact that patients in the cohort were long-term survivors. Follow-up time was shorter than in other studies, which made it impossible to determine the median OS value. In their randomized phase III trial, Rittmeyer *et al.*¹⁷ established a mean OS of 15.7 months for locally advanced or metastatic PD-L1-positive NSCLC treated in the second line setting. Along the same lines, Fehrenbacher *et al.*'s¹⁸ phase II trial found a median OS of 12.6 months. In turn, Spigel *et al.*¹⁹, in similar a phase II trial, determined a median OS of 9.3 months.

Although we were also unable to establish the median PFS for atezolizumab, we were able to determine that 49.5% of patients had made some progress by the end of follow-up (7 months). This could be indicative of the fact that median PFS for atezolizumab in our study might be higher than that reported in the above-mentioned studies (2.8 months in Rittmeyer *et al.*¹⁷, 2.7 months in Fehrenbacher *et al.*¹⁸, and 3.7 months in Spigel *et al.*¹⁹). No other factors seem to be able to account for this difference, apart from the inclusion of patients with a sustained response.

As regards the safety profile of atezolizumab, adverse reactions were observed in 69.2% of patients, a percentage in line with other studies in the literature (64% in Rittmeyer *et al.*¹⁷ and 67% in both Fehrenbacher *et al.*¹⁸ and Spigel *et al.*¹⁹).

In sum, our sample shows that the three drugs under analysis are able to achieve a certain degree of stabilization and chronification of the condition. Nevertheless, it cannot be ascertained whether the differences observed would be replicated with a larger sample size, nor is it possible to provide an explanation of such differences.

For these reasons, it would be advisable to carry out fresh studies to confirm the findings of the present analysis and to define the criteria that might predict a sustained response to immunotherapy.

There are still few predictive biomarkers capable of appropriately selecting those individuals who would derive the greatest benefit from immunotherapy. The only such biomarkers currently available in clinical practice are PD-L1 expression and microsatellite instability. Work is underway however to develop new biomarkers such as tumor mutational burden and gene expression signatures associated with IFN- γ , which could play an important role in the future²⁰.

Funding

No financing required.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The present study was undertaken to provide a descriptive overview of the efficacy and safety of the immune checkpoint-targeted monoclonal antibodies most widely used in the treatment of non-small-cell lung cancer in clinical practice. Most of the studies published on the subject were conducted under optimal experimental conditions. We believe that an observation of the real-life use of such drugs could shed some additional light and generate valuable post-marketing evidence.

Bibliography

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68 (6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Hong QY, Wu GM, Qian GS, Hu CP, Zhou JY, Chen LA, *et al.* Prevention and management of lung cancer in China. *Cancer.* 2015;121(S17):3080-8. DOI: 10.1002/ncr.29584
- Xia N, An J, Jiang QQ, Li M, Tan J, Hu CP. Analysis of EGFR, EML4-ALK, KRAS, and c-MET mutations in Chinese lung adenocarcinoma patients. *Exp Lung Res.* 2013;39(8):328-35. DOI: 10.3109/01902148.2013.819535
- Lee JS, Lee KH, Cho EK, Kim DW, Kim SW, Kim JH, *et al.* Nivolumab in advanced non-small-cell lung cancer patients who failed prior platinum-based chemotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2018;122:234-42. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.05.023
- Sanghera C, Sanghera R. Immunotherapy – Strategies for Expanding Its Role in the Treatment of All Major Tumor Sites. *Cureus [revista en Internet].* 2019 [accesed 04/25/2020];11(10):e5938. Available at: <https://www.cureus.com/articles/23384-immunotherapy---strategies-for-expanding-its-role-in-the-treatment-of-all-major-tumor-sites>
- Hu Z, Li M, Chen Z, Zhan C, Lin Z, Wang Q. Advances in clinical trials of targeted therapy and immunotherapy of lung cancer in 2018. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(6):1091-106. DOI: 10.21037/tlcr.2019.10.17
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a Randomized controlled trial. *The Lancet.* 2016;387:1540–50. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)01281-7

8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhard WEE, Poddubskaya E, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
10. Merino Almazán M, Duarte Pérez JM, Marín Pozo JF, Ortega Granados AL, Muros De Fuentes B, Quesada Sanz P, *et al.* A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer in real clinical practice. *Int J Clin Pharm.* 2019;41:272-9. DOI: 10.1007/s11096-018-0772z
11. Vokes E, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2018;29(4):959-65. DOI:10.1093/annonc/mdy041
12. Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia Scott, Hellmann M, *et al.* Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1675-84. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.0412
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, *et al.* Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46. DOI: 10.1200/JCO.18.00149
14. Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveiller G, Gadby F, *et al.* First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1 \geq 50% in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. *Cancer Med.* 2020;9(7):2309-16. DOI: 10.1002/cam4.2806
15. Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Freeman AT, Chan A, Fiorino L, *et al.* Pembrolizumab for advanced nonsmall cell lung cancer: Efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer.* 2019;133:110-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.005
16. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
17. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517X
18. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(1003):1837-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0
19. Spigel DR, Chaff JE, Gettinger S, Chao BH, Dirix L, Chow LQM, *et al.* FIR: Efficacy, safety, and biomarker analysis of a phase II open-label study of atezolizumab in PD-L1-selected patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1733-42. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.05.004
20. Díaz Carrasco MS, González Haba E, García Soler JJ, Espuny Miró A. Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario. *Farm Hosp.* 2020;44(4):141-8. DOI: 10.7399/fh.11328



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos

Remdesivir and mortality reduction in COVID-19 patients: a systematized subgroup analysis of clinical trials

Emilio Jesús Alegre-del Rey¹, Manuel David Gil-Sierra^{2,3},
Catalina Alarcón de la Lastra-Romero³, Marina Sánchez-Hidalgo³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote. España. ³Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Manuel David Gil-Sierra
Carretera Nacional IV, Km 665
11406 Puerto Real (Cádiz), España.

Correo electrónico:
mangilsie@yahoo.com

Recibido el 9 de noviembre de 2020;
aceptado el 18 de noviembre de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11591

Cómo citar este trabajo

Alegre-del Rey EJ, Gil-Sierra MD, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M. Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos. *Farm Hosp.* 2021;45(1):28-31.

Resumen

Objetivo: Remdesivir no ha mostrado beneficio en supervivencia para pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, el análisis por subgrupos del estudio ACTT-1 mostró aparente reducción de mortalidad en pacientes que requerían oxígeno –no de alto flujo–. La difusión de resultados del estudio SOLIDARITY se acompañó de un metaanálisis que combinó resultados de mortalidad por subgrupos de los ensayos clínicos aleatorizados. El objetivo del presente estudio es analizar metodológicamente la fiabilidad y aplicabilidad clínica de los hallazgos por subgrupos sobre el efecto de remdesivir en mortalidad en pacientes con COVID-19.

Método: Se usó una herramienta validada para valorar los hallazgos de los análisis por subgrupos en ensayos clínicos aleatorizados, incluido el metaanálisis anexo al estudio SOLIDARITY. La herramienta utilizada está estructurada en cuestiones preliminares para descartar análisis por subgrupos sin condiciones mínimas relevantes, y un cuestionario específico. Este último considera determinados criterios: asociación estadística, incluyendo *p* de interacción, preespecificación de subgrupos, tamaño muestral, número de factores valorados y resultado global del estudio; plausibilidad biológica de las diferencias observadas; y consistencia entre resultados de estudios similares. Se asignó una puntuación a cada criterio y la herramienta

Abstract

Objective: Remdesivir has not shown survival benefit for patients with severe COVID-19. However, subgroup analysis of ACTT-1 Study Group showed an apparent reduction in mortality for patients who required non-high-flow oxygen. Presentation of SOLIDARITY study results were associated by a meta-analysis combining mortality results by subsets from randomized clinical trials. The aim is a methodological assessment of reliability and clinical applicability about findings by subgroups on the effect of remdesivir on mortality in patients with COVID-19.

Method: A validated tool was used to evaluate the findings of subgroup analyses in randomized clinical trials, including meta-analysis attached to SOLIDARITY study. It is structured in preliminary questions to reject subset analyses without relevant minimum conditions, and a specific checklist. The latter considers certain criteria: statistical association, which encompassed *p* of interaction, prespecification of subgroups, sample size, number of factors analyzed, and overall study result; biological plausibility of observed differences; and consistency between results of similar studies. A score was assigned to each criterion and the tool related global summation to a recommendation on the applicability of subset results in clinical decision making.

PALABRAS CLAVE

Remdesivir; Tratamiento de COVID-19; Interpretación estadística de datos; Resultado de tratamiento; Evaluación de fármacos; Mortalidad; Evaluación de resultados.

KEYWORDS

Remdesivir; COVID-19 drug treatment; Data interpretation, statistical; Treatment outcome; Drug evaluation; Mortality; Assessment, outcomes.



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.

relacionó el sumatorio global con una recomendación sobre la aplicabilidad de los resultados de los subgrupos en la toma de decisiones clínicas.

Resultados: Las cuestiones preliminares tuvieron respuestas positivas, aplicándose el cuestionario. La asociación estadística obtuvo valoración “nula” (−3 puntos), con p de interacción dudosa ($p = 0,0650$) y resultado de mortalidad no significativo en población global, restando fiabilidad al análisis de subgrupos. La plausibilidad biológica fue considerada “probable” (+3 puntos), ya que el antiviral pudiera tener mayor efecto antes del proceso inflamatorio y empeoramiento clínico. La consistencia se valoró “posible” (+2 puntos) por compatibilidad de resultados del estudio ACTT-1 y SOLIDARITY. La recomendación de aplicación del análisis por subgrupos según el riesgo de los pacientes fue “nula”.

Conclusiones: Esta interpretación estructurada de análisis por subgrupos sugiere que la hipótesis de que remdesivir podría reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que precisan oxígeno –no de alto flujo– presenta demasiada incertidumbre, y es probable que sea un hallazgo casual. Por tanto, es imprescindible la realización de un ensayo clínico aleatorizado sobre mortalidad en pacientes con oxígeno –no de alto flujo–.

Introducción

Recientemente se han prepublicado los resultados del ensayo clínico aleatorizado (ECA) SOLIDARITY de la Organización Mundial de la Salud¹. En este estudio, remdesivir vuelve a fallar en el objetivo de mostrar beneficio en la supervivencia a 28 días de pacientes diagnosticados de COVID-19 grave, aun cuando esta vez se valoró como variable principal y con mayor número de pacientes. Esta falta de efecto en mortalidad había sido considerada en estudios previos con menor potencia estadística, como el ensayo ACTT-1², ensayo SIMPLE³ y Wang *et al.*⁴.

No obstante, mediante el análisis por subgrupos del estudio ACTT-1 se ha sugerido la hipótesis de una posible reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que requieren oxígeno –no de alto flujo (NAF)– y que fueron tratados con remdesivir². Parece razonable que, en una fase temprana, un antiviral podría tener más efecto para el control de la enfermedad, antes de que las consecuencias de una respuesta inmune descontrolada hagan ya casi inútil una cierta supresión viral. La posibilidad de que remdesivir tenga algún efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad parece clara, sobre todo en pacientes que aún no han desarrollado un requerimiento absoluto de un soporte ventilatorio. Sin embargo, no se ha demostrado que ese efecto se traduzca en salvar la vida de algunos pacientes, a pesar de que ya disponemos de datos de 7.600 sujetos aleatorizados en cuatro ensayos clínicos^{1,4}. No hay que olvidar que, en definitiva, reducir la mortalidad es el objetivo principal de un tratamiento contra la COVID-19, y que sólo dexametasona lo ha conseguido⁵.

Por tanto, se han desarrollado ECA sobre el uso de remdesivir en COVID-19 grave sin demostrar beneficio en el resultado global de mortalidad, y arrojando muchas dudas sobre el beneficio del antiviral en el subgrupo de pacientes hospitalizados que requieren oxígeno sin alto flujo^{1,4}. Por consiguiente, es muy interesante escudriñar los subgrupos del estudio SOLIDARITY en busca de respuestas, y realizar un metaanálisis de subgrupos de todos los ECA publicados¹. La versión prepublicada del estudio SOLIDARITY muestra un metaanálisis en el que se combinan los resultados de los subgrupos de los cuatro ECA sobre la COVID-19 grave. De esta manera, se subdivide a la población global de estos estudios en grupos de alto y bajo riesgo (que no reciben ventilación), incluyéndose a los pacientes con oxígeno de alto flujo/NAF del estudio SOLIDARITY en este último. La valoración de los resultados de este metaanálisis podría arrojar cierta información sobre el beneficio de mortalidad según el riesgo de los pacientes, pudiendo mejorar el conocimiento sobre el efecto de remdesivir en la mortalidad de pacientes que requieren oxígeno NAF según toda la evidencia científica publicada.

No hay que olvidar que la aplicación del análisis de subgrupos conlleva asumir un aumento importante de incertidumbre⁶, debido a la realización de determinaciones adicionales y nuevas distribuciones de pacientes en las ramas. De esta manera, una distribución desbalanceada de factores relacionados con el beneficio incrementa la posibilidad de detectar diferencias aparentes que realmente no existen (aumento del error α). Por otra parte, la división en subgrupos de la población a estudio puede favorecer

Results: Preliminary questions had positive answers, so checklist was applied. Statistical association obtained “null” assessment (−3 points), including a “doubtful” p of interaction ($p = 0,0650$) among subgroups and mortality reached no statistical significance for global population. These findings reduced the reliability of subset analysis. Biological plausibility was considered “probable” (+3 points) because antiviral could have a greater effect before the inflammatory process and clinical worsening. Consistency between results of similar studies was evaluated as “possible” (+2 points) analysis for compatibility of ACTT-1 and SOLIDARITY study results. The recommendation about application of subset analysis results according to the risk of patients was “null”.

Conclusions: This structured interpretation of subgroup analysis suggested too much uncertainty in hypothesis about remdesivir could reduce mortality in patients with severe COVID-19 who required non-high-flow oxygen. It was probably a random finding. Therefore, a randomized clinical trial about effect of remdesivir in mortality in patients with COVID-19 and non-high-flow oxygen is essential.

la incapacidad de detectar diferencias existentes entre subgrupos (incremento del error β). El abordaje del análisis por subgrupos es un asunto controvertido⁷, que requiere de una evaluación sistemática y metodológica antes de la toma de decisiones clínicas. Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo de este estudio es la interpretación metodológica del efecto de remdesivir en mortalidad a los 28 días presentado en el metaanálisis por subgrupos de los ECA disponibles según el riesgo de los pacientes con COVID-19 grave.

Métodos

La interpretación ordenada y sistemática del metaanálisis de subgrupos realizada en el estudio SOLIDARITY se llevó a cabo mediante una herramienta validada (*check-list*) que permite valorar la aplicabilidad del análisis por subgrupos⁸. La estructura del *check-list* utilizado consta de dos partes: cuestiones preliminares para descartar la valoración de los análisis por subgrupos que no reúnen condiciones mínimas relevantes, y un cuestionario. La respuesta negativa de alguna cuestión preliminar descarta la aplicabilidad del análisis por subgrupos, sin necesidad de valorarlo con el cuestionario. El cuestionario considera una serie de criterios para la interpretación del análisis por subgrupos: asociación estadística, que engloba la p de interacción [$p(i)$], la cual valora la probabilidad de que las diferencias entre subgrupos se deban al azar, preespecificación de los subgrupos, tamaño muestral, número de factores estudiados y resultado global del estudio; plausibilidad biológica de las diferencias observadas entre subgrupos, y consistencia entre los resultados de estudios similares. Si el artículo a estudio no aportó el valor de $p(i)$, se estimó mediante una calculadora de subgrupos⁹. Se asignó la puntuación correspondiente a cada valoración de los criterios establecidos en las cuestiones de asociación estadística, plausibilidad biológica y consistencia, con los siguientes rangos: probable (+3 puntos), posible (+2), dudosa (0) y nula (−3). El sumatorio global se relacionó con una recomendación sobre la aplicabilidad o no del resultado de un subgrupo en la toma de decisiones clínicas, siempre que la asociación estadística o consistencia no fueran nulas, lo que conllevaría el descarte directo. Mayores puntuaciones se relacionaron con una mejor fiabilidad del análisis por subgrupos: probable (9-7 puntos) correspondía con la aplicabilidad del análisis por subgrupos hasta el desarrollo de otro ECA confirmatorio; posible (5-6 puntos) con aplicabilidad prudente ante casos de escasa tolerancia, dificultad de uso o coste de alternativas terapéuticas; dudosa (3-4 puntos) con rechazo de aplicabilidad salvo excepciones; y por último, nula (<3 puntos) aplicación del análisis por subgrupos.

Posteriormente, se estimó la magnitud del beneficio que podría obtenerse en el subgrupo de bajo riesgo del metaanálisis de subgrupos adjunto al estudio SOLIDARITY¹, ya que éste incluye el subgrupo de pacientes del estudio ACTT-1 que requieren oxígeno NAF, en los cuales se ha sugerido posible reducción de mortalidad². La magnitud de dicho beneficio fue estimada mediante el número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento adicional (NNT) y la reducción relativa del riesgo (RRR).

Resultados

Las cuestiones preliminares de la herramienta empleada tuvieron respuestas positivas, por lo que se aplicó el cuestionario. El subgrupo de pacientes sin ventilación anexo al estudio SOLIDARITY presentó unos valores de razón de tasas de mortalidad (RR) = 0,8 [IC95 0,63-1,01], mientras que el subgrupo de pacientes de alto riesgo obtuvo RR = 1,16. En cuanto a la asociación estadística, aplicada al resultado del metaanálisis en pacientes sin ventilación o sin oxígeno de alto flujo frente al resto, se estimó una $p(i)$ = 0,0650 entre los subgrupos, usando los valores de RR e intervalos de confianza al 95%. En los subgrupos puede aceptarse $p(i)$ entre 0,05 y 0,1, debido a que, al dividir las muestras por subgrupos, la potencia estadística disminuye^{8,10}. Por ello, se asigna una valoración "dudosa" a esta $p(i)$. El metaanálisis recrea el grupo de pacientes que requieren oxígeno NAF y aunque en su análisis no hubiera preespecificación de este subgrupo en el estudio SOLIDARITY, se realizó el análisis por subgrupos según el riesgo de los pacientes por el hallazgo de la aparente diferencia de mortalidad del ensayo ACTT-1². Por ello, se asignó la valoración de fiabilidad "probable" según la preespecificación. El tamaño muestral es muy superior a 100 pacientes en ambos subgrupos, por lo que se asoció una valoración "probable" en este aspecto. En el número de factores analizados se consideraron los factores del estudio ACTT-1², que es el que genera el análisis de subgrupos posterior del metaanálisis, y en este último no se pueden valorar los factores preespecificados porque valora los establecidos en los ECA de los que se compone. El ensayo ACTT-1 realizó un análisis de siete factores (< 10), con una valoración de "probable"². La mortalidad no alcanzó significación estadística para la población global en el metaanálisis de los cuatro ensayos (RR 0,91; IC95 0,79-1,05), por lo que estaríamos en la posible situación de un resultado global negativo que podría alcanzar resultado positivo en un subgrupo diferenciado. Sin embargo, esto último tampoco llegó a verificarse, ya que ni siquiera en el subgrupo de pacientes sin ventilación/oxígeno de alto flujo del metaanálisis llega a alcanzarse una significación estadística (RR 0,80; IC95 0,63-1,01). Esto último lleva a considerar que la asociación estadística reciba una valoración "nula", pues ni siquiera se cumple el presupuesto de este apartado (estudio negativo en población global, pero con diferencia estadísticamente significativa en uno de los subgrupos).

La plausibilidad biológica del análisis por subgrupos puede recibir una consideración de "probable", ya que es posible que el antiviral tenga mayor efecto cuando aún no se ha desencadenado todo el proceso inflamatorio que produce el empeoramiento clínico, es decir, en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad como los del subgrupo de bajo riesgo del metaanálisis, que incluyen a los pacientes que requieren oxígeno NAF. La consistencia se valoró como "posible", ya que el análisis con interacción del ensayo ACTT-1² no fue incompatible con los resultados del estudio SOLIDARITY, que, aunque no presentó interacción, apuntaron en la misma dirección. Los otros dos estudios, Wang et al. y SIMPLE^{3,4} no mostraron con-

sistencia; sin embargo, su escasa potencia estadística hace que no puedan considerarse tampoco para descartar el posible hallazgo.

Analizando todo lo anterior según el criterio aportado por la herramienta⁸, la recomendación de aplicación del análisis por subgrupos según el riesgo de los pacientes fue "nula", por el descarte directo causado por una asociación estadística de nula fiabilidad. La tabla 1 resume la interpretación del análisis por subgrupos según el estado del paciente aportado por el metaanálisis que incorpora los resultados del estudio SOLIDARITY.

Si llegase a confirmarse un beneficio significativo, lo cual no se ha establecido en el metaanálisis, la mortalidad en el subgrupo de pacientes no intubados/con oxígeno NAF podría descender del 8,6% al 7,0%. Esto supondría una reducción absoluta del riesgo del 1,6% y se evitaría hipotéticamente una muerte adicional para cada 62 pacientes tratados con remdesivir (NNT). Globalmente, y en términos relativos, evitaríamos una de cada cinco muertes aparecidas en estos pacientes (1,6% sobre 8,6%, es decir, una RRR del 18,6%).

Discusión

Considerando que el resultado final de la herramienta validada sobre aplicación de resultados de subgrupos fue "nulo" para la reducción de mortalidad con remdesivir en pacientes con COVID-19 hospitalizados que reciben oxígeno NAF, podría afirmarse que la aparente diferencia en mortalidad entre subgrupos podría ser compatible con el azar. Por tanto, no cabría aplicar –por el momento– otro valor a la mortalidad que el encontrado en el global del metaanálisis asociado al estudio SOLIDARITY, es decir, RR = 0,91 (IC95 0,79-1,05). No obstante, la nula fiabilidad de este análisis de subgrupos con información precaria no descarta la hipótesis de un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes que requieren oxígeno NAF.

Se encontró una limitación importante en la realización del metaanálisis del estudio SOLIDARITY¹: la diferente definición de los subgrupos en los cuatro ECA incluidos^{1,4}. No se pudo examinar el subgrupo de oxígeno NAF de forma aislada, que es el que ofrece un aparente beneficio relevante en el estudio ACTT-1², y se tuvieron que limitar a agrupar pacientes sin ventilación y pacientes con ella. Los pacientes con oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva del ACTT-1 que no se beneficiaban se incorporaron al grupo de pacientes con ventilación, y esto favoreció la aparición de diferencias en el metaanálisis del ensayo SOLIDARITY¹ entre los subgrupos de alto y bajo riesgo. Por otra parte, el subgrupo que mezcla pacientes con oxígeno de alto flujo/NAF del estudio SOLIDARITY [RR 0,85 (0,66-1,09)] fue incluido en el grupo de los no ventilados. Asimismo, la magnitud del beneficio obtenido en el subgrupo de bajo riesgo del estudio SOLIDARITY¹ apunta a un dudoso beneficio en mortalidad en pacientes no intubados que, de existir, podría ser muy inferior al hallado aparentemente en el subgrupo de pacientes que requieren oxígeno NAF del estudio ACTT-1².

Tabla 1. Resumen de la interpretación del análisis por subgrupos según riesgo descrito en el estudio SOLIDARITY

Metodología	Criterios	Variable
		Mortalidad a los 28 días
Herramienta validada (Gil-Sierra et al.)	Nivel de evidencia más alto del estudio con análisis por subgrupos	Sí
	Relevancia clínica clara de variable analizada o de variable primaria subrogada	Sí
	Diferencia de efecto entre los subgrupos para el factor analizado ($p < 0,1$)	Sí
	Factor determinante del análisis por subgrupos previo a la intervención sanitaria	Sí
	Check-list Asociación estadística (puntuación) Plausibilidad biológica (puntuación) Consistencia (puntuación) Recomendación de aplicación (sumatorio global)	Aplicado Nula (-3 puntos) Probable (+3 puntos) Posible (+2 puntos) Nula por asociación estadística nula (descarte directo): "No considerar subgrupos"

El presente trabajo ayuda a contextualizar los resultados observados en el ensayo ACTT-1², en el que el subgrupo de pacientes con oxígeno NAF presentó $p(i) < 0,05$. Esto es un hallazgo biológicamente plausible, aunque el análisis no pareciera consistente con otros ECA previos^{3,4}. Lejos de caer en el típico error en la evaluación de análisis por subgrupos de sacar conclusiones atendiendo a si los IC95 cruzan el valor neutro o no^{9,11,12}, se ha realizado una interpretación sistemática de los resultados más relevantes (metaanálisis de subgrupos de ECA) sobre el efecto de remdesivir en pacientes con COVID-19 hospitalizados según el riesgo y estado clínico.

La situación actual de emergencia por la pandemia supone un desafío sin precedentes para los profesionales sanitarios, entre ellos el farmacéutico hospitalario³. La carencia de alternativas terapéuticas eficaces provoca que pueda ser aceptable el uso de remdesivir en pacientes con oxígeno NAF, aun sin la certeza de estar salvando vidas, y con el riesgo de no estar haciendo más que adelantar la recuperación de pacientes que se recuperarían de todas formas. La evidencia no nos permite sugerir que remdesivir esté contribuyendo a reducir la mortalidad de la COVID-19, siendo éste nuestro principal objetivo en el tratamiento a corto plazo. Esto nos urge a investigar nuevos tratamientos, pautas o formas de uso que realmente se dirijan a salvar la vida de los pacientes mediante un adecuado diseño de ECA. Por ello, es esencial seleccionar la mortalidad a 28 días como variable principal y no otras variables como una relativa recuperación, ya que no contribuye a acelerar el conocimiento ni la disponibilidad de verdaderas soluciones.

Bibliografía

1. MedRxiv. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. 2020 [consultado 18/10/2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
3. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
4. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
5. Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
6. Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess.* 2001;5(33):1-56. DOI: 10.3310/hta5330
7. Petticrew M, Tugwell P, Kristjansson E, Oliver S, Ueffing E, Welch V. Damned if you do, damned if you don't: subgroup analysis and equity. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(1):95-8. DOI: 10.1136/jech.2010.121095
8. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, *et al.* Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
9. Matthews JN, Altman DG. Interaction 3: How to examine heterogeneity. *BMJ.* 1996;313(7061):862. DOI: 10.1136/bmj.313.7061.862
10. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA.* 2014;311(4):405-11. DOI: 10.1136/bmj.c117
11. Altman DG, Matthews JN. Statistics notes. Interaction 1: Heterogeneity of effects. *BMJ.* 1996;313(7055):486. DOI: 10.1136/bmj.313.7055.486
12. Gabler NB, Duan N, Ranases E, Suttner L, Ciarometaro M, Cooney E, *et al.* No improvement in the reporting of clinical trial subgroup effects in high-impact general medical journals. *Trials.* 2016;17(1):320. DOI: 10.1186/s13063-016-1447-5
13. Fernández-Llamazares CM, López-Briz E. Hospital pharmacist challenges in evaluation of scientific evidence and its incorporation to pharmacotherapeutic protocols through therapeutic committees in COVID-19 times. *Farm Hosp.* 2020;44(7):24-7. DOI: 10.7399/fh.11487

Como conclusión, es probable que la reducción de mortalidad en pacientes con oxígeno NAF no pase de ser un hallazgo casual. Aunque el beneficio fuera real, los resultados del metaanálisis estudiado señalan que sería más modesto que lo que aparenta el hallazgo aislado del estudio ACTT-1. El análisis sistematizado con la variable de mortalidad descarta la aplicabilidad del uso de remdesivir en cualquiera de los subgrupos estudiados. Al abrirse prematuramente la puerta al uso de remdesivir en pacientes con oxígeno NAF por la excepcionalidad de la situación, sería exigible al menos la realización de un ECA sobre mortalidad en estos pacientes, para sustentar las decisiones sobre su uso con la evidencia clínica imprescindible.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Gil-Sierra MD participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica y en un simposio sobre fármacos oncohematológicos. El resto de los autores no posee conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

Primer abordaje metodológico de metaanálisis por subgrupos sobre el efecto de remdesivir en la mortalidad.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Remdesivir and mortality reduction in COVID-19 patients: a systematized subgroup analysis of clinical trials

Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos

Emilio Jesús Alegre-del Rey¹, Manuel David Gil-Sierra^{2,3},
Catalina Alarcón de la Lastra-Romero³, Marina Sánchez-Hidalgo³

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real. Spain. ²Pharmacy department, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote. Spain.
³Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Universidad de Sevilla, Sevilla. Spain.

Author of correspondence

Manuel David Gil-Sierra
Carretera Nacional IV, Km 665
11406 Puerto Real (Cádiz), Spain.

Email:
mangilsie@yahoo.com

Received 9 November 2020;
Accepted 18 November 2020.
DOI: 10.7399/fh.11591

How to cite this paper

Alegre-del Rey EJ, Gil-Sierra MD, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M. Remdesivir and mortality reduction in COVID-19 patients: a systematized subgroup analysis of clinical trials. *Farm Hosp.* 2021;45(1):28-31.

Abstract

Objective: Remdesivir has not shown survival benefit for patients with severe COVID-19. However, subgroup analysis of ACTT-1 Study Group showed an apparent reduction in mortality for patients who required non-high-flow oxygen. Presentation of SOLIDARITY study results were associated by a meta-analysis combining mortality results by subsets from randomized clinical trials. The aim is a methodological assessment of reliability and clinical applicability about findings by subgroups on the effect of remdesivir on mortality in patients with COVID-19.

Method: A validated tool was used to evaluate the findings of subgroup analyses in randomized clinical trials, including meta-analysis attached to SOLIDARITY study. It is structured in preliminary questions to reject subset analyses without relevant minimum conditions, and a specific checklist. The latter considers certain criteria: statistical association, which encompassed *p* of interaction, prespecification of subgroups, sample size, number of factors analyzed, and overall study result; biological plausibility of observed differences; and consistency between results of similar studies. A score was assigned to each criterion and the tool related global summation to a recommendation on the applicability of subset results in clinical decision making.

KEYWORDS

Remdesivir; COVID-19 drug treatment; Data interpretation, statistical; Treatment outcome; Drug evaluation; Mortality; Assessment, outcomes.

PALABRAS CLAVE

Remdesivir; Tratamiento de COVID-19; Interpretación estadística de datos; Resultado de tratamiento; Evaluación de fármacos; Mortalidad; Evaluación de resultados.

Resumen

Objetivo: Remdesivir no ha mostrado beneficio en supervivencia para pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, el análisis por subgrupos del estudio ACTT-1 mostró aparente reducción de mortalidad en pacientes que requerían oxígeno –no de alto flujo–. La difusión de resultados del estudio SOLIDARITY se acompañó de un metaanálisis que combinó resultados de mortalidad por subgrupos de los ensayos clínicos aleatorizados. El objetivo del presente estudio es analizar metodológicamente la fiabilidad y aplicabilidad clínica de los hallazgos por subgrupos sobre el efecto de remdesivir en mortalidad en pacientes con COVID-19.

Método: Se usó una herramienta validada para valorar los hallazgos de los análisis por subgrupos en ensayos clínicos aleatorizados, incluido el metaanálisis anexo al estudio SOLIDARITY. La herramienta utilizada está estructurada en cuestiones preliminares para descartar análisis por subgrupos sin condiciones mínimas relevantes, y un cuestionario específico. Este último considera determinados criterios: asociación estadística, incluyendo *p* de interacción, prespecificación de subgrupos, tamaño muestral, número de factores valorados y resultado global del estudio; plausibilidad biológica de las diferencias observadas; y consistencia entre resultados de estudios similares. Se asignó una puntuación a cada criterio y la herramienta



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: Preliminary questions had positive answers, so checklist was applied. Statistical association obtained "null" assessment (-3 points), including a "doubtful" p of interaction ($p = 0.0650$) among subgroups and mortality reached no statistical significance for global population. These findings reduced the reliability of subset analysis. Biological plausibility was considered "probable" (+3 points) because antiviral could have a greater effect before the inflammatory process and clinical worsening. Consistency between results of similar studies was evaluated as "possible" (+2 points) analysis for compatibility of ACTT-1 and SOLIDARITY study results. The recommendation about application of subset analysis results according to the risk of patients was "null".

Conclusions: This structured interpretation of subgroup analysis suggested too much uncertainty in hypothesis about remdesivir could reduce mortality in patients with severe COVID-19 who required non-high-flow oxygen. It was probably a random finding. Therefore, a randomized clinical trial about effect of remdesivir in mortality in patients with COVID-19 and non-high-flow oxygen is essential.

Introduction

The World Health Organization has recently published the interim results of the SOLIDARITY randomized clinical trial (RCT)¹. In this study, remdesivir once again failed to demonstrate a clinical benefit in terms of 28-day mortality reduction in patients diagnosed with severe COVID-19. Nonetheless, on this occasion 28-day mortality was the main endpoint in the study and the number of patients recruited was greater than in previous studies. This null effect on mortality had already been suggested by previous studies with lower statistical power, such as the ACTT-1² and the SIMPLE³ trials, and the paper by Wang *et al.*⁴.

In contrast to this, a subgroup analysis of severe COVID-19 patients with non-high-flow (NHF) oxygen support in the ACTT-1 trial suggested a potential mortality reduction in these patients treated with remdesivir². It seems reasonable to think that an antiretroviral could be effective in controlling the disease in the early stages, before the consequences of an uncontrolled immune response render any kind of viral suppression almost useless. This beneficial effect of remdesivir on the course of the disease, then, seems more likely in patients whose respiratory distress is not yet severe enough to require ventilatory support. However, this effect has not been shown to be life-saving in any of the 7,600 subjects randomized into the four clinical trials performed to date with remdesivir¹⁻⁴. It should not be forgotten that the main goal of any anti-COVID-19 treatment is to reduce mortality, which is something only dexamethasone has achieved⁵.

The different RCTs conducted on the use of remdesivir in the treatment of severe COVID-19 have not succeeded in showing any benefit in terms of overall mortality, and have cast many doubts over the benefits that remdesivir could provide to the subgroup of hospitalized patients with NHF oxygen support¹⁻⁴. It is therefore extremely interesting to investigate the subgroups in the SOLIDARITY trial in search for answers. The published interim results of the SOLIDARITY trial include a meta-analysis that evaluates the outcomes of the subgroup analyses contained in the four RCTs on severe COVID-19 published. The total population of these studies was subdivided into high and low-risk patients (those not receiving ventilatory support), including the subjects with high flow and NHF oxygen support in the SOLIDARITY trial. An analysis of the results of this meta-analysis could provide useful information on the mortality reduction achieved by remdesivir according to the patients' risk profiles, leading to an increased understanding of the effect of remdesivir on the mortality of patients with NHF oxygen therapy.

It should be noted that application of a subgroup analysis requires the acceptance of a high level of uncertainty⁶, resulting from the need to make a series of additional measurements and redistribute patients into different groups. An unbalanced distribution of benefit-related factors increases the potential α error, by the possibility of detecting apparent differences that do not really exist. Moreover, dividing the study population into subgroups may make it even less likely to detect the differences between subgroups (increased β error). There is actually no consensus

relacionó el sumatorio global con una recomendación sobre la aplicabilidad de los resultados de los subgrupos en la toma de decisiones clínicas.

Resultados: Las cuestiones preliminares tuvieron respuestas positivas, aplicándose el cuestionario. La asociación estadística obtuvo valoración "nula" (-3 puntos), con p de interacción dudosa ($p = 0,0650$) y resultado de mortalidad no significativo en población global, restando fiabilidad al análisis de subgrupos. La plausibilidad biológica fue considerada "probable" (+3 puntos), ya que el antiviral pudiera tener mayor efecto antes del proceso inflamatorio y empeoramiento clínico. La consistencia se valoró "posible" (+2 puntos) por compatibilidad de resultados del estudio ACTT-1 y SOLIDARITY. La recomendación de aplicación del análisis por subgrupos según el riesgo de los pacientes fue "nula".

Conclusiones: Esta interpretación estructurada de análisis por subgrupos sugiere que la hipótesis de que remdesivir podría reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que precisan oxígeno -no de alto flujo- presenta demasiada incertidumbre, y es probable que sea un hallazgo casual. Por tanto, es imprescindible la realización de un ensayo clínico aleatorizado sobre mortalidad en pacientes con oxígeno -no de alto flujo-.

as to what should be the right consideration to subgroup analysis⁷, which in all cases requires a systematic and methodic evaluation before a clinical decision can be made. Taking into consideration the above, the purpose of this study was to conduct a methodological interpretation of the effect of remdesivir on 28-day mortality in the patients with severe COVID-19 presented in the subgroup meta-analysis of RCTs according to their risk profile.

Methods

The well-organized and systematic interpretation of the subgroup meta-analysis of the SOLIDARITY trial was possible thanks to the use of a validated tool (checklist) to determine the applicability of the subgroup analysis⁸. The structure of the checklist presented two parts: a first part with preliminary questions aimed at ruling out the subgroup analyses that did not meet a series of minimum requirements, and a second part that consisted of a questionnaire. A negative answer to any of the preliminary questions discarded the applicability of the subgroup analysis without the need of confirmation by the checklist. The checklist considered a series of criteria for interpreting the subgroup analysis: statistical association, which included the interaction p value [$p(i)$], which indicates the probability that differences between subgroups may be at random, subgroup pre-specification, sample size, number of factors analyzed and overall result of the study; biological plausibility of the differences between subgroups; and consistency between the results of similar studies. When an article did not provide a $p(i)$ value, it was estimated using a subgroup calculator⁹. Answers to the questions related to statistical association, biological plausibility, and consistency were assigned one of the following scores: probable (+3 points), possible (+2 points), doubtful (0 points) and null (-3 points). The overall cumulative value was associated with a recommendation about the applicability of the findings for a subgroup to the adoption of clinical decisions. A null statistical association or consistency score resulted in a direct exclusion of any findings. Higher scores were related to a greater reliability of the findings of a specific subgroup analysis: the probable score (9-7 points) meant that the findings of the subgroup analysis could be applicable until a confirmatory RCT was developed; a possible score (5-6 points) meant that the findings could be applied with caution in cases of low tolerance, difficulty of use or high cost of therapeutic alternatives; the doubtful score (3-4 points) indicated that applicability was rejected, with a few exceptions; and finally, the null score (<3 points) indicated absolute inapplicability of the subgroup findings.

Subsequently, an estimation was made of the benefit that could be obtained by the low-risk subgroup of meta-analysis that accompanies the SOLIDARITY trial¹, as that cohort included the subgroup of patients in the ACTT-1 trial with NHF oxygen therapy, for whom a potential reduction in mortality has been suggested². The magnitude of the benefit was estimated by calculating the number needed to treat (NNT) to prevent one additional event and the relative risk reduction (RRR).

Results

All the preliminary questions of the tool were answered in the affirmative, which meant that the questionnaire could be applied. The subgroup of patients without ventilatory support in the meta-analysis accompanying the SOLIDARITY study exhibited a ratio of death rates (RR) of 0.8 [95% CI (0.63-1.01)], while the subgroup of high-risk patients obtained an RR of 1.16 [95% CI (0.85-1.60)]. With regard to statistical association, it was applied to the result of the meta-analysis in patients without ventilatory support or NHF oxygen therapy as opposed to the rest, a $p(i)$ value of 0.0650 was estimated between the subgroups, using RR values and a 95% confidence interval. A $p(i)$ value between 0.05 and 0.1 was considered acceptable for the subgroup analysis as dividing the samples into the different subgroups reduced statistical power^{8,10}. Thus, this $p(i)$ value was assigned a “doubtful” score. The meta-analysis recreated the group of patients with NHF oxygen therapy and, even if the SOLIDARITY study did not include a pre-specification for this group, the subgroup analysis was developed according to the patients’ risk profile given the apparent mortality benefit found by the ACTT-1 trial². For this reason, a “probable” reliability score was assigned according to the pre-specification. As the sample size was much greater than 100 patients in both subgroups, a “probable” score was assigned to this criterion. About the number of factors analyzed is concerned, the same factors examined in the ACTT-1 trial were considered², as the latter gave rise to the subgroup analysis that followed the meta-analysis. Moreover, the meta-analysis cannot evaluate the pre-specified factors as it only examines the factors considered in its constituent RCTs. The ACTT-1 trial analyzed 7 factors (< 10) with a “probable” score². Mortality did not reach statistical significance for the general population of the meta-analysis of the four trials (RR 0.91; 95% CI 0.79-1.05), which was indicative of an overall negative result. Although the result could have been positive in a specific subgroup, this possibility did not materialize as statistical significance was not reached even in the subgroup of patients without ventilatory support/high-flow oxygen therapy (RR 0.80; 95% CI 0.63-1.01). As a result of this, statistical association was given a “null” score as the assumption underlying this criterion (a negative outcome for the general population but a statistically significant difference for one of the subgroups) did not hold true.

The biological plausibility of the subgroup analysis was given a “probable” score as there is a possibility that remdesivir may have a greater effect before the full inflammatory process responsible for clinical worsening gets underway, i.e. in patients still at the initial stages of the disease such as those in the low-risk group of the meta-analysis, among them the ones NHF oxygen therapy. Consistency was rated as “possible” as the differential interaction analysis in the ACTT-1 trial², was not incompatible with the results of the SOLIDARITY trial which pointed in the same direction even if no statistical interaction was found. Although the other two studies in the meta-analysis, Wang *et al.* and SIMPLE^{3,4} did not show any consistency, their low statistical power means that they cannot by themselves reject a potential mortality benefit.

An examination of the findings above in the light of the criteria included in the validated tool⁸, indicates that recommending application of the subgroup analysis to clinical decision-making according to the patients’ risk profile was “null”, by direct discarding caused by unreliable statistical association. Table 1 summarizes the interpretation of the subgroup analysis based on the patient’s clinical status included in the meta-analysis accompanying the SOLIDARITY trial.

Should a significant clinical benefit be eventually confirmed for remdesivir, which is something that the meta-analysis has not been able to show, mortality in non-intubated patients/NHF oxygen therapy could decrease from 8.6% to 7.0%. This would entail an absolute risk reduction of 1.6% and hypothetically prevent one additional death in every 62 patients treated with remdesivir (NNT). Overall, in relative terms, it would be possible to prevent one in every five deaths in this patient population (1.6% over 8.6%, an 18.6% RRR).

Discussion

Considering that the final result of the validated tool about applicability of the subgroup analysis was “null” in terms of mortality reduction in hospitalized COVID-19 patients with NHF oxygen therapy receiving remdesivir, the apparent mortality difference between the subgroups could be considered random. This means that mortality should not be assigned –for the time being– a value other than that found in the overall results of the meta-analysis accompanying the SOLIDARITY trial, RR = 0.91 (95% CI 0.79-1.05). Nonetheless, the “null” reliability of this subgroup analysis, based on precarious data, does not exclude the hypothesis of a greater clinical benefit for the subgroup of patients requiring NHF oxygen support.

The meta-analysis accompanying the SOLIDARITY trial presented a significant limitation¹: the subgroups studied in the four RCTs analyzed were defined in an inconsistent manner^{1,4}. It was not possible to develop an individualized analysis of the NHF oxygen therapy subgroup, which obtained an apparently significant benefit from remdesivir in the ACTT-1 trial², so the authors had to be limited to grouping patients with ventilation and patients without it. Patients with high-flow oxygen therapy or non-invasive ventilatory support in the ACTT-1 trial who were observed not to benefit from the treatment were incorporated to the group of patients on ventilatory support, which favored the appearance of differences between the low and high-risk subgroups in the meta-analysis accompanying the SOLIDARITY trial¹. Furthermore, the subgroup made up of a combination of patients with and without high-flow oxygen therapy in the SOLIDARITY trial [RR 0.85 (0.66-1.09)] was included in the subgroup receiving no ventilatory support. In addition, the magnitude of the benefit obtained by the low-risk subgroup of the SOLIDARITY trial¹ suggests a doubtful mortality benefit in non-intubated patients. If this benefit existed, it could be much smaller than the one allegedly found in the subgroup of patients with NHF oxygen therapy in the ACTT-1 trial².

Table 1. Summary of the interpretation about subgroup analysis according to the patients’ risk profile as described in the SOLIDARITY trial

Methodology	Criteria	Endpoint
		28-day mortality
Validated tool (Gil-Sierra <i>et al.</i>)	Highest level of evidence of the subgroup analysis	Yes
	Clinical relevance of the analyzed endpoint or the primary surrogate endpoint	Yes
	Effect difference between the subgroups for the analyzed factor ($p < 0.1$)	Yes
	Determining factor of the subgroup analysis prior to clinical intervention	Yes
	Checklist	Applied
Statistical association (score)	Null (-3 points)	
Biological plausibility (score)	Probable (+3 points)	
Consistency (score)	Possible (+2 points)	
Recommendation to apply findings (global summation)	Null due to null statistical association (direct exclusion): “Do not consider subgroups”	

The present study is meant to contribute to contextualizing the results of the ACTT-1 trial², where the subgroup of patients with NHF oxygen therapy obtained $p(i) < 0.05$. Although the analysis does not seem consistent with previous RCTs, the scenario is biologically plausible^{3,4}. Instead of falling into the typical error associated with subgroup analysis evaluations whereby conclusions are based on whether 95% CIs cross the neutral value or not^{9,11,12}, a systematic interpretation was made of the most relevant results (RCT subgroup meta-analysis) relative to the effect of remdesivir on hospitalized COVID-19 patients according to their risk profile and clinical status.

The current situation caused by the COVID-19 pandemic constitutes an unprecedented challenge for healthcare providers, among them hospital pharmacists¹³. The lack of effective therapeutic alternatives means that the use of remdesivir may be acceptable in patients with NHF oxygen therapy, even without any certainty that the antiviral can save their lives, and with the possibility that the intervention may just be anticipating the recovery of patients who would recover anyway. The available evidence does not support the conclusion that remdesivir does actually contribute to a reduction in mortality from COVID-19, which is the main goal of treatment, at least in the short term. This should result in the development of well-designed RCTs to investigate alternative treatments, regimens or usages that are really capable of saving patients' lives. In that regard, it is essential to select 28-day mortality as the main outcome, rather than other variables such as relative recovery, which do not contribute to a better understanding of the disease or to making real solutions available.

Bibliography

1. MedRxiv. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. 2020 [accessed 18/10/2020]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
3. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
4. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
5. Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
6. Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess.* 2001;5(33):1-56. DOI: 10.3310/hta5330
7. Petticrew M, Tugwell P, Kristjansson E, Oliver S, Ueffing E, Welch V. Damned if you do, damned if you don't: subgroup analysis and equity. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(1):95-8. DOI: 10.1136/jech.2010.121095
8. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, *et al.* Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
9. Matthews JN, Altman DG. Interaction 3: How to examine heterogeneity. *BMJ.* 1996;313(7061):862. DOI: 10.1136/bmj.313.7061.862
10. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA.* 2014;311(4):405-11. DOI: 10.1136/bmj.c117
11. Altman DG, Matthews JN. Statistics notes. Interaction 1: Heterogeneity of effects. *BMJ.* 1996;313(7055):486. DOI: 10.1136/bmj.313.7055.486
12. Gabler NB, Duan N, Ranases E, Suttner L, Ciarametaro M, Cooney E, *et al.* No improvement in the reporting of clinical trial subgroup effects in high-impact general medical journals. *Trials.* 2016;17(1):320. DOI: 10.1186/s13063-016-1447-5
13. Fernández-Llamazares CM, López-Briz E. Hospital pharmacist challenges in evaluation of scientific evidence and its incorporation to pharmacotherapeutic protocols through therapeutic committees in COVID-19 times. *Farm Hosp.* 2020;44(7):24-7. DOI: 10.7399/fh.11487

Funding

No funding.

Conflict of interests

Gil-Sierra MD was a member of an advisory board sponsored by Janssen Pharmaceutica and participated in a symposium on oncology drugs. The other authors have no conflict of interest in relation with this study.

Contribution to the scientific literature

This is the first methodological assessment of the reliability of subgroup analysis to determine the effect of remdesivir on mortality.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España

2019 SEFH National Survey: service portfolio, care activities, education and research 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 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (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
Calle Budapest, s/n.
28922 Alcorcón (Madrid), España.
Correo electrónico:
mperez@fh.alcorcon.es

Recibido el 20 de noviembre de 2020;
aceptado el 1 de diciembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11611

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 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019. Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España. Farm Hosp. 2021;45(1):32-40.

Resumen

Objetivo: Dar a conocer los resultados referentes a la cartera de servicios y actividad asistencial, docente e investigación de la encuesta nacional de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2019 en los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles.

Método: En marzo de 2019 se elaboró y envió un cuestionario con 77 preguntas agrupadas en ocho dimensiones a los 368 Servicios de Farmacia Hospitalaria registrados en la SEFH, con un bloque adicional sobre actividad desarrollada en 2017 y 2018.

Resultados: La tasa global de respuesta fue 54,3%. El 69% de los hospitales eran públicos y el 75% generales. El 88,6% de los Servicios de Farmacia Hospitalaria realizaban atención farmacéutica en pacientes ingresados, y el 77,5% y el 65% en pacientes externos y ambulantes, respectivamente. Se elaboraban preparados estériles en el 70,6% de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Se determinaban niveles de medicamentos en el 12% y se efectuaban informes farmacocinéticos en el 76,9% de los hospitales con ≥ 1.000 camas. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria atendieron en 2018 a una media de 929 pacientes al mes

Abstract

Objective: To report on the results obtained from the 2019 SEFH National Survey regarding the service portfolio, care activities, training programs and research work of Spanish hospital pharmacy departments.

Method: In March 2019, SEFH designed and distributed a questionnaire containing 77 questions grouped into 8 domains to its 368 affiliated hospital pharmacy departments. The questionnaire included an additional section on the activities carried out in 2017 and 2018.

Results: The overall response rate was 54.3%. Sixty-nine percent of hospitals were public and 75% were general hospitals. A total of 88.6% of hospital pharmacy departments provided pharmaceutical care to inpatients, whereas 77.5% and 65% treated outpatients and ambulatory patients, respectively. Sterile formulations were prepared by 70.6% of pharmacy departments, while 12% measured drug levels in bodily fluids; 76.9% of hospitals with more than 1,000 beds prepared pharmacokinetic reports. In 2018, hospital pharmacies provided for a mean of 929 patients a month and 2,680 a year. The amount of formulations (sterile and non-sterile) prepared was 10,394,492, sterile formulations

PALABRAS CLAVE

Servicio de farmacia hospitalaria; Catálogo de actividades; Portafolio de actividades; Docencia; Investigación; Encuesta.

KEYWORDS

Hospital pharmacy department; Care activities; Service portfolio; Education; Research; Survey.



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

y 2.680 al año. El número de elaboraciones estériles y no estériles fue de 10.394.492, representando las estériles el 62,6%. La media de ensayos clínicos gestionados en los hospitales con más de 500 y 1.000 camas fue de 186,2 y 421,8, respectivamente. La mediana de convenios docentes de pregrado entre universidades y Servicios de Farmacia Hospitalaria era de 1 (rango intercuartílico: 0-2). El 21,5% de los Servicios de Farmacia Hospitalaria no tenía ningún convenio. La media de alumnos de grado de farmacia en los Servicios de Farmacia Hospitalaria fue 4,12 (desviación estándar: 8,26). Un total de 290 farmacéuticos eran profesores asociados en la universidad. El 15% de los farmacéuticos disponía de una certificación Board of Pharmacy Specialties, siendo el 55,3% de oncología. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria contaban con una media de 1,31 (desviación estándar: 2,23) doctores. De los Servicios de Farmacia Hospitalaria que refirieron el factor de impacto acumulado de sus publicaciones, en un 60% era cero, y en el 19,6% ≥ 10 .

Conclusiones: La atención a pacientes no ingresados y la elaboración de medicamentos continúan avanzando en los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles, mientras que existe un importante margen de mejora en farmacocinética clínica. Se refleja un compromiso con la docencia, mientras que la producción científica es todavía limitada, a pesar del incremento de doctores en los servicios

Introducción

La Farmacia Hospitalaria como profesión sanitaria ha experimentado en las dos últimas décadas una evolución significativa, por lo que en la actualidad es una especialidad con una alta capacitación científica y técnica. Este avance ha sido resultado de su amplia cartera de servicios y de las nuevas competencias desarrolladas, como consecuencia de la necesidad de una asistencia farmacéutica especializada, y ha sido impulsado por el esfuerzo de los profesionales y su capacidad de adaptación al cambio. Esta amplitud de servicios no hubiera sido posible sin la consolidación de las actividades convencionales de selección y adquisición de medicamentos, dispensación y distribución, elaboración de medicamentos y farmacovigilancia, entre otras, todas ellas bajo el amparo de una amplia normativa legal¹.

Una vez asentadas las actividades relacionadas con la gestión del medicamento propiamente dicho, la profesión ha sabido dirigirse hacia una atención centrada en el paciente, inicialmente con mayor énfasis en el paciente no ingresado², pero también en el paciente hospitalizado³ y en el de urgencias⁴ y otros servicios, con la incorporación del farmacéutico en las unidades clínicas^{5,6}.

Este amplio recorrido se ha visto acompañado de una sólida formación, pilar fundamental para el desarrollo profesional de los profesionales sanitarios, con el fin de mejorar de forma constante sus competencias⁷. Por otra parte, la labor investigadora en los hospitales es una de las herramientas que mejor identifica su excelencia, actividad que junto con la docencia y asistencia debe desempeñarse igualmente, en especial en los hospitales universitarios^{8,9}.

En los últimos años se han publicado los resultados de diferentes encuestas, la mayoría impulsadas por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), para conocer el estado de áreas de trabajo específicas. Así, destacan los resultados de las encuestas de grupos de trabajo de la SEFH en oncología, urgencias y pacientes no ingresados¹⁰⁻¹², y a nivel internacional las que se publican periódicamente por las distintas sociedades y asociaciones de farmacéuticos¹³⁻¹⁷.

En el año 2014, la SEFH realizó una encuesta nacional, publicándose el Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad¹⁸. Su propósito fue informar acerca del desarrollo de los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) y la profesión desde el punto de vista asistencial, tecnológico, docente e investigador. En el año 2019 se llevó a cabo una encuesta similar con el fin de conocer su evolución¹⁹, habiéndose publicado recientemente los resultados relacionados con la dotación de recursos humanos y materiales, la tecnología y sistemas de información, así como aspectos generales de los SFH²⁰.

El objetivo de este artículo es dar a conocer los resultados referentes a cartera de servicios y actividad asistencial, docencia e investigación de la encuesta nacional de la SEFH-2019 sobre la situación de los SFH españoles.

Métodos

La SEFH planificó una segunda encuesta con un enfoque similar a la realizada cuatro años antes¹⁸, que incluía 77 preguntas divididas en ocho

accounting for 62.6%. The average amount of clinical trials managed in hospitals with ≥ 500 and ≥ 1000 beds was of 186.2 and 421.8, respectively. The median of number of undergraduate tuition agreements between pharmacy departments and universities was 1 (IQR: 0-2); 21.5% of pharmacy departments had no agreements with any university. The mean number of undergraduate pharmacy students per hospital pharmacy was 4.12 (SD: 8,26). A total of 290 pharmacists were associate professors at some university. Fifteen percent of pharmacists held a certification from the Board of Pharmacy Specialties, 55.3% of them in the specialty of oncology. Hospital pharmacy departments employed a mean of 1.31(SD: 2,23) PhD holders. From those which reported the impact factor of their publications, 60% had an impact factor of zero while in 19.6% the impact factor was ≥ 10 .

Conclusions: Care of out-patients and medication compounding are increasingly the main activities performed in Spanish hospital pharmacies, while there is still considerable room for improvement in the area of clinical pharmacokinetics. Pharmacy departments are generally committed to training as a key activity, while scientific output is still limited despite the increase in the number of PhD pharmacist.

dimensiones, y adicionalmente un bloque de preguntas que solicitaban la actividad asistencial de los SFH durante los años 2017 y 2018, de acuerdo al catálogo de productos y facturación en los SFH definidos en el seno de la SEFH²¹. 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 procedimiento de envío y la difusión de la encuesta, así como los criterios para la explotación de los resultados y el análisis estadístico, se describieron en el artículo publicado previamente relativo a las dimensiones: 1) características del hospital y de los SFH, 3) recursos humanos, 4) recursos materiales, 5) sistemas de información y 6) calidad y acreditación²⁰. En el presente artículo se analizan las dimensiones: 2) cartera de servicios, 7) investigación y 8) docencia y formación, junto al bloque relativo a la actividad asistencial.

Resultados

De los 368 SFH invitados a participar, se recibieron 200 encuestas (54,3%). La tabla 1 recoge la distribución de los hospitales participantes

Tabla 1. Tamaño, dependencia y finalidad de los hospitales participantes en la Encuesta Nacional de la SEFH-2019

Variable	N° 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 finalidad	
General	150 (75,0)
Quirúrgico	10 (5,0)
Materno-infantil	4 (2,0)
Psiquiátrico	11 (5,5)
Oncológico	2 (1,0)
Rehabilitación	6 (3,0)
Geriátrico/larga estancia	17 (8,5)

según titularidad o dependencia del centro, número de camas hospitalarias y finalidad del centro. El 69% de los hospitales participantes eran de titularidad pública, siendo el tamaño más representado entre 101 y 250 camas, y el 75% eran hospitales generales. La encuesta fue respondida desde todas las comunidades autónomas de España, excepto las ciudades de Ceuta y Melilla. La comunidad autónoma más representada fue la de Madrid, con el 20,5%, seguida por Cataluña (11,5%), País Vasco y la Comunidad Valenciana²⁰.

Cartera de servicios y actividad asistencial

Los resultados referentes a la cartera de servicios de los SFH se recogen en la tabla 2. El 99,4% de los hospitales gestionaban los medicamentos en situaciones especiales. La elaboración de informes técnicos para la valoración de procedimientos públicos de adquisición se realizaba en el 54,2% de los SFH, aunque sólo en un 17% de los de titularidad privada. El 81,7% de los SFH dispensaban medicamentos a pacientes externos, y el 39,7% y 45,5% realizaban dispensación a los centros de salud y a centros de especialidades. La elaboración de preparados estériles se realizaba en el 70,6% de los SFH y de no estériles en el 79,8%, alcanzando el 82,3% y 95,4% en los hospitales de titularidad pública, respectivamente. El 90,3% y 84,5% de los SFH que elaboraban medicamentos estériles preparaban citostáticos y nutrición parenteral, respectivamente. Asimismo, el 64,5% del total de los SFH elaboraban preparados oftálmicos. La determinación de niveles de medicamentos se realizaba en el propio SFH en el 12% del total de los hospitales, en el 17,5% de los públicos y en el 3,2% de los privados; no obstante, la emisión de informes farmacocinéticos y de corrección posológica se efectuaba en el 34,1% del total de SFH, y en el 76,9% de los hospitales de más de 1.000 camas. El 4,3% de los SFH realizaban informes de farmacogenética, alcanzando el 23,1% en los hospitales de mayor tamaño.

Las actividades ligadas a la seguridad del medicamento, de detección y notificación de reacciones adversas de medicamentos y de errores de medicación, así como la difusión de las alertas de medicamentos y productos sanitarios, se realizaba siempre en el 36,9%, 59,6% y 87,8% de los SFH, respectivamente. Por otra parte, en el 55% de los hospitales públicos el farmacéutico era miembro activo de la Comisión de Seguridad Clínica.

La actividad derivada de la cartera de servicios durante el año 2018 se recoge en la tabla 3. El número de solicitudes anuales a la Comisión de Farmacia y Terapéutica osciló desde una media de 7,4 en los hospitales

de menos de 101 camas a 21,9 en los de mayor tamaño. La media de pacientes externos atendidos al mes en los SFH fue de 929,1 (desviación estándar: 1.628,5), oscilando entre 78,3 en los hospitales de menos de 101 camas y 4.914,5 en los de mayor tamaño. La media de dispensaciones anuales de los SFH a pacientes externos fue de 15.258. Esta media fue mayor en los hospitales públicos que en los privados, y en los hospitales de más de 500 camas.

Respecto a la atención a los pacientes que acuden a los hospitales de día no quirúrgicos, el 82,2% corresponden a pacientes con procesos oncológicos y el 7,2% a pacientes que reciben terapia biológica para enfermedades inmunomediadas. El número de pacientes por patologías atendidos en los SFH, tanto externos como en el hospital de día, se recoge en la tabla 4. El 14,3% del total de pacientes externos correspondían a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), seguidos por los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales y los pacientes con terapias biológicas para enfermedades inmunomediadas. Respecto a este último grupo, se atendieron además en los hospitales de día un total de 39.143 pacientes, el 26,94% del total.

El número de elaboraciones estériles y no estériles fue de 10.394.492, de las que el 62,6% fueron no estériles. El número total de preparados citotóxicos y el número de ciclos, considerando que cada ciclo se corresponde con un día de asistencia, según la dependencia del hospital, se recoge en la figura 1. La mediana de las mezclas citotóxicas elaboradas por SFH fue 9.492,2 (rango intercuartílico: 2.534,6-21.673,2).

Los SFH gestionaban al año una media de 56,3 (DE: 231,3) ensayos clínicos con medicamentos, siendo la media de 186,2 y 421,8 en los hospitales de más de 500 y 1.000 camas, respectivamente. En el 38,5% de los hospitales no se encontraba activo ningún ensayo clínico.

El 88,6% de los SFH realizaban atención farmacéutica (AF) en pacientes ingresados, y el 77,5% y el 65% de los pacientes externos y ambulantes, respectivamente. Respecto al alcance, la AF abarcaba más del 75% de los pacientes ingresados, externos y ambulantes en el 53,2%, en el 81,8% y en el 45,5% de los SFH, respectivamente. La figura 2 recoge el porcentaje de pacientes sobre los cuales se efectuaba AF en estos tres ámbitos de atención, dependiendo del tamaño del hospital.

Docencia

Los SFH desarrollaban una actividad docente a nivel de formación de pregrado y de Formación Sanitaria Especializada (FSE). La media de

Tabla 2. Cartera de servicios de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, según la información recogida 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
Gestión clínica de la farmacoterapia (%)								
- Selección	97,3	97,7	96,7	93,5	98,2	98,2	100,0	92,3
- Adquisición	98,9	99,4	98,1	100,0	98,2	98,2	100,0	100,0
- Gestión de medicamentos en situaciones especiales	99,4	100,0	98,5	97,2	100,0	100,0	100,0	100,0
- Informes técnicos para procedimientos públicos	54,2	77,2	17,5	34,3	43,3	65,3	88,2	76,9
Dispensación (%)								
- Pacientes ingresados	97,2	98,9	94,4	100,0	94,5	98,2	100,0	92,3
- Pacientes ambulantes	81,5	90,9	66,7	76,9	78,7	84,7	90,1	84,6
- Pacientes externos	81,7	89,6	69,1	84,3	76,9	81,8	90,1	84,6
- Centros de salud	39,7	56,0	-	20,4	32,1	56,4	61,5	46,2
- Centros de especialidades	45,5	57,1	-	8,3	38,5	66,4	77,1	76,9
- Centros sociosanitarios	40,0	45,1	32,0	25,9	30,3	53,3	60,3	61,5
Elaboración (%)								
- Estériles	70,6	82,3	51,9	55,6	62,0	84,7	90,1	84,6
- No estériles	79,8	95,4	54,9	47,2	84,1	88,3	95,5	100,0
Farmacocinética (%)								
- Determinación medicamentos	12,0	17,5	3,2	0,0	5,4	21,9	26,7	30,8
- Informes farmacocinéticos	34,1	49,2	10,1	3,7	15,8	68,7	64,2	76,9
Farmacogenética (%)								
- Análisis	2,2	3,6	0,0	3,7	0,0	0,0	5,3	15,4
- Informes farmacogenéticos	4,3	6,0	1,6	3,7	0,0	2,9	13,4	23,1

Tabla 3. Actividad ligada a la cartera de servicios de los Servicios de Farmacia Hospitalaria durante el año 2018, según los criterios de la Encuesta Nacional SEFH-2019

Actividades, media (DE)	Total	Dependencia			Tamaño de hospital (n° camas)				
		Público	Privado	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1.000	
Gestión clínica de la farmacoterapia									
- Medicamentos solicitados a CFT	11,6 (8,7)	13,8	8,1	7,4	8,8	14,8	17,5	21,9	
- Medicamentos aprobados en CFT	9,1 (7,7)	11,6	5,3	5,4	7,0	10,7	14,8	19,3	
- Solicitudes fuera de indicación	112,3 (304,0)	174,7	12,9	16,1	12,8	166,6	257,5	750,4	
Dispensación al paciente ingresado									
- Líneas de prescripción validadas	479.796,0 (1.062.851)	420.312,4	97.003,7	57.846,7	149.741,1	566.840,6	1.210.926,4	3.007.244,1	
- Intervenciones farmacéuticas	9.290,8 (32.357,0)	14.074,5	1.677,4	1.031,1	2.778,6	19.140,4	19.795,3	24.897,4	
Dispensación al paciente externo									
- Pacientes externos al mes	929,1 (1.628,5)	1.413,8	157,8	78,3	269,5	1.259,8	2.439,4	4.914,5	
- Pacientes externos al año	2.680,5 (6.081,0)	4.105,0	413,2	516,2	717,3	2.878,7	7.954,7	13.784,6	
- Dispensaciones al año	15.256,4 (21.210,1)	21.072,2	6.000,4	1.223,9	7.041,2	18.560,4	39.973,8	67.421,3	
Dispensación al paciente ambulante									
- Pacientes con EIM con biológicos	106,4 (90,8)	166,7	10,5	22,1	46,2	211,9	512,5	983,7	
- Pacientes con EM con tratamiento	20,1 (83,2)	32,0	1,0	1,3	3,1	27,4	63,3	92,4	
- Pacientes con quimioterapia	1.205,1 (6.970,0)	1.828,1	213,7	58,9	1.158,0	1.217,4	2.158,3	4.385,9	
Elaboración									
- Reenvasado de medicamentos	147.360,0 (340.800)	208.958,3	49.325,5	29.363,5	62.714,8	185.259,9	520.094,1	968.459,7	
- Fórmulas no estériles	17.687,8 (165.427)	27.483,4	2.097,7	966,4	6.905,2	8.609,6	86.646,3	42.632,4	
- Fórmulas estériles	10.557,9 (37.678,4)	16.592,2	954,1	1.883,8	2.401,0	19.003,2	35.095,3	56.886,7	
Ensayos clínicos									
- Ensayos clínicos en curso	56,3 (231,3)	86,9	7,4	2,0	13,5	34,4	186,2	421,8	
- Ensayos clínicos nuevos	11,5 (50,2)	18,0	1,2	0,9	0,3	7,5	34,6	123,5	
- Dispensaciones de MINC	1.124,6 (6.265,8)	1.761,9	110,2	4,4	261,9	1.022,2	2.462,7	12.083,5	
Farmacocinética									
- Determinación medicamentos	747,1 (13.512,1)	1.215,9	1,0	0,0	0,0	486,8	3.315,0	7.351,0	
- Informes farmacocinéticos	552,2 (5.292,3)	890,4	13,9	0,9	1,4	615,6	1.840,7	6.032,0	

CFT: Comisión de Farmacia y Terapéutica; DE: desviación estándar; EIM: enfermedades inmunomediadas; EM: esclerosis múltiple; MINC: muestras para investigación clínica.

Tabla 4. Pacientes externos y ambulatorios atendidos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria por patologías durante el año 2018

Patología	N° pacientes		
	Externo	Ambulante	Total
Virus de la inmunodeficiencia humana	139.403		139.403
Hepatitis B	26.054		26.054
Hepatitis C	27.074		27.074
Esclerosis múltiple	38.595	7.381	45.976
Artropatías	62.161	18.150	80.311
Psoriasis	21.976	3.702	25.678
Enfermedad inflamatoria intestinal	21.972	17.291	39.263
Déficit de hormona de crecimiento	13.480		13.480
Anemia por enfermedad renal crónica	44.182	17.207	61.389
Anemia/neutropenia postquimioterapia	49.150		49.150
Neoplasia	117.817	443.492	561.309
Hipertensión pulmonar	5.108		5.108
Asma grave	5.183	4.744	9.927
Dislipemia grave	6.199		6.199
Enfermedad rara	2.751	1.744	4.495
Fuera de indicación/extranjero	46.427		46.427
Otros	172.360	25.478	197.838

Figura 1. Número de mezclas citotóxicas y ciclos de quimioterapia elaborados en el año 2018 en los Servicios de Farmacia Hospitalaria según dependencia del hospital.

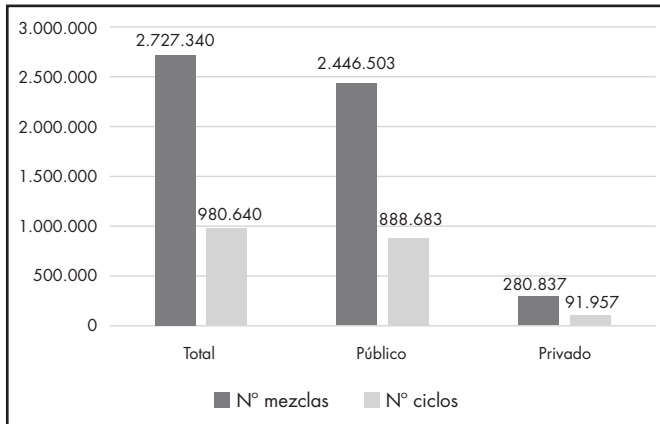
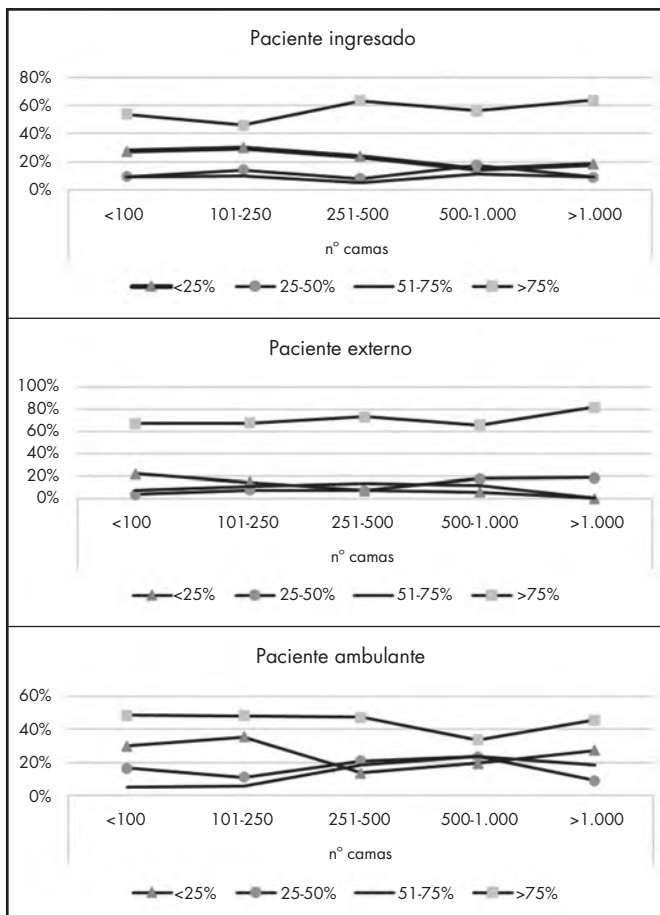


Figura 2. Porcentaje de pacientes en que se realizó Atención Farmacéutica según tamaño de hospital.



convenios entre las universidades y los SFH era de 1,01 (DE: 0,96) con variabilidad entre servicios (mediana: 1; RIQ: 0-2). No obstante, el 21,5% de los SFH no tenía ningún convenio y el 27,5% tenía convenio con más de una universidad. La media del número de alumnos de grado de farmacia que cursaban prácticas tuteladas en los SFH era de 4,12 (DE: 8,26). Los hospitales entre 251 y 500 camas, y entre 501 y 1.000 camas impartieron docencia a una media de 8,7 y 21,9 alumnos de prácticas, respectivamente.

A su vez, 290 farmacéuticos de hospital eran profesores asociados en la universidad, con una media de 0,8 (DE: 1,32) por SFH. El 56% de los SFH no tenían ninguna plaza de profesor asociado en la universidad.

El 29,7% de los SFH estaban acreditados para desarrollar FSE, con una media de 5,4 (DE: 2,4) residentes por SFH. El 52,4% de los SFH acreditados para la formación de farmacéuticos internos residentes disponían de dos tutores.

Un total de 293 farmacéuticos (FH) disponían de una certificación Board of Pharmacy Specialities (BPS), de los que el 55,3% correspondía al BPS de oncología, seguido por el de farmacoterapia y el de nutrición, con el 19,1% y el 18,0%, respectivamente. También se refirieron certificaciones en los BPS de salud mental, infecciosas, pediatría y cuidados críticos.

Investigación

Respecto a la participación de FH en grupos de trabajo de investigación, 1.327 FH lo hacían en algún grupo, a nivel local, nacional o internacional. Los SFH habían actuado como promotores de 248 proyectos de investigación durante el periodo 2016-2018, de los que cuatro lo fueron a nivel internacional.

Los SFH contaban con una media de 1,31 (DE: 2,23) doctores, siendo la media de 1,9 y de 0,3 en los hospitales de titularidad pública y privada, respectivamente. La media por tamaño de hospital oscilaba desde 0,7 en los hospitales de menos de 101 camas a 6 en aquellos de más de 1.000 camas. Durante los tres últimos años se habían defendido 209 tesis doctorales, con una media por SFH de 0,6 (DE: 1,5), así como 588 trabajos de fin de grado (TFG) y 223 de fin de máster (TFM).

Respecto a los índices de producción científica, el 28,8% de los SFH respondieron a la pregunta sobre el factor de impacto (FI) acumulado anual de las publicaciones en 2018. De los SFH que refirieron este dato, el 60,7% tenían un FI de cero y el 19,6% ≥ 10 . Un 25,8% de los hospitales con > 250 camas y un 96,4% de los hospitales con < 250 camas refirieron un FI de cero.

Discusión

La SEFH llevó a cabo en el año 2014 la primera encuesta dirigida a los responsables de los SFH de España que permitió conocer la situación basal de estos servicios a nivel nacional¹⁸. En el año 2019 se llevó a cabo una segunda encuesta que fue cumplimentada por más de la mitad de los SFH, frente a porcentajes inferiores de las encuestas de las sociedades científicas homólogas europea y americana, que apenas llegaban al 30%^{14,15,17,22}. No obstante, la tasa de respuesta en el bloque de la actividad asistencial cuantitativa referida a los años 2017 y 2018 fue menor en las preguntas asociadas a la validación y la intervención farmacéutica en pacientes ingresados, pero se mantuvo en aquellas relacionadas con la selección de medicamentos, con la cuantificación de la actividad en pacientes no ingresados, y así como con la elaboración y la farmacocinética, entre otras. Asimismo, dentro del bloque de investigación, la tasa de respuesta fue inferior al 30% en cuanto a la producción científica se refiere.

La cartera de servicios de la farmacia hospitalaria incluye un conjunto de actuaciones alrededor del medicamento y del paciente, encaminadas a que éste reciba su tratamiento de forma adecuada a sus necesidades clínicas.

La selección de los medicamentos, primer eslabón del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales, constituye una de las actividades del FH, con capacidad de repercusión en la calidad de la terapia farmacológica²³. Dicho proceso era realizado en prácticamente la totalidad de los SFH de los hospitales de nuestro sistema sanitario. Al menos un farmacéutico participaba en la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) de los hospitales públicos y en 9 de cada 10 hospitales privados. Estos datos son semejantes a los alcanzados por Durán *et al.*²⁴, que analizó la situación de las CFT a nivel internacional y destacaba la participación universal de los farmacéuticos de hospital. Asimismo, la encuesta de la European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) 2016 indicó que en el 86% de los hospitales al menos un FH era miembro de la CFT o equivalente¹⁵.

En nuestro estudio, el número de medicamentos que se evaluaban anualmente por las CFT era creciente a medida que aumentaba el tamaño del hospital, pero la proporción de evaluaciones con decisión de inclusión no presentó diferencias con relación al tamaño del hospital. Asimismo, el

porcentaje de medicamentos aprobados por la CFT en nuestra encuesta era similar al encontrado por Puigventós Latorre *et al.*, 10 años antes²⁵. Otro estudio, realizado en el ámbito de la oncología, encontró una proporción similar de medicamentos aprobados y rechazados²⁶. Ello parece apuntar a una uniformidad en los criterios de evaluación y decisión entre los SFH, probablemente efecto de los Informes del Grupo de Novedades, Estandarización e Investigación en la Selección de Medicamentos (GENESIS) de la SEFH²⁷.

Por otra parte, aunque la participación de los SFH en la elaboración de informes técnicos para los procedimientos públicos de adquisición globalmente se realizaba en uno de cada dos hospitales, en los de mayor tamaño la implicación del FH fue mayor, si bien es cierto que los procedimientos públicos se llevan con frecuencia de forma centralizada desde las comunidades autónomas y, por tanto, puede no haber una participación directa de los FH.

No es infrecuente que los pacientes sean tratados con medicamentos fuera de indicación, especialmente en pediatría²⁸ y en oncohematología²⁹, como se ha puesto de manifiesto en la encuesta con más de una centena de media de solicitudes fuera de indicación por SFH, y hasta más de 700 de media en los hospitales de mayor tamaño.

La dispensación de medicamentos a pacientes ingresados forma parte de la cartera de servicios de casi todos los SFH, junto con el valor añadido de la validación de los tratamientos y las intervenciones farmacéuticas, en nuestro caso éstas últimas se realizaron en el 2% de las líneas de prescripción. Diversos estudios analizan el impacto de las intervenciones farmacéuticas en los pacientes polimedados, con reducción de problemas relacionados con la medicación³, e incluso disminución de reingresos hospitalarios, como se recoge en una reciente revisión sobre el papel del farmacéutico, en la que en el 55% de los estudios se encontró una reducción estadística significativa en los reingresos hospitalarios, oscilando del 3,3 al 30%³⁰. Considerando el alto número de prescripciones en los hospitales se hace necesario disponer de herramientas para facilitar la validación de los tratamientos^{31,32}, dados los elevados recursos requeridos para esta actividad.

La atención y dispensación farmacéutica a pacientes no ingresados era una competencia desarrollada en 8 de cada 10 SFH, y más del 60% de los SFH la realizaban en más del 75% de los pacientes externos. Nuestros datos muestran una gran diferencia con los estudios realizados en Estados Unidos, donde en más de la mitad de los SFH no disponen de esta prestación en su cartera de servicios y el 18% cuentan con una acreditación específica para ello¹⁷. Aunque el número de pacientes externos atendido en los SFH variaba mucho en función de la titularidad y el tamaño del hospital, se observó una similitud en el número de veces que el paciente acude a la farmacia, alrededor de cinco al año. Asimismo, se constató que el tratamiento para el VIH fue el más frecuente, seguido por los tratamientos oncológicos y las terapias biológicas con un incremento respecto al año 2014, del 23,7%, 82,7% y del 41,7%, respectivamente¹⁸.

Destaca el incremento en el número de preparados estériles respecto al año 2014¹⁸, superior al 60%, derivado del aumento en la elaboración de citotóxicos, y en especial debido a la elaboración de otras mezclas parenterales y de preparados oftálmicos. Estos últimos se preparaban en 7 de cada 10 SFH y en más del 90% en los hospitales de mayor tamaño, situación que evidencia que la industria farmacéutica no cubre todas las necesidades de la terapéutica oftalmológica y es imprescindible la elaboración de estos medicamentos en condiciones asépticas en los SFH. Tal es el número y la gran variedad de preparaciones que en el año 2018 se publicó un consenso entre la SEFH y la Sociedad Española de Oftalmología que incluye los medicamentos con evidencia científica para ser utilizados fuera de ficha técnica cubriendo las lagunas terapéuticas más frecuentes en este campo, y una serie de recomendaciones generales para la elaboración de los mismos³³.

La encuesta indica que se reenvasaron aproximadamente 55 millones de dosis de medicamentos en el año 2018, cifra similar a la recogida en el año 2014¹⁸. Es importante hacer también un llamamiento a la industria farmacéutica y a la administración sanitaria en cuanto al acondicionamiento de los medicamentos en dosis unitaria para que tomen conciencia de este problema y se adopten medidas para su resolución.

La encuesta reveló un aumento constante de los ensayos clínicos en los SFH, duplicándose respecto al año 2014¹⁸. Con un número total superior a 20.000, el impacto en los SFH es importante en cuanto a recursos nece-

sarios y tiempo. Calvin *et al.*, en un estudio para evaluar la complejidad de los ensayos clínicos desde la perspectiva de un SFH, establecen una puntuación para cada ensayo en función de los recursos necesarios y el nivel de riesgo, y observan que los factores que estadísticamente contribuyen a dicha complejidad son la preparación en el SFH y el número de profesionales implicados, encontrando en su centro que aproximadamente la mitad tenían una complejidad media³⁴. Dicha escala puede ser una adecuada metodología para estimar la carga de trabajo en los SFH a partir del número de ensayos recogidos en la encuesta. Por otra parte, dada la complejidad de este área de trabajo, resulta paradójica la escasa informatización de los SFH para su desarrollo, pues tan sólo uno de cada cinco SFH disponía de una herramienta informática para ello¹⁹.

La monitorización de las concentraciones de determinados fármacos en fluidos biológicos es una práctica recomendada para establecer un régimen posológico óptimo en cada paciente; sin embargo, esta actividad no parece estar implantada en la mayoría de los SFH. La encuesta reveló que tan sólo el 12% de los SFH determinaban niveles y cerca del 35% realizaban informes farmacocinéticos y de corrección posológica, con un ligero aumento respecto al año 2014¹⁸. Al comparar estos resultados con las encuestas de la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)²² se observaron diferencias, pues en más de la mitad de los hospitales de Estados Unidos los farmacéuticos tenían facultad para solicitar niveles de fármacos y otros test de laboratorio, siendo la vancomicina el fármaco más común.

La farmacogenética se encontraba escasamente implantada en los SFH españoles, no alcanzando el 5%, de forma semejante a lo que ocurre en Estados Unidos, donde casi el 90% de los SFH no realizaban esta actividad.

Diversos organismos e instituciones reconocen el liderazgo del SFH como un elemento clave para el éxito de programas relacionados con la seguridad^{35,36}. En nuestro entorno, la iniciativa 2020 de la SEFH enfatiza el importante papel del farmacéutico en la gestión de la seguridad de los medicamentos³⁷. La encuesta del año 2014 ya reveló la implicación del FH en las actividades relacionadas con la seguridad del medicamento, más de 9 de cada 10 hospitales disponían de algún sistema de notificación de acontecimientos adversos y difusión de las alertas en el hospital¹⁸. Las preguntas de la encuesta del año 2019 delimitaban aún más el desarrollo de esta actividad, mostrando que el 60% de los SFH registraban siempre los errores de medicación y que el farmacéutico era miembro de la Comisión de seguridad clínica en poco más de la mitad de los centros. En el *Informe de evolución de la implantación de prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007-2011)*³⁸, la notificación de errores de medicación se encontraba entre las áreas en las que seguían existiendo mayores oportunidades de mejora.

En la encuesta 2019 se prestó un especial interés por conocer aspectos relacionados con la formación y docencia en los SFH, en todos sus ámbitos, pregrado, postgrado, así como la formación continuada. En España, el Título de Grado de Farmacia establece que como mínimo se debe incluir una asignatura de prácticas tuteladas a realizar en una oficina de farmacia o en un SFH, bajo la supervisión de un tutor profesional. Aproximadamente el 80% de los SFH tenían al menos un convenio con una universidad y por tanto estaban desarrollando esta actividad docente, la cual no se acompañaba de un número suficiente de profesores asociados, a pesar de haber incrementado en más del 10% en los últimos cinco años¹⁹.

Respecto a la FSE con una duración de 4 años, uno de cada tres SFH estaba acreditado para dicha formación con una media de 5,4 residentes por SFH, y al menos dos tutores en más de la mitad de los SFH acreditados. Si comparamos con el modelo estadounidense, en el que la residencia sigue un modelo de dos años, un primer año de formación general (PGY1) y un segundo año voluntario que permite la especialización en un área concreta (PGY2), el 32,7% y el 11,2% de los farmacéuticos que actualmente estaban en condición de *staff* habían completado el primer y segundo año, respectivamente. Dicho porcentaje superaba el 60% y el 30%, respectivamente, en los hospitales de más de 600 camas²². En España, la encuesta nacional-2019 no proporcionaba información sobre el número de farmacéuticos especialistas que habían adquirido la especialidad por el modelo FIR, pero es de esperar que este programa de formación es la vía de prácticamente la totalidad de los FH en ejercicio, puesto que se inició en los años 80, y desde entonces es un requisito para acceder

a esta profesión. En Europa los sistemas son distintos, Francia, Italia, Bélgica y Holanda tienen una especialización obligatoria regulada por ley, pero otros no cuentan con programas de residencia, aunque sí con programas de formación continuada para farmacéuticos tras superar los cursos de posgrado, como en Reino Unido, Alemania y Austria, entre otros³⁹.

En las profesiones sanitarias la formación continuada y el desarrollo profesional continuo son fundamentales para asegurar que las competencias adquiridas se mantienen y que los conocimientos se actualizan para poder desempeñar sus tareas de forma óptima. En el plan estratégico 2015-2019 de la SEFH había una línea dedicada a la gestión del conocimiento, que se materializaba principalmente mediante actividades como el programa de Desarrollo Profesional Continuo y el apoyo para la obtención de certificados BPS. La encuesta-2019 puso de manifiesto que cerca de 300 FH disponían de una certificación BPS, representando el 15% del total de *staff*, habiéndose duplicado respecto a la situación en el año 2014¹⁸. A la experiencia del BPS en oncología (más de la mitad del total) y de nutrición, se suman farmacoterapia y salud mental, y en menor medida pediatría, enfermedades infecciosas y cuidados críticos. Pedersen *et al.* indicaban que en Estados Unidos tenían al menos un farmacéutico con BPS en el 29,4% de los SFH, así como en el 79,7% en cuanto a la certificación Pharmacy Technician Certification Board (PTCB) de los técnicos en Farmacia.

Por último, el interés de los FH por la investigación quedó reflejado por el aumento en el número de doctores en los SFH, con un incremento del 36% respecto al año 2014, así como en la dirección de tesis doctorales, TFG y TFM, con incrementos aún superiores¹⁸. Se observa un compromiso respecto a la participación de los SFH en grupos de trabajo de investigación, llegando a ser el FH promotor de dichos proyectos en casi 250 ocasiones en un periodo de tres años. Sin embargo, este alto interés y compromiso no parece verse reflejado todavía en la cantidad y calidad en las publicaciones de los SFH, debido posiblemente al decalaje en el tiempo desde el inicio de un proyecto hasta que se empiezan a publicar sus resultados, aunque ya se ha detectado un incremento cercano al 20% en el FI acumulativo respecto al año 2014¹⁸.

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, especialmente el bloque de actividad asistencial. Algunas preguntas podían no entenderse y la posibilidad de aclararlas quedaba a criterio del encuestado. Asimismo, uno de cada cuatro SFH no eran de tipo general, y algunas preguntas ya de por sí no se adecuaban a su perfil asistencial. Aunque las preguntas incluidas en las ocho dimensiones hacían referencia al año 2019, el bloque de actividad asistencial se refería a los años 2017 y 2018, y por tanto distinto periodo temporal. 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 se presta una intensa atención a los pacientes no ingresados, con crecimientos interanuales de gran impacto, y con especial énfasis en el paciente oncológico y en terapias biológicas. Destaca el crecimiento del área de elaboración de medicamentos, mientras que existe un importante margen de mejora en la implicación de los SFH en farmacocinética clínica y farmacogenética. Se refleja un compromiso con la docencia, mientras que en investigación la producción científica es todavía muy limitada, a pesar del incremento en el número de doctores en los servicios y en la dirección de tesis doctorales. 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 interés

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Este trabajo recoge información relativa a la situación global de los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles en cuanto a su cartera de servicios, actividad asistencial y grado de desarrollo de la docencia e investigación. Aunque existen cuestionarios específicos en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria, no se disponía de ninguno en nuestro país que proporcionara una visión general de estos servicios.

Destaca la cuantificación de la actividad de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de acuerdo a los servicios y productos definidos en el seno de la profesión y de la Sociedad Científica. A partir de este análisis basal, deberían planificarse encuestas anuales que incluyan las distintas dimensiones de nuestra especialidad, de forma similar a la estructura de las encuestas de la European Association of Hospital Pharmacists y la American Society of Health-System Pharmacists, y así poder extraer resultados comparativos. El conocimiento detallado de la situación es el primer paso para el avance de nuestra profesión.

Anexo I. 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 (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 Montpellier (Zaragoza), Hospital San Juan de Dios (Zaragoza), Centro Neuropsiquiátrico N. Sra. del Carmen (Zaragoza), Hospital Viamed Montecana (Zaragoza), CRP Nuestra Sra. del Pilar (Zaragoza), Royo Villanova (Zaragoza), Hospital Real de Nuestra Sra. de Gracia (Zaragoza), Hospital Ernest Lluch (Calatayud), Hospital General de la Defensa (Zaragoza), Hospital Universitario Miguel Servet (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 (Mirandas 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), Corporacio 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 Deu (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 Bellvige (Hospital 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 Torrelodones (Torrelodones), 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 Torrevieja (Torrevieja), 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), Lluís Alcanyes (Xàtiva), Hospital General Universitario de Castellón (Castellón de la Plana), Hospital Francés 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 (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 Landazabal (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), Santa Marina (Bilbao), Clínica Imaq 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. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 177 (25 de julio de 2015).
2. Margusino-Framiñán L. Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-9.
3. 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.
4. 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.
5. Domingo-Chiva E, Cuesta-Montero P, Monsalve-Naharro JÁ, Marco-Del Río J, Catalá-Ripoll JV, Díaz-Rangel M, et al. Equipo multidisciplinar de atención al paciente crítico: ¿qué aporta la integración del farmacéutico? *Ars Pharm Internet.* 2018;59(3):153-61.
6. Kiesel E, Hopf Y. Hospital pharmacists working with geriatric patients in Europe: a systematic literature review. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2018;25(e1):e74-81.
7. Pérez JAM, Macaya C. La formación de los médicos: un continuo inseparable. *Educ Médica.* 2015;16(1):43-9.
8. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE nº 159 (4 de julio de 2007).
9. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE nº 128 (29 de mayo de 2003).
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 oncological pharmaceutical care situation in Spain. *Farm Hosp.* 2019;43(6):194-201.
12. García-Martín Á. Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias. *Farm Hosp.* 2017;3(3):357-70.
13. Kohl S. EAHF releases results of 2019 medicines shortages survey. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2020;27(4):243.
14. 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 Sci Pract.* 2018;25(5):237-44.
15. 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 Sci Pract.* 2017;24(5):258-65.
16. Schneider PJ, Pedersen CA, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2017. *Am Soc Health-Syst Pharm.* 2018;75(16):1203-26.
17. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Monitoring and patient education-2018. *Am Soc Health-Syst Pharm.* 2019;76(14):1038-58.
18. Pérez-Encinas M (coordinadora). Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [Inter-

- net]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [consultado 16/10/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
19. Pérez-Encinas M (coordinadora). Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [Internet]. 2º ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020 [consultado 16/10/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/biblioteca-virtual.php>
 20. Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MÁ. 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.
 21. Grupo TECNO de la SEFH. Catálogo de Productos y Facturación [Internet]. 2º ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009 [consultado 10/9/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/urvs/ACSFH2009_2.pdf
 22. 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.
 23. Vázquez-Mourelle R, Carracedo-Martínez E, Figueiras A. Impact of removal and restriction of me-too medicines in a hospital drug formulary on in- and outpatient drug prescriptions: interrupted time series design with comparison group. *Implement Sci.* 2019;14(1):75.
 24. Durán-García E, Santos-Ramos B, Puigventós-Latorre F, Ortega A. Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(3):475-83.
 25. Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME. Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales en España. *Farm Hosp.* 2011;35(6):305-14.
 26. Lozano-Blázquez A, Calvo-Pita C, Carbajales-Álvarez M, Suárez-Gil P, Martínez-Martínez F, Calleja-Hernández MÁ. Drug assessment by a Pharmacy and Therapeutics committee: from drug selection criteria to use in clinical practice. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:527-35.
 27. Informes del Grupo de Novedades, Estandarización e Investigación en la Selección de Medicamentos (GENESIS) de la SEFH [consultado 10/10/2020]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
 28. Arocas Casañ V. Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados. *Farm Hosp.* 2017;3(3):371-81.
 29. García-Muñoz C. Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados. *Farm Hosp.* 2018;0(1):5-9.
 30. Bach QN, Peasah SK, Barber E. Review of the Role of the Pharmacist in Reducing Hospital Readmissions. *J Pharm Pract.* 2019;32(6):617-24.
 31. Reis WC, Bonetti AF, Bottacin WE, Reis AS, Souza TT, Pontarolo R, *et al.* Impact on process results of clinical decision support systems (CDSSs) applied to medication use: overview of systematic reviews. *Pharm Pract.* 2017;15(4):1036-1036.
 32. Ibáñez-García S, Rodríguez-González C, Escudero-Vilaplana V, Martín-Barbero ML, Marzal-Alfaro B, De la Rosa-Triviño JL, *et al.* Development and Evaluation of a Clinical Decision Support System to Improve Medication Safety. *Appl Clin Inform.* 2019;10(3):513-20.
 33. Fuentes-Irigoyen R, Martín de Rosales Cabrera AM, Riestra AC, Vila MN, Dávila-Pousa C, Alonso Herrerros JM, *et al.* Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations. *Farm Hosp.* 2018;42(2):82-8.
 34. Calvin-Lamas M, Pita-Fernández S, Pertega-Díaz S, Rabunal-Álvarez MT, Martín-Herranz I. A complexity scale for clinical trials from the perspective of a pharmacy service. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2018;25(5):251-6.
 35. NQF: Safe Practices for Better Healthcare – 2010 Update [Internet] [consultado 09/11/2020]. Disponible en: https://www.qualityforum.org/Publications/2010/04/Safe_Practices_for_Better_Healthcare_%E2%80%93_2010_Update.aspx
 36. Developed through the ASHP Section of Inpatient Care Practitioners Section Advisory Group on Medication Safety and approved by the ASHP Council on Education and Workforce Development on February 21, 2012; by the ASHP Board of Directors on April 13, 2012; ASHP statement on the role of the medication safety leader. *Am Soc Health-Syst Pharm.* 2013;70(5):448-552.
 37. Grupo de trabajo 2020. Líneas Estratégicas y objetivos. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [consultado 09/11/2020]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/>
 38. Ministerio de Sanidad y Consumo. 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; Informes, estudios e investigación 2012. [Consultado 16/10/2020]. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/EPS_MEDICAMENTOS_Corregido.pdf
 39. Garattini L, Padula A. Hospital Pharmacists in Europe: Between Warehouse and Prescription Pad? *PharmacoEconomics.* 2018;2(3):221-4.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

2019 SEFH National Survey: service portfolio, care activities, education and research in Spain's hospital pharmacy departments

Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación 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; on behalf of SEFH's 2011-2019 Board of Trustees

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
Calle Budapest, s/n.
28922 Alcorcón (Madrid), Spain.

Email:
mperez@fhalcorcon.es

Received 20 November 2020;
Accepted 1 December 2020.
DOI: 10.7399/fh.11611

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 SEFH's 2011-2019 Board of Trustees. 2019 SEFH National Survey: service portfolio, care activities, education and research in Spain's hospital pharmacy departments. *Farm Hosp.* 2021;45(1):32-40.

Abstract

Objective: To report on the results obtained from the 2019 SEFH National Survey regarding the service portfolio, care activities, training programs and research work of Spanish hospital pharmacy departments.

Method: In March 2019, SEFH designed and distributed a questionnaire containing 77 questions grouped into 8 domains to its 368 affiliated hospital pharmacy departments. The questionnaire included an additional section on the activities carried out in 2017 and 2018.

Results: The overall response rate was 54.3%. Sixty-nine percent of hospitals were public and 75% were general hospitals. A total of 88.6% of hospital pharmacy departments provided pharmaceutical care to inpatients, whereas 77.5% and 65% treated outpatients and ambulatory patients, respectively. Sterile formulations were prepared by 70.6% of pharmacy departments, while 12% measured drug levels in bodily fluids; 76.9% of hospitals with more than 1,000 beds prepared pharmacokinetic reports. In 2018, hospital pharmacies provided for a mean of 929 patients a month and 2,680 a year. The amount of formulations (sterile and non-sterile) prepared was 10,394,492, sterile formulations

Resumen

Objetivo: Dar a conocer los resultados referentes a la cartera de servicios y actividad asistencial, docente e investigación de la encuesta nacional de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2019 en los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles.

Método: En marzo de 2019 se elaboró y envió un cuestionario con 77 preguntas agrupadas en ocho dimensiones a los 368 Servicios de Farmacia Hospitalaria registrados en la SEFH, con un bloque adicional sobre actividad desarrollada en 2017 y 2018.

Resultados: La tasa global de respuesta fue 54,3%. El 69% de los hospitales eran públicos y el 75% generales. El 88,6% de los Servicios de Farmacia Hospitalaria realizaban atención farmacéutica en pacientes ingresados, y el 77,5% y el 65% en pacientes externos y ambulantes, respectivamente. Se elaboraban preparados estériles en el 70,6% de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Se determinaban niveles de medicamentos en el 12% y se efectuaban informes farmacocinéticos en el 76,9% de los hospitales con ≥ 1.000 camas. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria atendieron en 2018 a una media de 929 pacientes al mes

KEYWORDS

Hospital pharmacy department; Care activities; Service portfolio; Education; Research; Survey.

PALABRAS CLAVE

Servicio de farmacia hospitalaria; Catálogo de actividades; Portafolio de actividades; Docencia; Investigación; Encuesta.



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.

accounting for 62.6%. The average amount of clinical trials managed in hospitals with ≥ 500 and ≥ 1000 beds was of 186.2 and 421.8, respectively. The median of number of undergraduate tuition agreements between pharmacy departments and universities was 1 (IQR: 0-2); 21.5% of pharmacy departments had no agreements with any university. The mean number of undergraduate pharmacy students per hospital pharmacy was 4.12 (SD: 8,26). A total of 290 pharmacists were associate professors at some university. Fifteen percent of pharmacists held a certification from the Board of Pharmacy Specialties, 55.3% of them in the specialty of oncology. Hospital pharmacy departments employed a mean of 1.31(SD: 2,23) PhD holders. From those which reported the impact factor of their publications, 60% had an impact factor of zero while in 19.6% the impact factor was ≥ 10 .

Conclusions: Care of out-patients and medication compounding are increasingly the main activities performed in Spanish hospital pharmacies, while there is still considerable room for improvement in the area of clinical pharmacokinetics. Pharmacy departments are generally committed to training as a key activity, while scientific output is still limited despite the increase in the number of PhD pharmacist.

Introduction

Over the last two decades, hospital pharmacy, as a healthcare specialty, has undergone significant changes that have made it a highly scientifically and technically specialized area. Such progress has resulted from the broadening of the specialty's service portfolio and the incorporation of new competencies following the need of more specialized pharmaceutical care. This would not have been possible without the effort and resilience of hospital pharmacists. The broadening of hospital pharmacies' service portfolios required a consolidation of traditional activities such as drug selection and acquisition, dispensing, distribution, compounding and pharmacovigilance under a common legal framework¹.

Once all the different activities related with drug management were addressed, our profession had the insight to move toward a more patient-centered kind of care, at the beginning focusing more on outpatients², but later expanding its scope to inpatients³, and to patients admitted to the emergency room⁴ and to other departments, with the incorporation of pharmacists to the different clinical units in the hospital^{5,6}.

This extensive process has been possible thanks to a comprehensive educational program, which is the mainstay of professional development in the healthcare sector and an indispensable requirement for constant upskilling⁷. Moreover, the research work done at hospitals is one of the tools that best identifies their excellence. Together with the delivery of care and training, research plays a key role in the life of any hospital, particularly university hospitals^{8,9}.

The results of several surveys have been published in the last few years aimed at examining the current situation in specific areas of our profession. Such surveys include those administered by the Spanish Society of Hospital Pharmacists' oncology, emergencies and outpatient care working groups¹⁰⁻¹² and, at an international level, those regularly published by different pharmaceutical societies and associations¹³⁻¹⁷.

In 2014, SEFH conducted a national survey whose results were published in the so-called *Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad*¹⁸ (Report on the situation of hospital pharmacy departments in Spain: infrastructures, resources and activity). The goal was to provide information on the status of hospital pharmacy departments (HPDs) and on the pharmaceutical profession in general, from the healthcare, technological, educational and investigational standpoints. A similar survey was administered in 2019 to determine the evolution of the situation since 2014¹⁹. The results of this survey in terms of the incorporation of new human and material resources, including technology and information systems (IT), and other general aspects related to HPDs, have recently been published²⁰.

The purpose of this article is to introduce the results of the 2019 SEFH survey on the situation of Spanish HPDs regarding their service portfolio, care activities and educational and research initiatives.

y 2.680 al año. El número de elaboraciones estériles y no estériles fue de 10.394.492, representando las estériles el 62,6%. La media de ensayos clínicos gestionados en los hospitales con más de 500 y 1.000 camas fue de 186,2 y 421,8, respectivamente. La mediana de convenios docentes de pregrado entre universidades y Servicios de Farmacia Hospitalaria era de 1 (rango intercuartílico: 0-2). El 21,5% de los Servicios de Farmacia Hospitalaria no tenía ningún convenio. La media de alumnos de grado de farmacia en los Servicios de Farmacia Hospitalaria fue 4,12 (desviación estándar: 8,26). Un total de 290 farmacéuticos eran profesores asociados en la universidad. El 15% de los farmacéuticos disponía de una certificación Board of Pharmacy Specialities, siendo el 55,3% de oncología. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria contaban con una media de 1,31 (desviación estándar: 2,23) doctores. De los Servicios de Farmacia Hospitalaria que refirieron el factor de impacto acumulado de sus publicaciones, en un 60% era cero, y en el 19,6% ≥ 10 .

Conclusiones: La atención a pacientes no ingresados y la elaboración de medicamentos continúan avanzando en los Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles, mientras que existe un importante margen de mejora en farmacocinética clínica. Se refleja un compromiso con la docencia, mientras que la producción científica es todavía limitada, a pesar del incremento de doctores en los servicios

Methods

In 2019, SEFH set about conducting a survey with a similar approach to the one they had administered four years earlier¹⁸. The new survey included 77 questions grouped into 8 domains. There was also a section of questions on the activities of HPDs in the course of 2017 and 2018, as defined in the HPD product and payment catalog published by SEFH²¹. The eight domains of the questionnaire were as follows: 1) characteristics of the hospital and the HPDs; 2) service portfolio; 3) human resources; 4) material resources; 5) information systems; 6) quality and accreditation; 7) research, 8) training.

The procedure used for sharing and distributing the survey, as well as the criteria on which the analysis of the data and the statistical analysis were based, were described in a previous article that focused on domains 1, 3, 4, y and 6, i.e. general characteristics of hospitals and HPDs; human resources, material resources, information systems; and quality, and accreditation, respectively²⁰. The present study centers on domains 2,7 and 8, i.e. service portfolio, research, and training, respectively, in addition to the section dedicated to healthcare activities.

Results

Two hundred (54.3%) of the 368 HPDs invited to participate sent in their replies. Table 1 shows the distribution of participating hospitals classified

Table 1. Size, ownership and type of the hospitals participating in the 2019 SEFH National Survey

Variable	Nr of 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 ownership	
Public	138 (69.0)
Private	62 (31.0)
Distribution by hospital type	
General	150 (75.0)
Surgical	10 (5.0)
Maternity	4 (2.0)
Psychiatric	11 (5.5)
Oncology	2 (1.0)
Rehabilitation	6 (3.0)
Geriatric/long-stay	17 (8.5)

by type of ownership, number of beds, and type of care offered. Sixty-nine percent of participating hospitals were publicly owned, most were in the 101-250 bed range, and 75% were general hospitals. 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 Valencia²⁰.

Service portfolio and quality of care

Table 2 includes the survey's results in terms of the service portfolio offered by the different HPDs. As many as 99.4% of hospitals managed medications as off label use; 54.2% of HPDs said they drew up technical reports as part of their public procurement processes, although this figure was only 17% in private hospitals. A total of 81.7% of HPDs dispensed medications to outpatients, and 39.7% and 45.5% dispensed medications in healthcare centers and specialty clinics, respectively. Preparation of sterile formulations was common in 70.6% of HPDs (82.3% in public hospital HPDs), while non-sterile formulations were prepared by up to 79.8% of HPDs (95.4% in public hospital HPDs). A total of 90.3% and 94.5% of HPDs that prepared sterile formulations also prepared cytostatics and parental nutrition mixtures, respectively; 64.5% of all HPDs prepared ophthalmic formulations. Determination of drug levels was an activity performed by HPDs in 12% of the responding hospitals (in 17.5% of public and 3.2% of private hospitals). As regards pharmacokinetic and dose adjustment reports, they were drawn up by 34.1% of all HPDs, and by 76.9% of hospitals with more than 1,000 beds. Pharmacogenetics reports were drawn up by 4.3% of all hospitals, and by 23.1% of the larger centers.

Activities associated with drug safety, identification and reporting of adverse events (AEs) and of medication errors (MEs), as well as those related with the issuance of alerts regarding drugs and medical devices, were undertaken by HPDs in 36.9%, 59.6% and 87.8% of cases, respectively. Pharmacists were active members of the clinical safety committee in 55% of public hospitals.

Activities conducted as part of hospitals' service portfolio in 2018 are presented in table 3. The number of annual requests submitted to phar-

macy and therapeutics committees ranged from a mean of 7.4 in hospitals with less than 101 beds to 21.9 in larger centers. The mean number of outpatients treated monthly at HPDs was 929.1 (SD: 1628.5), ranging from 78.3 in hospitals with less than 101 beds to 4,914.5 in larger ones. Mean annual dispensations to outpatients were 15,258. This figure was higher in public than in private hospitals, and in hospitals \geq 500 beds than in smaller ones.

With respect to patients treated in non-surgical day hospitals, 82.2% were patients suffering from cancer and 7.2% were patients receiving biological therapies for immunomediated diseases. Table 4 shows the number of outpatients and day patients treated at HPDs classified by their conditions. A total of 14.3% of all outpatients sought treatment for a human immunodeficiency virus (HIV) infection; these were followed by patients treated with oral antineoplastics and patients with immunomediated conditions treated with biological therapies. Day hospitals treated 39,143 patients in the latter group, 26.94% of total.

The total number of formulations prepared was 10,394,492, of which 62.6% were non-sterile. The total number of cytotoxic preparations formulated and the number of cycles administered, considering that each cycle corresponds to one day of healthcare, are shown in figure 1, classified by the hospitals' type of ownership. The median number of cytotoxic admixtures prepared by each HPD was 9,492.2 (IQR: 2,534.6-21,673.2).

HPDs managed an annual average of 56.3 (SD: 23.3) drug-based clinical trials, with an average of 186.2 and 421.8 in hospitals with more than 500 and 1,000 beds, respectively; 38.5% of hospitals were not participating in any clinical trial at the time of taking the survey.

A total of 88.6% of HPDs provided pharmacological care (PC) to admitted patients, and 77.5% and 65% to outpatients and ambulatory patients, respectively. In terms of the number of patients benefiting from PC, 53.2%, 81.8% and 45.5% of HPDs administered PC to over 75% of their inpatients, outpatients and ambulatory patients, respectively. Figure 2 shows the percentage of patients benefiting from PC by size of hospital.

Education

Responding HPDs provided both undergraduate and specialized training programs. The mean number of agreements between HPDs and

Table 2. Service portfolio of HPDs, according to the information obtained from SEFH's 2019 National Survey

Characteristic	Total	Ownership		Hospital size (nr beds)				
		Public	Private	\leq 100	101-250	251-500	501-999	\geq 1,000
Clinical management of drug therapy (%)								
- Selection	97.3	97.7	96.7	93.5	98.2	98.2	100.0	92.3
- Acquisition	98.9	99.4	98.1	100.0	98.2	98.2	100.0	100.0
- Drug management in off label use	99.4	100.0	98.5	97.2	100.0	100.0	100.0	100.0
- Technical reports for public procedures	54.2	77.2	17.5	34.3	43.3	65.3	88.2	76.9
Dispensing (%)								
- Admitted patients	97.2	98.9	94.4	100.0	94.5	98.2	100.0	92.3
- Ambulatory patients	81.5	90.9	66.7	76.9	78.7	84.7	90.1	84.6
- Outpatients	81.7	89.6	69.1	84.3	76.9	81.8	90.1	84.6
- Health centers	39.7	56.0	-	20.4	32.1	56.4	61.5	46.2
- Specialty centers	45.5	57.1	-	8.3	38.5	66.4	77.1	76.9
- Extended care facility	40.0	45.1	32.0	25.9	30.3	53.3	60.3	61.5
Preparation (%)								
- Sterile	70.6	82.3	51.9	55.6	62.0	84.7	90.1	84.6
- Non-sterile	79.8	95.4	54.9	47.2	84.1	88.3	95.5	100.0
Pharmacokinetics (%)								
- Measurement of drug levels	12.0	17.5	3.2	0.0	5.4	21.9	26.7	30.8
- Pharmacokinetic reports	34.1	49.2	10.1	3.7	15.8	68.7	64.2	76.9
Pharmacogenetics (%)								
- Analysis	2.2	3.6	0.0	3.7	0.0	0.0	5.3	15.4
- Pharmacogenetic reports	4.3	6.0	1.6	3.7	0.0	2.9	13.4	23.1

Table 3. Activities included in HPDs' service portfolios during 2018, according to the criteria in SEFH's 2019 National Survey

Activitie, mean (SD)	Total	Ownership		Hospital size (nr beds)				
		Public	Private	≤ 100	101-250	251-500	501-999	≥ 1,000
Clinical management of drug therapy								
- Drugs requested from PTC	11.6 (8.7)	13.8	8.1	7.4	8.8	14.8	17.5	21.9
- Drugs approved by PTC	9.1 (7.7)	11.6	5.3	5.4	7.0	10.7	14.8	19.3
- Off-label indications	112.3 (304.0)	174.7	12.9	16.1	12.8	166.6	257.5	750.4
Dispensation to admitted patients								
- Validated medication lines	479,796 (1,062,851)	420,312.4	97,003.7	57,846.7	149,741.1	566,840.6	1,210,926.4	3,007,244.1
- Pharmaceutical interventions	9,290.8 (32,357.0)	14,074.5	1,677.4	1,031.1	2,778.6	19,140.4	19,795.3	24,897.4
Dispensation to outpatients								
- Outpatients/month	929.1 (1,628.5)	1,413.8	157.8	78.3	269.5	1,259.8	2,439.4	4,914.5
- Outpatients/year	2,680.5 (6,081.0)	4,105.0	413.2	516.2	717.3	2,878.7	7,954.7	13,784.6
- Dispensations/year	15,256.4 (21,210.1)	21,072.2	6,000.4	1,223.9	7,041.2	18,560.4	39,973.8	67,421.3
Dispensation to day hospital patients								
- Patients with IMDs on biologics	106.4 (90.8)	166.7	10.5	22.1	46.2	211.9	512.5	983.7
- Patients with IMDs on treatment	20.1 (83.2)	32.0	1.0	1.3	3.1	27.4	63.3	92.4
- Patients on chemotherapy	1,205.1 (6,970.0)	1,828.1	213.7	58.9	1,158.0	1,217.4	2,158.3	4,385.9
Preparation								
- Repackaging of drugs	147,360 (340,800)	208,958.3	49,325.5	29,363.5	62,714.8	185,259.9	520,094.1	968,459.7
- Non-sterile formulations	17,687.8 (165,427)	27,483.4	2,097.7	966.4	6,905.2	8,609.6	86,646.3	42,632.4
- Sterile formulations	10,557.9 (37,678.4)	16,592.2	954.1	1,883.8	2,401.0	19,003.2	35,095.3	56,886.7
Clinical trials								
- Ongoing clinical trials	56.3 (231.3)	86.9	7.4	2.0	13.5	34.4	186.2	421.8
- New clinical trials	11.5 (50.2)	18.0	1.2	0.9	0.3	7.5	34.6	123.5
- Dispensation of CRD	1,124.6 (6,265.8)	1,761.9	110.2	4.4	261.9	1,022.2	2,462.7	12,083.5
Pharmacokinetics								
- Measurement of drug levels	747.1 (13,512.1)	1,215.9	1.0	0.0	0.0	486.8	3,315.0	7,351.0
- Pharmacokinetic reports	552.2 (5,292.3)	890.4	13.9	0.9	1.4	615.6	1,840.7	6,032.0

CRD: clinical research drugs; IMD: immunomediated disease; ME: multiple sclerosis; PTC: Pharmacy and therapeutics committee; SD: standard deviation.

Table 4. Outpatients and ambulatory patients treated at HPDs during 2018

Condition	Nr patients		
	Outpatients	Ambulatory patients	Total
Human immunodeficiency virus	139,403		139,403
Hepatitis B	26,054		26,054
Hepatitis C	27,074		27,074
Multiple sclerosis	38,595	7,381	45,976
Arthropathy	62,161	18,150	80,311
Psoriasis	21,976	3,702	25,678
Inflammatory bowel disease	21,972	17,291	39,263
Growth hormone deficiency	13,480		13,480
Anemia arising from chronic renal failure	44,182	17,207	61,389
Post-chemotherapy anemia/neutropenia	49,150		49,150
Neoplasm	117,817	443,492	561,309
Pulmonary hypertension	5,108		5,108
Severe asthma	5,183	4,744	9,927
Severe dyslipidemia	6,199		6,199
Rare disease	2,751	1,744	4,495
Off-label/foreign	46,427		46,427
Other	172,360	25,478	197,838

Figure 1. Number of cytotoxic admixtures and chemotherapy cycles prepared in 2018 by HPD, according to hospital ownership.

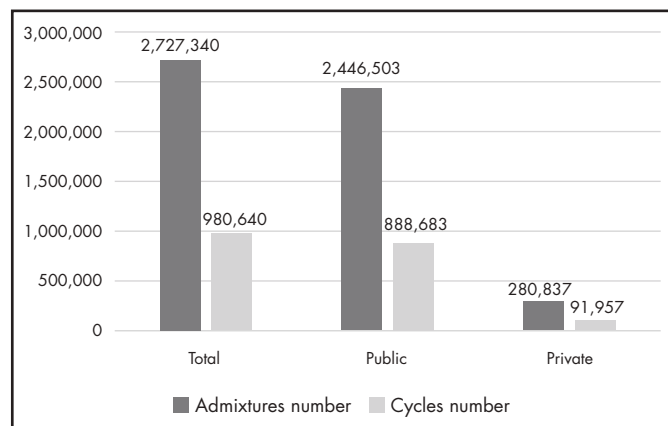
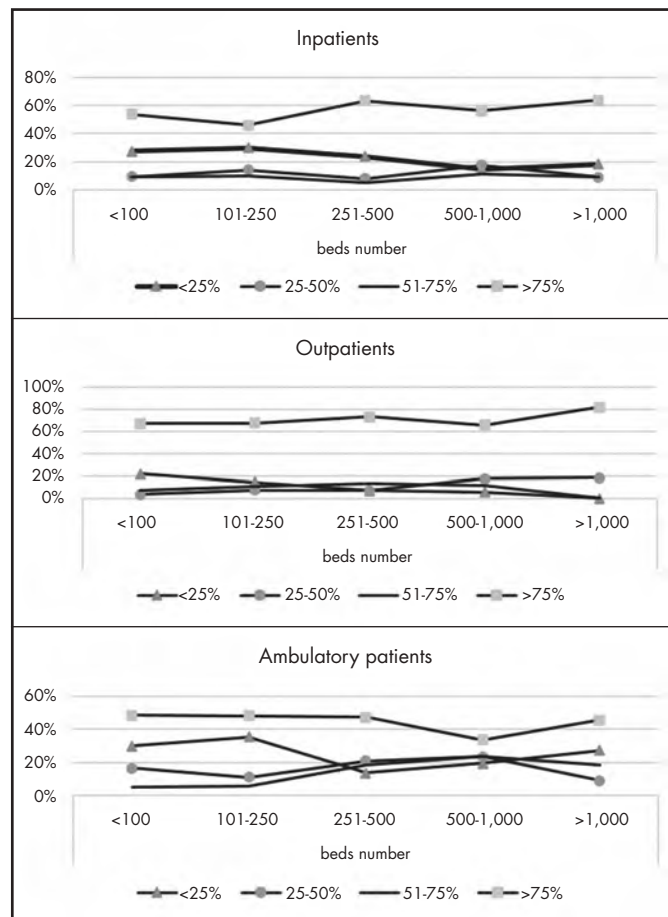


Figure 2. Percentage of patients benefiting from pharmaceutical care by size of hospital.



universities was 1.01 (SD: 0.96) with some variability across the different departments (median value: 1, IQR: 0-2). Specifically, 21.5% of HPDs had no agreements with any university and 27.5% had agreements with more than one. The mean number of undergraduate pharmacy students who were pursuing an internship in a HPD was 4.12 (SD: 8.26) In hospitals between 251 and 500 beds; in those between 501 and 1,000 beds, HPDs had a mean of 8.7 and 21.9 interns, respectively. At the same time, 290 hospital pharmacists held an associate professor at university, equivalent to a mean

of 0.8 (SD: 1.32) per HPD. Fifty-six percent of HPDs did not any associate professor at university.

A total of 29.7% of HPDs were accredited to hold specialized training programs, which were attended by a mean of 5.4 (SD: 2.4) residents per HPD. As many as 52.4% of HPDs accredited to offer residency programs had two tutors.

Two hundred-and-ninety-three pharmacists in all possessed a certification from the Board of Pharmacy Specialties (BPS), of whom the majority (55.3%) were certified for oncology, followed by pharmacotherapy and nutrition (19.1% and 18.0%, respectively). Certifications for mental health, infectious diseases, pediatrics and critical care were also reported.

Research

With regard to the participation of hospital pharmacists in research groups, 1,327 respondents said they participated in at least one group at local, national or international level. HPDs sponsored 248 research projects between 2016 and 2018, of which 4 were of an international nature.

A mean of 1.31 (SD: 2.23) HPD members had a PhD (1.9 in public and 0.3 in private hospitals). The mean number of PhDs per hospital size ranged between 0.7 in hospitals with less than 101 beds to 6 in those with more than 1,000 beds. In the last three years, 209 PhD dissertations had been defended, with a mean per HPD of 0.6 (SD: 1.5). Five hundred-and-eighty-eight final undergraduate year projects and 223 master's theses were completed.

As far as scientific output is concerned, 28.8% of HPDs answered the question on the cumulative annual impact factor (IF) of their 2018 publications. Of these HPDs, 60.7% reported an IF of 0 and 19.6% reported an IF ≥ 10 ; 25.8% of hospitals > 250 beds and 96.4% of those < 250 beds reported an IF of 0.

Discussion

In 2014, SEFH conducted the first survey addressed to the heads of Spanish hospital HPDs. The survey provided insight into the situation of HPDs at a national level¹⁸.

The second survey, conducted in 2019, was completed by over half of Spain's HPDs, which is significantly higher than the response rates obtained by surveys administered by SEFH's European and the American counterparts, which were in the region of only 30%^{14,15,17,22}. Response rates in the section dedicated to quantitative care activities performed between 2017 and 2018 were lower than those for the questions relative to pharmaceutical validation and intervention in admitted patients but similar to those in the sections on drug selection, quantification of care activities in outpatients, compounding, and pharmacokinetics, among others. Moreover, in the section devoted to research, specifically regarding the questions related to scientific output, the response rate was below 30%.

The HPD's service portfolio includes a series of activities around patients and their medications intended to make sure that every patient receives the treatment that is best suited to their clinical needs. Drug selection, the first step in the hospital's medication management system, is one of greatest responsibilities of the hospital pharmacist as it can significantly influence the quality of therapy²³. The survey revealed that drug selection was an activity performed by virtually all HPDs in our healthcare system. At the same time, at least one pharmacist participated in the pharmacy and therapeutics committees (PTCs) of all public hospitals and in nine out of ten of private hospitals. These findings are similar to those obtained by Durán *et al.*²⁴, whose analysis of the situation of PTCs at an international level showed a virtually universal participation of hospital pharmacists in such committees. In the same vein, EAHP's 2016 survey also showed that in 86% of hospitals surveyed at least one hospital pharmacist participated in the PTCs or its equivalent in each country⁵.

According to our survey, the number of drugs evaluated annually by PTCs was directly proportional to the size of the hospital they belonged to, but the proportion of drug evaluations resulting in the inclusion of the drug in the patients' treatment plan did not appear to be correlated with the size of the hospital. Moreover, the percentage of drugs approved by a PTC

obtained in SEFH's survey was similar to that found by Puigventós Latorre *et al.* in a study carried out 10 years earlier²⁵. Another study, carried out with oncological patients, showed a similar proportion of approved and rejected drugs²⁶. This seems to point to a certain uniformity in the evaluation and decision-making criteria of the different HPDs in Spain, probably following publication of the reports by the SEFH's GENESIS (Group of new drugs, standardization and investigation into drug selection) working group²⁷.

Furthermore, the HPDs' participation in drafting technical reports for public procurement processes was limited to one in every two hospitals, larger hospitals being those where hospital pharmacists played a greater role. However, it must be noted that medication tendering processes are normally managed centrally by the different autonomous regions, which means that hospital pharmacists may not always be directly involved.

It is not uncommon for patients to be treated for off-label indications, especially in pediatrics²⁸ and oncology²⁹. The SEFH survey reported over 150 reports by hospital pharmacists for off-label uses of a drug; if only the larger hospitals are considered, the number of reports soars to 700.

Dispensing of drugs to inpatients is part of the service portfolio of the majority of HPDs, together with validation of treatments and pharmaceutical interventions which, according to the survey, interventions were required for 2% of medication lines. Several studies have looked at the impact of pharmaceutical interventions in the case of polymedicated patients and have demonstrated a reduction in medication-related problems³, and even a decrease in hospital admissions. One such study is a metaanalysis that looked into the role of hospital pharmacists, where 55% of studies found a statistically significant reduction in hospital readmissions, ranging from 3.3 to 30%³⁰. Considering the high number of prescriptions dispensed in every hospital, and the substantial resources involved, it is essential to develop the tools required to facilitate treatment validation^{31,32}.

Care of and dispensation to non-admitted patients were performed by 8 in every 10 HPDs, with outpatients accounting for over 75% of beneficiaries of those tasks in over 60% of HPDs. Our data stand in sharp contrast to those reported by studies carried out in the United States, where over half of the HPDs analyzed did not include these activities in their service portfolio, and 18% had the accreditation required to perform them¹⁷. Although the number of outpatients treated at HPDs varied significantly depending on the type of ownership and the size of each hospital, some similarities were observed regarding the number of times patients visited the pharmacy (around 5 times a year). It was also observed that treatment for HIV was the most frequent reason for such visits, followed by cancer treatment and biological therapies, showing an increase with respect to 2014 of 23.7%, 82.7% and 41.7%, respectively¹⁸.

There was also a significant increase as compared with 2014 in the number of sterile formulations prepared, which rose by over 60%¹⁸ as a result of the compounding of cytotoxics and other parenteral admixtures and ophthalmic preparations. The latter were prepared by 7 of every 10 HPDs and by over 90% of HPDs in large hospitals. This shows that the pharmaceutical industry is currently not meeting the needs of all ophthalmological patients, making it necessary for many more HPDs to prepare these medications in aseptic conditions. The sheer amount and variety of preparations was such that in 2018 a consensus document was drawn up between SEFH and the Spanish Ophthalmological Society listing the medications for which off-label indications are backed by scientific evidence and providing a series of general recommendations to prepare them. This has gone a long way toward bridging the many therapeutic gaps that still exist in this realm³³.

The survey indicated that approximately 55 million medication doses were repackaged in 2018, which is in line with the figure for 2014¹⁸. It is important for the pharmaceutical industry and the healthcare authorities to become aware of the burden that unit-drug repackaging represents for HPDs so that the necessary steps are taken to address the problem.

The survey revealed that HPDs were increasingly involved in the management of the clinical trials, whose number doubled with respect to 2014¹⁸. With a total number of over 20,000 clinical trials, it is essential to make sure that HPDs are provided with the time and the resources required to undertake their research. In a study dedicated to evaluating the complexity of clinical trials from the perspective of an HPD, Calvin *et al.* assigned a score to each trial depending on the resources it required and the level of risk it

entailed. They observed that the factors that most statistically significantly contributed to complexity are the actual preparation of drug in investigation within the HPD and the number of professionals involved, determining that approximately half the studies performed in their department were of intermediate complexity³⁴. Development of such scores could be a sound method to estimate the research workload in an HPDs based on the number of studies undertaken. It was striking in this context to find out that despite the complexity involved in management of the clinical trials, HPDs reported poor IT access with just one in every five possessing appropriate research-specific software¹⁹.

Although monitoring the concentrations of certain medications in biological fluids is a recommended practice to establish the optimal dose for each patient, the survey showed that most HPDs were not involved in such monitoring. In fact, only 12% of HPDs monitored medication levels in biological fluids and nearly 35% prepared pharmacokinetic and dose adjustment reports, which was only slightly higher than in 2014¹⁸. A comparison of these results with those of ASHP surveys²² shows a considerable difference, as pharmacists in over half of US hospitals were entitled to request drug level and other laboratory tests, with vancomycin being the most commonly tested medication.

Pharmacogenetics was scarcely implemented in Spanish HPDs, with fewer than 5% of HPDs doing any work in that area. This is in line with the situation in the US where nearly 90% of HPDs do not carry out any pharmacogenetic work.

Several institutions and organizations have recognized that HPDs should play a leading role in any program introduced to ensure drug safety^{35,36}. In our country, SEFH's so-called 2020 initiative emphasizes the important role pharmacists must play in managing drug safety³⁷. SEFH's 2014 survey revealed the involvement of hospital pharmacists in activities related to drug safety with more than 9 out of 10 hospitals operating some kind of system to report adverse events and issue alerts¹⁸. The 2019 survey elicited more specific answers regarding these activities and showed that only 60% of HPDs systematically recorded medication-related errors, and that pharmacists were members of the hospital's clinical safety committee in just over half of responding hospitals. According to the 2007-2011 report on the implementation of safe drug use practices in Spanish hospitals³⁸, reporting of medication errors stood out as one of the key areas for improvement.

The 2019 survey paid special attention to the different levels of education and training within HPDs, i.e. undergraduate and postgraduate education and ongoing training. In Spain, all pharmacy graduate degree programs are required to include at least one supervised practice module to be performed either in a community pharmacy or an HPD under the supervision of a professional tutor. About 80% of HPDs had an agreement with at least one university to help them with their educational program, but the number of hospital pharmacists holding an associate professor position at a university was still low, although the number had increased over the previous five years¹⁹.

As regards the 4-year-long pharmacy residency program (FIR), one in every three HPDs was accredited to deliver the required training. Each of these HPDs had a mean of 5.4 residents and over half of them had at least 2 tutors. An analysis of the US model, where the residency program lasts 2 years, the first one consisting of generic training (PGY1) and the second (voluntary) year allowing residents to specialize in a specific domain (PGY2), shows that 32.7% of staff pharmacists completed the first year and 11.2% the second. These percentages exceeded 60% and 30%, respectively, in hospitals with over 600 beds²². Although SEFH's 2019 survey did not provide information on the number of specialist pharmacists in Spain that acquired their specialist status after completion of the FIR program, taking into consideration that the program was introduced in the 1980's as a prerequisite to become a hospital pharmacist, it is to be expected that virtually all practicing hospital pharmacists have gone through it. The picture in Europe is fairly heterogeneous. While residency programs in France, Italy, Belgium, and the Netherlands are compulsory by law, other countries such as the UK, Germany, and Austria, among others, do not offer residency programs as such. What these countries offer is ongoing pharmacy practice programs addressed to pharmacists who have completed their postgraduate training⁹.

Ongoing training and continuous professional development are essential for any healthcare provider as they are the only way in which they can hone their previously-acquired skills and learn new ones to be able to meet the ever-evolving demands of their job. SEFH's 2015-2019 Strategic Program made specific reference to knowledge management, which was to be implemented through such activities as an ongoing professional development program and training courses aimed toward BPS certification. The 2019 survey showed that about 300 hospital pharmacists were BPS-certified, which the 15% of the total number pharmacist, and twice the amount obtained in 2014¹⁸. Although most respondents were BPS-certified in oncology care and nutrition support, higher numbers of pharmacists were also BPS certified in pharmacotherapy, mental health and, to a lesser extent, in pediatric, infectious diseases and critical care. In a recent study, Pedersen *et al.* found that 29.4% of HPDs in the United States had at least one BPS-certified pharmacist, and 79.7% of HPDs had at least one pharmacy technician holding a PTCEB (Pharmacy Technician Certification Board) certification.

Lastly, the interest of hospital pharmacist in research was evidenced by the increase of the number of PhD in each responding HPD, which increased by 36%, with respect to 2014. Participation of HPD members in directing PhD dissertations, master's theses and final undergraduate year projects experienced an even greater increase¹⁸. HPDs also seem to be more willing to become involved in multidisciplinary research groups, with hospital pharmacists actually leading nearly 250 of such projects over a three-year period. However, this high interest and active participation have not yet reflected themselves in the quantity and quality of publications by HPDs probably because of the time that must elapse between the start of a project and publication of its first results. In any case, the cumulative IF of HPD publications has increased by nearly 20% as compared with 2014¹⁸.

The results of the survey examined in this paper should be interpreted in the light of a few limitations, the most important of which are the survey's voluntary nature and its length and complexity, especially the section devoted to healthcare activities. Some of the questions were not easy to understand and respondents had to figure them out by themselves. Moreover, one in every four HPDs were in monographic hospitals, and some of the questions were not relevant to their specific nature. Although the questions under each of the eight domains made explicit reference to the year 2019, questions in the healthcare activities section referred to 2017 and 2018, which was a different time period. Despite the foregoing, the sample size obtained was large enough to draw valid conclusions and make founded recommendations for improvement. Having said this, comparisons with the 2014 survey must be taken with caution as the universe of HDPs examined in 2014 was different from that in the 2019 questionnaire.

In summary, the data provided by the 2019 survey suggest that Spanish HPDs pay a great deal of attention to non-admitted patients, with very significant year-on-year increases and a special emphasis on patients with cancer and those receiving biological therapies. The survey shows an increase in compounding activities as well as an insufficient involvement of HDPs in clinical pharmacokinetic and pharmacogenetic activities. HPDs are clearly committed to education while in the realm of research, scientific output is still rather limited despite the increase in the number of PhDs working in the HDPs and the high amount of PhD theses directed. SEFH has vouched to regularly update this information to stay abreast of the evolution of the hospital pharmacy profession in Spain.

Funding

This study was funded by the Spanish Society of Hospital Pharmacists.

Acknowledgements

The authors would like to thank the different hospital pharmacy department heads who agreed to take the survey as well as SEFH's regional representatives for their help in making this project known to as wide an audience as possible. Our thanks also go to SEFH's staff members for their continuing support and valuable work.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

This article provides information about the overall situation of Spanish hospital pharmacy departments regarding their service portfolio and care activities, and the stage of development of their educational and research resources. Despite the existence of questionnaires dedicated to specific aspects of hospital pharmacy services, no questionnaires were available in our country that provided a general overview of such services.

The questionnaire presented in this paper provides a quantification of hospital pharmacy activities according to the products and services defined as essential both by the profession and by the Spanish Society of Hospital Pharmacists. This basic analysis should inspire the design and planning of annual surveys that include the different domains of our specialty, along the lines of what has been done by the European Association of Hospital Pharmacists and the American Society of Health-System Pharmacists. This would not only allow us to benchmark our performance but also to obtain the knowledge required to ensure the advancement of our profession.

Appendix 1. 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 (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 N. Sra. del Carmen (Zaragoza), Hospital Viamed Montecana (Zaragoza), CRP Nuestra Sra. del Pilar (Zaragoza), Royo Villanova (Zaragoza), Hospital Real de Nuestra Sra. de Gracia (Zaragoza), Hospital Ernest Lluch (Calatayud), Hospital General de la Defensa (Zaragoza), Hospital Universitario Miguel Servet (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 (Mirandas 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 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 Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona), Hospital del Mar (Barcelona), Parc Sanitari Sant Joan de Deu (Sant Boi de Llobregat), Clínica Girona (Girona), Hospital de Sant Celoni (Sant Celoni), Institut Català d'Oncologia (Hospital 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 Bellvige (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 Torrelodones (Torrelodones), Hospital Guadarrama (Guadarrama), Hospital Central de la Cruz Roja (Madrid), Hospital La Fuenfria (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 Torrevieja (Torrevieja), 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), 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 (Alicante), Hospital Arnau de Vilanova (Valencia). **Extremadura:** Complejo Hospitalario Universita-

rio 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 Landazabal (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), QuironSalud Bizkaia (Erandio), HUA Xagorritxu (Vitoria), Hospital San Eloy (Barakaldo), Hospital Alto Deba (Arrasate-Mondragón), Hospital de Zumárraga-osi goierri Alto Urola (Zumárraga), Santa Marina (Bilbao), Clínica Imaq 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).

Bibliography

1. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 177 (25 de julio de 2015).
2. Margusino-Framiñán L. Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-9.
3. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Beobide-Telleria 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.
4. 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.
5. Domingo-Chiva E, Cuesta-Montero P, Monsalve-Naharro JA, Marco-Del Río J, Catalá-Ripoll JV, Díaz-Rangel M, et al. Equipo multidisciplinar de atención al paciente crítico: ¿qué aporta la integración del farmacéutico? *Ars Pharm Internet.* 2018;59(3):153-61.
6. Kiesel E, Hopf Y. Hospital pharmacists working with geriatric patients in Europe: a systematic literature review. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2018;25(e1):e74-81.
7. Pérez JAM, Macaya C. La formación de los médicos: un continuo inseparable. *Educ Médica.* 2015;16(1):43-9.
8. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE nº 159 (4 de julio de 2007).
9. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE nº 128 (29 de mayo de 2003).
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 oncological pharmaceutical care situation in Spain. *Farm Hosp.* 2019;43(6):194-201.
12. García-Martín Á. Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias. *Farm Hosp.* 2017;3(3):357-70.
13. Kohl S. EAHF releases results of 2019 medicines shortages survey. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2020;27(4):243.
14. 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 Sci Pract.* 2018;25(5):237-44.
15. 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 Sci Pract.* 2017;24(5):258-65.
16. Schneider PJ, Pedersen CA, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2017. *Am Soc Health-Syst Pharm.* 2018;75(16):1203-26.
17. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Monitoring and patient education-2018. *Am Soc Health-Syst Pharm.* 2019;76(14):1038-58.
18. Pérez-Encinas M (coordinadora). Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [Inter-

- nef]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [accessed 10/16/2020]. Available at: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
19. Pérez-Encinas M (coordinadora). Informe sobre la situación de los Servicios de Farmacia hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [Internet]. 2ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020 [accessed 10/16/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/biblioteca-virtual.php>
 20. Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MÁ. 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.
 21. Grupo TECNO 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
 22. 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.
 23. Vázquez-Mourelle R, Carracedo-Martínez E, Figueiras A. Impact of removal and restriction of me-too medicines in a hospital drug formulary on in- and outpatient drug prescriptions: interrupted time series design with comparison group. *Implement Sci.* 2019;14(1):75.
 24. Durán-García E, Santos-Ramos B, Puigventós-Latorre F, Ortega A. Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(3):475-83.
 25. Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME. Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales en España. *Farm Hosp.* 2011;35(6):305-14.
 26. Lozano-Blázquez A, Calvo-Pita C, Carbajales-Álvarez M, Suárez-Gil P, Martínez-Martínez F, Calleja-Hernández MÁ. Drug assessment by a Pharmacy and Therapeutics committee: from drug selection criteria to use in clinical practice. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:527-35.
 27. Informes del Grupo de Novedades, Estandarización e Investigación en la Selección de Medicamentos (GENESIS) de la SEFH [accessed 10/10/2020]. Available at: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
 28. Arocas Casañ V. Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados. *Farm Hosp.* 2017;(3):371-81.
 29. García-Muñoz C. Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados. *Farm Hosp.* 2018;(01):5-9.
 30. Bach QN, Peasah SK, Barber E. Review of the Role of the Pharmacist in Reducing Hospital Readmissions. *J Pharm Pract.* 2019;32(6):617-24.
 31. Reis WC, Bonetti AF, Bottacin WE, Reis AS, Souza TT, Pontarolo R, *et al.* Impact on process results of clinical decision support systems (CDSSs) applied to medication use: overview of systematic reviews. *Pharm Pract.* 2017;15(4):1036-1036.
 32. Ibáñez-García S, Rodríguez-González C, Escudero-Vilaplana V, Martín-Barbero ML, Marzal-Alfaro B, De la Rosa-Triviño JL, *et al.* Development and Evaluation of a Clinical Decision Support System to Improve Medication Safety. *Appl Clin Inform.* 2019;10(3):513-20.
 33. Fuentes-Irigoyen R, Martín de Rosales Cabrera AM, Riestra AC, Vila MN, Dávila-Pousa C, Alonso Herreros JM, *et al.* Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations. *Farm Hosp.* 2018;42(2):82-8.
 34. Calvin-Lamas M, Pita-Fernández S, Pertega-Díaz S, Rabunal-Álvarez MT, Martín-Herranz I. A complexity scale for clinical trials from the perspective of a pharmacy service. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2018;25(5):251-6.
 35. NQF: Safe Practices for Better Healthcare – 2010 Update [Internet] [accessed 11/09/2020]. Available at: https://www.qualityforum.org/Publications/2010/04/Safe_Practices_for_Better_Healthcare_%E2%80%93_2010_Update.aspx
 36. Developed through the ASHP Section of Inpatient Care Practitioners Section Advisory Group on Medication Safety and approved by the ASHP Council on Education and Workforce Development on February 21, 2012; by the ASHP Board of Directors on April 13, 2012; ASHP statement on the role of the medication safety leader. *Am Soc Health-Syst Pharm.* 2013;70(5):448-552.
 37. Grupo de trabajo 2020. Líneas Estratégicas y objetivos. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [accessed 11/09/2020]. Available at: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/>
 38. Ministerio de Sanidad y Consumo. 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; Informes, estudios e investigación 2012. [Accessed 10/16/2020]. Available at: http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/EPS_MEDICAMENTOS_Corregido.pdf
 39. Garattini L, Padula A. Hospital Pharmacists in Europe: Between Warehouse and Prescription Pad? *PharmacoEconomics.* 2018;2(3):221-4.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Eficacia y seguridad de una nueva formulación de enjuague bucal de dexametasona para el manejo de la estomatitis en pacientes con cáncer

Effectiveness and safety of a novel dexamethasone mouthwash formulation in managing stomatitis in cancer patients

Xènia Fernández-Sala¹, Jaime Barceló-Vidal¹, Ignasi Tusquets^{2,3,4}, David Conde-Estévez^{1,3,4}¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari del Mar, Barcelona. España. ²Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari del Mar, Barcelona. España. ³Instituto de Investigación Hospital del Mar (IIMM), Barcelona. España. ⁴Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

David Conde-Estévez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitari del Mar
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona, España.Correo electrónico:
dconde@hospitaldelmar.catRecibido el 21 de abril de 2020;
aceptado el 16 de septiembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11460

Cómo citar este trabajo

Fernández-Sala X, Barceló-Vidal J, Tusquets I, Conde-Estévez D. Eficacia y seguridad de una nueva formulación de enjuague bucal de dexametasona para el manejo de la estomatitis en pacientes con cáncer. Farm Hosp. 2021;45(1):41-4.

Resumen

Objetivo: Describir una nueva formulación de enjuague bucal con dexametasona y analizar su efectividad y seguridad en pacientes que reciben agentes antineoplásicos que producen estomatitis.**Método:** Estudio observacional prospectivo realizado en un hospital universitario entre marzo de 2017 y noviembre de 2019. Se incluyeron los pacientes que iniciaron everolimus. El tratamiento consistió en enjuagar con solución oral de dexametasona dos veces al día hasta la interrupción del tratamiento con everolimus. Se reclutó una segunda cohorte de pacientes con estomatitis inducida por otros agentes antineoplásicos con alta probabilidad de provocar estomatitis. Se evaluó la efectividad y seguridad del enjuague bucal con dexametasona.**Resultados:** Se reclutaron nueve pacientes en profilaxis con formulación de enjuague bucal con dexametasona; seis pacientes presentaban un diagnóstico de cáncer de mama, dos de tumor neuroendocrino y uno de carcinoma renal. Cuatro pacientes desarrollaron estomatitis leve (grado 1-2) y tres pacientes discontinuaron everolimus por otros eventos adversos relacionados con el tratamiento. Se prescribió enjuague bucal con dexametasona en cinco pacientes con estomatitis existente como tratamiento. Todos los pacientes lograron una reducción significativa de la gravedad de la estomatitis tras iniciar el enjuague bucal con dexametasona. En general, el nuevo enjuague bucal con dexametasona fue bien tolerado y no se requirieron reducción de dosis ni interrupción debido a estomatitis.

Abstract

Objective: To present a new dexamethasone mouthwash formulation and analyze its effectiveness and safety among patients receiving stomatitis-producing antineoplastic agents.**Method:** Prospective observational study conducted in a university hospital between March 2017 and November 2019. Consecutive patients starting everolimus were enrolled. Patients were instructed to rinse dexamethasone mouthwash formulation twice daily until discontinuation of everolimus. A second cohort of patients with existing stomatitis induced by high probability of producing stomatitis chemotherapy therapies was also recruited to assess treatment effectiveness. Effectiveness and safety of dexamethasone mouthwash formulation was assessed.**Results:** Dexamethasone mouthwash formulation was prescribed in nine patients as prophylaxis. Six patients were diagnosed with breast cancer, two with neuroendocrine tumor and one with renal cell carcinoma. Four patients developed mild stomatitis (grade 1-2) and three patients discontinued everolimus due to other treatment-related adverse events. In addition, dexamethasone mouthwash formulation was prescribed as treatment in five patients with existing stomatitis. All patients achieved a significant reduction in the severity of stomatitis after starting the dexamethasone mouthwash formulation. In both cohorts, dexamethasone mouthwash formulation was well tolerated and neither dose reduction nor discontinuation related to stomatitis was required.

PALABRAS CLAVE

Dexametasona; Estomatitis; Enjuague oral; Everolimus; Afatinib.

KEYWORDS

Dexamethasone; Stomatitis; Mouthwash; Everolimus; Afatinib.



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

Conclusiones: La nueva formulación de enjuague bucal con dexametasona podría considerarse una alternativa adecuada para el manejo de la estomatitis.

Introducción

La estomatitis es un efecto adverso secundario habitual de la quimioterapia. Consiste en la aparición de lesiones ulcerosas dolorosas en la cavidad bucal que podrían impedir la ingesta de alimentos y convertirse en fuente de infecciones secundarias¹, reduciendo la adherencia al tratamiento quimioterápico y mermando la calidad de vida del paciente derivando en muchos casos en una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, lo que podría afectar la supervivencia².

El uso profiláctico de un enjuague bucal formulado con dexametasona (EFD) sin alcohol ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia y severidad de la estomatitis en pacientes con cáncer de mama tratadas con everolimus³. En el presente estudio, las pacientes se enjuagaron la boca cuatro veces al día con una solución de 0,1 mg/ml de dexametasona sin alcohol comercializada en los Estados Unidos. A las 8 semanas, la incidencia de estomatitis de grado 2 o superior fue del 2,4%, frente al 33% obtenido en el estudio BOLERO-2. La incidencia de estomatitis independientemente de su gravedad alcanzó el 21,2% frente al 67% obtenido en el mencionado estudio³. Los eventos adversos (EA) relacionados con el EFD fueron muy escasos, registrándose únicamente dos casos de candidiasis oral³.

La hipótesis de que la estomatitis asociada a everolimus podría derivarse de un proceso inflamatorio^{4,5} sugiere que enjuagues bucales basados en corticoesteroides podrían resultar efectivos para su tratamiento^{6,7}.

Sin embargo, el principal inconveniente de esta estrategia es la ausencia de enjuagues de dexametasona o de fórmulas magistrales estandarizadas en el mercado europeo. Además, no existen evidencias acerca de la eficacia del tratamiento con dexametasona en indicaciones de everolimus distintas al cáncer de mama ni en otros agentes causantes de estomatitis.

Nuestro objetivo en este estudio ha sido analizar el uso de una nueva formulación de EFD y evaluar su eficacia y seguridad en la prevención de estomatitis en pacientes tratados con everolimus. El EFD también fue evaluado como posible tratamiento para la estomatitis derivada de tratamientos quimioterápicos con una elevada capacidad de producir estomatitis.

Métodos

Se trata de un estudio prospectivo observacional llevado a cabo en un hospital universitario entre marzo de 2017 y noviembre de 2019. Los sujetos se distribuyeron en dos cohortes. La primera estaba integrada por una serie de pacientes oncológicos consecutivos tratados con everolimus, independientemente de su indicación. La segunda cohorte incluía pacientes en quimioterapia con afatinib y fluorouracilo que habían desarrollado estomatitis de grado 2 o 3. Los sujetos de esta cohorte fueron seleccionados a discreción del investigador con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución. Se excluyó a los pacientes menores de 18 años y a aquellos con alergia a la dexametasona o a los excipientes.

Los datos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes, incluyéndose información demográfica, clínica y relativa a la eficacia/seguridad del EFD utilizado. Asimismo, se recabaron datos relacionados con el tratamiento oncológico administrado, el diagnóstico, el momento en que se inició la administración del enjuague y la duración del tratamiento.

La tabla 1 muestra la composición del enjuague utilizado. En la cohorte preventiva, el EFD comenzó a administrarse al inicio del tratamiento antineoplásico. A diferencia de lo establecido en el ensayo SWISH³, y para mejorar la adherencia, se instruyó a los pacientes a realizar sólo dos enjuagues diarios con dexametasona durante el tratamiento antineoplásico. La cohorte de tratamiento comenzó a utilizar el EFD a discreción del investigador. Los pacientes de este grupo podían utilizar el enjuague dos o cuatro veces al día, según criterio del investigador.

En la cohorte preventiva, el principal criterio de evaluación fue la incidencia de estomatitis, evaluada por el oncólogo tras el comienzo del tratamiento con el EFD. La incidencia de estomatitis (en general y discriminada por grados) se determinó en términos de recuentos y porcentajes a lo largo de todo el tratamiento.

Conclusions: Dexamethasone mouthwash formulation could be considered as a suitable alternative for stomatitis management.

Tabla 1. Enjuague bucal formulado con dexametasona

Enjuague bucal con 0,1 mg/ml de dexametasona	
Dexametasona fosfato sódico	0,05 g
Carboximetilcelulosa sódica 1%	5 g
Glicerina 15%	75 ml
Polisorbato 20 (Tween 20®)	2 gotas
Agua conservante	csp 500 ml
Agua conservante	
Metil 4-hidroxi benzoato (Nipagin®)	0,25 g
Propil 4-hidroxi benzoato (Nipazol®)	0,11 g
Agua purificada	csp 500 ml

Entre los criterios de evaluación secundarios utilizados cabe destacar la duración de administración de EFD, la necesidad de interrumpir el tratamiento antineoplásico o de reducir la dosis del mismo por la aparición de estomatitis u otros EA. La evaluación de la adherencia al tratamiento con el EFD se realizó en base a los registros farmacológicos y a entrevistas realizadas en el momento en que los pacientes recogían la medicación en el servicio de farmacia, utilizando la Escala de Adherencia a la Medicación de Morisky^{8,9}.

Los EA fueron clasificados según la versión 5.0 de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE)⁹. Los valores de eficacia y seguridad fueron comparados con los descritos en los ensayos clínicos pivotaes de everolimus (Afinitor®).

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se representaron mediante la mediana y el rango intercuartílico (RIC) y las cualitativas se describieron a través de tablas de frecuencias (números absolutos y porcentajes). El análisis estadístico se realizó utilizando el programa STATA versión 15.1 (StataCorp, College Station, Texas, EE. UU.).

Resultados

El estudio analizó un total de 14 pacientes (Tabla 2).

Cohorte preventiva

En esta cohorte se incluyeron nueve pacientes. Las características de los pacientes y del tratamiento administrado se resumen en la tabla 2. La cohorte estaba integrada por ocho mujeres y un hombre, de una mediana de edad de 70 años (RIC: 7). Seis pacientes tenían un diagnóstico de cáncer de mama (CM), dos de tumor neuroendocrino (TNE) y uno de carcinoma de células renales (CCR).

El criterio de evaluación primario para estomatitis de grado 2 o superior se cumplió en uno de los nueve pacientes (11%).

En tres pacientes fue necesario reducir la dosis de everolimus (el tiempo mediano hasta la reducción de la dosis fue de 55 días, RIC: 124). Cuatro de los nueve pacientes desarrollaron estomatitis leve (grado 1-2). Tres de los nueve pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento con everolimus debido a otros EA relacionados con el tratamiento, particularmente fatiga y erupciones cutáneas (Tabla 2).

El enjuague fue bien tolerado sin provocar molestia alguna. La adherencia fue del 100%.

En dos pacientes diagnosticadas con CM fue preciso reducir la dosis. La interrupción del tratamiento fue debido bien a la progresión de la enfermedad (dos pacientes) o bien a algún EA (tres pacientes). Cabe destacar que una paciente sigue en tratamiento tras 3 años sin haber desarrollado estomatitis.

En las pacientes con TNE se registró una gran variabilidad en la duración del tratamiento con everolimus, que osciló entre 3 semanas y 7 meses. En ambas pacientes fue preciso suspender el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad o a la aparición de EA.

Por último, el único paciente con carcinoma renal tuvo que empezar el tratamiento con 5 mg de everolimus por insuficiencia hepática. A las 5 semanas se observó progresión de la enfermedad.

Ningún paciente de nuestra cohorte presentó candidiasis como resultado del uso del EFD.

Cohorte de tratamiento

El total de pacientes ya en tratamiento en que se indicó el enjuague fue de cinco, cuatro mujeres y un hombre. La mediana de edad fue de 65 años (RIC: 18) (Tabla 2).

En todos los pacientes, a excepción del que recibía tratamiento con everolimus, fue necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Es interesante destacar que en todos los pacientes se evidenció una reducción en la gravedad de la estomatitis tras el tratamiento con el EFD.

En este grupo, un paciente tenía el diagnóstico de TNE, otra de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y tres de cáncer colorrectal (CCR).

El paciente con TNE comenzó a recibir everolimus como tratamiento para su patología, debiéndose interrumpir la terapia por la aparición de estomatitis de grado 2 un mes más tarde. Tras 2 semanas de tratamiento con EFD, consiguió reducirse la estomatitis a grado 1 y reiniciar el tratamiento con everolimus. Finalmente, la estomatitis desapareció.

La paciente con CPNM comenzó su tratamiento con 30 mg de afatinib. A pesar de obtenerse una respuesta parcial, fue necesario reducir la dosis y, eventualmente, suspender el tratamiento a causa de la aparición de una estomatitis de grado 2. Tras la atenuación de la gravedad de la estomatitis (que se redujo a grado 1), y la aparición de evidencias de progresión de la

enfermedad, se reanudó la administración de 30 mg de afatinib combinado con el EFD. Un mes más tarde, tras la desaparición total de la estomatitis, se indicó un aumento de la dosis de afatinib a 40 mg. No se observó nueva aparición de estomatitis y, lo que es más relevante, se registró una respuesta parcial al tratamiento. Seis meses después hubo que reducir la dosis de afatinib por una erupción cutánea de grado 2 hasta progresión de la enfermedad.

La primera de las tres pacientes con CCR recibió quimioterapia a base de FOLFOX (leucovorina + fluorouracilo + oxaliplatino), desarrollando estomatitis de grado 3 tras 11 ciclos. Tras aplicarse un enjuague bucal con bicarbonato y hialuronato sin mejoría alguna, se optó por reducir la dosis de FOLFOX y añadir el EFD. El resultado fue una leve mejoría en la estomatitis. Dos ciclos más tarde se registró una estomatitis grave, obligando a un cambio de tratamiento.

La segunda paciente con CCR también recibió FOLFOX, desarrollando una estomatitis de grado 2 tras el primer ciclo. En consecuencia, se optó por reducir la dosis de fluorouracilo y se indicó el enjuague cuatro veces al día durante los primeros 5 días del ciclo. Finalmente, tras varias reducciones de dosis, hubo que suspender la administración del bolo de fluorouracilo del cuarto ciclo debido a una mala tolerancia del tratamiento y la aparición de estomatitis.

La última paciente con CCR inició el tratamiento con FOLFOX-bevacizumab. Además de otros EA, se registró la aparición de estomatitis de grado 1 a partir del primer ciclo, lo que obligó a realizar varias reducciones de dosis. Tras 14 ciclos, la estomatitis aumentó a grado 2, por lo que se indicaron enjuagues con dexametasona cuatro veces al día durante los primeros 5 días de cada ciclo. De este modo se consiguió reducir la

Tabla 2. Características de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad (años)	Fármaco antineoplásico	Dosis inicial	Reducción de dosis	Indicación	Indicación enjuague dexametasona	Duración aplicación enjuague (días)	Grado de estomatitis al inicio del uso del enjuague	Grado de estomatitis al final del uso del enjuague	EA por los que se redujo la dosis / interrumpió el tx
1	Mujer	70	Everolimus	10 mg	5 mg	CM	Preventiva	Aún en tx	NA		
2	Mujer	66	Everolimus	10 mg		CM	Preventiva	287	NA		Progresión de la enfermedad
3	Mujer	75	Everolimus	10 mg	5 mg	CM	Preventiva	63	NA		Fatiga grado 3 Erupción cutánea grado 2
4	Mujer	71	Everolimus	5 mg		TNE	Preventiva	24	NA		Perforación intestinal
5	Mujer	64	Everolimus	10 mg	5 mg	TNE	Preventiva	286	NA	2	Progresión de la enfermedad
6	Mujer	70	Everolimus	10 mg		CM	Preventiva	46	NA	1	Diarrea grado 2 Fatiga grado 2 Anorexia grado 2
7	Mujer	57	Everolimus	10 mg		CM	Preventiva	122	NA		Progresión de la enfermedad
8	Hombre	84	Everolimus	5 mg		CR	Preventiva	36	NA	1	Progresión de la enfermedad
9	Mujer	58	Everolimus	10 mg		CM	Preventiva	21	NA	1	Erupción cutánea grado 3
10	Hombre	52	Everolimus	10 mg		TNE	Tratamiento	29	2		
11	Mujer	73	Afatinib	40 mg	30 mg	CPNM	Tratamiento	62	2		Erupción cutánea grado 2 Progresión de la enfermedad
12	Mujer	55	FOLFOX	80%	60%	CCR	Tratamiento	10	3	1-2	Progresión de la enfermedad
13	Mujer	65	FOLFOX	100%	80%	CCR	Tratamiento	5	2	1	
14	Mujer	77	FOLFOX-BVZ	80%	60% + interrupción BVZ	CCR	Tratamiento	5	2	1	

BVZ: bevacizumab; CCR: cáncer colorrectal; CM: cáncer de mama; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CR: carcinoma renal; FOLFOX: ácido fólico + fluorouracilo + oxaliplatino; TNE: tumor neuroendocrino; Tx: tratamiento.

gravedad de la estomatitis a grado 2, requiriéndose la administración de lidocaína para aliviar el dolor en la boca.

Discusión

Para nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que analiza los resultados de un EFD alternativo para pacientes sometidos a un tratamiento de quimioterapia con alta probabilidad de producir estomatitis. El estudio también evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo del EFD utilizado.

Nuestro protocolo difiere del utilizado en el ensayo SWISH, en que se instruyó a los pacientes de la cohorte preventiva a usar el EFD dos veces al día para facilitar el cumplimiento terapéutico¹⁰, que se incrementó al 100%. Creemos que el 95% de cumplimiento descrito en el estudio SWISH podría no replicarse en la vida real utilizando la frecuencia de uso recomendada por sus autores³. El uso del EFD también se indicó a lo largo del tratamiento anti-neoplásico en la cohorte preventiva para evitar la reparación de la estomatitis.

En la cohorte preventiva, la incidencia de estomatitis de grado 2 o superior fue inferior a la descrita en el ensayo pivotal BOLERO-2, a pesar del reducido número de la muestra [una (11%) de un total de nueve pacientes en el presente estudio, frente a 159 (33%) de 482 pacientes en el estudio BOLERO-2]. En 8 semanas el EFD consiguió reducir la incidencia de estomatitis de cualquier grado de gravedad, y de estomatitis de grado 2 o superior, en un 27% y un 59%, respectivamente, en comparación con lo publicado en el estudio BOLERO-2.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que, a las 8 semanas, la incidencia de estomatitis de grado 2 o superior fue del 2,4%, y la incidencia de estomatitis independientemente de su gravedad fue del 21,2%, puede apreciarse que, al igual que en el estudio SWISH, los pacientes del presente estudio registraron una reducción en la incidencia de estomatitis.

Los EA que más frecuentemente obligaron a reducciones de dosis o interrupciones de tratamiento fueron similares a los publicados en estudios anteriores: neumonitis, disnea y fatiga². Además, la razón principal de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad.

Aunque no se observaron mejorías en todos los pacientes tras el tratamiento con el EFD, no fue necesario reducir la dosis ni interrumpir el tratamiento a causa de la estomatitis. Cabe destacar que no se registraron EA relacionados con el uso del enjuague. De hecho, ningún paciente desarrolló candidiasis bucal a pesar del uso prolongado del mismo [duración mediana: 76,6 (98,3) días].

Por último, este estudio ha demostrado que el EFD analizado podría utilizarse en otras indicaciones con los mismos niveles de eficacia y seguridad, y durante tiempos más prolongados que los descritos hasta el momento.

Los EA más habituales asociados a afatinib fueron erupción cutánea, diarrea, estomatitis, náuseas y anorexia¹¹. Cabe señalar que este estudio es el primero en proporcionar datos sobre la eficacia de un EFD en la estomatitis secundaria a la administración de afatinib. En concreto, se pudo demostrar que la estomatitis desaparecía al administrarse la dosis completa de afatinib.

Bibliografía

- Pico JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist*. 1998;3:446-51. PMID: 10388137
- Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, Noguchi S, Piccart M, Hortobagyi G, et al. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25:808-15. DOI: 10.1093/annonc/mdu009
- Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, Glaspy JA, Peguero JA, Pluard TJ, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:654-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30109-2
- Sonis S, Andreotta P, Lyng G. On the pathogenesis of mTOR inhibitor-associated stomatitis (mIAS)-studies using an organotypic model of the oral mucosa. *Oral Dis*. 2017;23:347-52. DOI: 10.1111/odi.12616
- Chambers MS, Rugo HS, Litton JK, Meiller TF. Stomatitis associated with mammalian target of rapamycin inhibition. *J Am Dent Assoc*. 2018;149:291-8. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.10.024
- Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J, Pavel M, Ravaud A, Franz D, et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol*. 2016;27:519-25. DOI: 10.1093/annonc/mdv595
- Staves K, Ramchandran K. Prevention and treatment options for mTOR inhibitor-associated stomatitis. *J Community Support Oncol*. 2017;15:74-81. DOI: 10.12788/jcs.0335
- Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 [5x7] [Internet]. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). 2017 [consultado 01/04/2020], p. 155. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens*. 2008;10:348-54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
- Keukenmeester R, Slot D, Rosema N, Van der Weijden G. Determination of a comfortable volume of mouthwash for rinsing. *Int J Dent Hyg*. 2012;10:169-74. DOI: 10.1111/j.1601-5037.2012.00565.x
- Barron F, de la Torre-Vallejo M, Luna-Palencia RL, Cardona AF, Arrieta O. The safety of afatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1563-72. DOI: 10.1080/14740338.2016.1236910
- Chaveli-López B, Bagan-Sebastián J. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2016;8:0-0. DOI: 10.4317/jced.52917



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Effectiveness and safety of a novel dexamethasone mouthwash formulation in managing stomatitis in cancer patients

Eficacia y seguridad de una nueva formulación de enjuague bucal de dexametasona para el manejo de la estomatitis en pacientes con cáncer

Xènia Fernández-Sala¹, Jaime Barceló-Vidal¹, Ignasi Tusquets^{2,3,4}, David Conde-Estévez^{1,3,4}

¹Department of Pharmacy, Hospital Universitari del Mar, Barcelona. Spain. ²Department of Medical Oncology, Hospital Universitari del Mar, Barcelona. Spain.

³Hospital del Mar Research Institute (IMM), Barcelona. Spain. ⁴Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

David Conde-Estévez
Department of Pharmacy
Hospital Universitari del Mar
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona, Spain.

Email:
dconde@hospitaldelmar.cat

Received 21 April 2020;
Accepted 16 September 2020.
DOI: 10.7399/fh.11460

How to cite this paper

Fernández-Sala X, Barceló-Vidal J, Tusquets I, Conde-Estévez D. Effectiveness and safety of a novel dexamethasone mouthwash formulation in managing stomatitis in cancer patients. *Farm Hosp.* 2021;45(1):41-4.

Abstract

Objective: To present a new dexamethasone mouthwash formulation and analyze its effectiveness and safety among patients receiving stomatitis-producing antineoplastic agents.

Method: Prospective observational study conducted in a university hospital between March 2017 and November 2019. Consecutive patients starting everolimus were enrolled. Patients were instructed to rinse dexamethasone mouthwash formulation twice daily until discontinuation of everolimus. A second cohort of patients with existing stomatitis induced by high probability of producing stomatitis chemotherapy therapies was also recruited to assess treatment effectiveness. Effectiveness and safety of dexamethasone mouthwash formulation was assessed.

Results: Dexamethasone mouthwash formulation was prescribed in nine patients as prophylaxis. Six patients were diagnosed with breast cancer, two with neuroendocrine tumor and one with renal cell carcinoma. Four patients developed mild stomatitis (grade 1-2) and three patients discontinued everolimus due to other treatment-related adverse events. In addition, dexamethasone mouthwash formulation was prescribed as treatment in five patients with existing stomatitis. All patients achieved a significant reduction in the severity of stomatitis after starting the dexamethasone mouthwash formulation. In both cohorts, dexamethasone mouthwash formulation was well tolerated and neither dose reduction nor discontinuation related to stomatitis was required.

Resumen

Objetivo: Describir una nueva formulación de enjuague bucal con dexametasona y analizar su efectividad y seguridad en pacientes que reciben agentes antineoplásicos que producen estomatitis.

Método: Estudio observacional prospectivo realizado en un hospital universitario entre marzo de 2017 y noviembre de 2019. Se incluyeron los pacientes que iniciaron everolimus. El tratamiento consistió en enjuagar con solución oral de dexametasona dos veces al día hasta la interrupción del tratamiento con everolimus. Se reclutó una segunda cohorte de pacientes con estomatitis inducida por otros agentes antineoplásicos con alta probabilidad de provocar estomatitis. Se evaluó la efectividad y seguridad del enjuague bucal con dexametasona.

Resultados: Se reclutaron nueve pacientes en profilaxis con formulación de enjuague bucal con dexametasona; seis pacientes presentaban un diagnóstico de cáncer de mama, dos de tumor neuroendocrino y uno de carcinoma renal. Cuatro pacientes desarrollaron estomatitis leve (grado 1-2) y tres pacientes discontinuaron everolimus por otros eventos adversos relacionados con el tratamiento. Se prescribió enjuague bucal con dexametasona en cinco pacientes con estomatitis existente como tratamiento. Todos los pacientes lograron una reducción significativa de la gravedad de la estomatitis tras iniciar el enjuague bucal con dexametasona. En general, el nuevo enjuague bucal con dexametasona fue bien tolerado y no se requirieron reducción de dosis ni interrupción debido a estomatitis.

KEYWORDS

Dexamethasone; Stomatitis; Mouthwash; Everolimus; Afatinib.

PALABRAS CLAVE

Dexametasona; Estomatitis; Enjuague oral; Everolimus; Afatinib.



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: Dexamethasone mouthwash formulation could be considered as a suitable alternative for stomatitis management.

Introduction

Stomatitis is a common adverse effect of chemotherapy consisting on ulcerative and painful lesions at the oral cavity that can prevent oral intake and may be also a source of secondary infections¹ causing low adherence and quality of life, leading to dose reduction or treatment discontinuation, potentially affecting survival².

The prophylactic use of an alcohol-free dexamethasone mouthwash reduced the incidence and severity of stomatitis in patients with breast cancer receiving everolimus³. Patients swished four times daily a US commercially available alcohol-free dexamethasone 0.1 mg/mL solution. The incidence of G2 or higher of stomatitis at 8 weeks compared to BOLERO-2 study was 2.4% vs. 33% and the incidence of all grades was 21.2% vs. 67%³. Adverse events associated with the dexamethasone mouthwash were minimal with only two patients presenting oral candidiasis³.

The hypothesis that everolimus associated stomatitis may arise from an inflammatory process^{4,5} suggests that the use of steroid-based mouthwashes might be effective^{6,7}.

However, the main drawback of this strategy is the lack of either commercially available dexamethasone mouthwash or standard compounded formulation in Europe. In addition, there is no further evidence of the use of dexamethasone in other everolimus indications or stomatitis induced agents.

Our objective was to describe a novel dexamethasone mouthwash formulation (DMF) and to assess its effectiveness and safety preventing stomatitis among patients on everolimus. DMF was also evaluated as stomatitis treatment due to high probability of producing stomatitis chemotherapy therapies (HPSCT).

Methods

Prospective observational study conducted in a university hospital between March 2017 and November 2019. Consecutive patients starting everolimus regardless their indications were enrolled. A second patient cohort on HPSCT (afatinib and fluorouracil) with grade 2 or 3 of stomatitis was also recruited at the discretion of the investigator to assess treatment effectiveness. The study protocol was approved by the ethics committee of our institution.

Patients under the age of 18, with allergy to dexamethasone or excipients were excluded.

Data collected from the patients' electronic medical record included demographical, clinical and regarding efficacy/safety of DMF. Also, data concerning cancer treatment, diagnosis, DMF onset and treatment duration were recorded.

The proposed formula composition is shown in table 1. In preventive cohort, DMF was initiated early in antineoplastic treatment. Unlike SWISH trial³ and to improve adherence in a real-world situation, patients were instructed to rinse DMF only twice daily that lasted during antineoplastic treatment. The treatment cohort initiated DMF at the discretion of the investigator. In this case, it was allowed to use twice or 4-times daily at the discretion of the investigator.

In preventive cohort, primary endpoint was the stomatitis incidence evaluated by the oncologist after DMF beginning. The incidences of all-grade and specific grade of stomatitis were summarised by counts and percentages, for the entire treatment duration.

Secondary endpoints included duration of DMF, antineoplastic treatment discontinuation or dose reduction because of stomatitis and other AE. Assessment of DMF compliance was based on medication records and interviews at pharmacy pick-up visits and was assessed by the Morisky Medication Adherence Scale^{8,9}.

Adverse events (AE) were graded according the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0⁸. The efficacy and safety values were compared with those described in the pivotal everolimus (Afinitor[®]) clinical trials.

Conclusiones: La nueva formulación de enjuague bucal con dexametasona podrá considerarse una alternativa adecuada para el manejo de la estomatitis.

Table 1. Dexamethasone-based mouthwash composition

Dexamethasone mouthwash 0.1 mg/mL	
Dexamethasone sodium phosphate	0.05 g
Sodium carboxymethylcellulose 1%	5 g
Glycerin 15%	75 mL
Polysorbate 20 (Tween 20 [®])	2 drops
<i>Aqua conservans</i>	q.s. 500 mL
<i>Aqua conservans</i>	
Methyl 4-hydroxybenzoate (Nipagin [®])	0.25 g
Propyl 4-hydroxybenzoate (Nipasol [®])	0.11 g
Purified water	q.s. 500 mL

For descriptive analysis, quantitative variables were described through median and interquartile range (IQR) and qualitative variables were described through frequencies table (number and percentage). STATA version 15.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) was used for statistical analysis.

Results

A total of fourteen patients were included in the study (Table 2).

DMF preventive cohort

Nine patients were collected. Patient and treatment features are summarised in table 2. The patients comprised eight women and one man, and median of age was 70 years old (IQR: 7). Six patients were diagnosed with breast cancer (BC), two with neuroendocrine tumor (NET) and one with renal cell carcinoma (RCC).

The primary endpoint of grade 2 or worse stomatitis occurred in one (11%) of nine patients.

Three patients needed everolimus dose reduction (median time to dose reduction was 55 days, IQR: 124). Four out nine patients developed mild stomatitis (grade 1-2). Three of nine patients discontinued everolimus due to other treatment-related AE, commonly fatigue and rash (Table 2).

The mouthwash was well tolerated with no disturbing effect. Adherence to DMF was 100%.

Two patients diagnosed with BC required dose reduction and treatment discontinuation was either due to progression disease (PD) or AE, in two and three patients respectively. It is remarkable that one patient is still on treatment without stomatitis after three years.

Patients with NET had a great range of everolimus treatment duration (3 weeks to 7 months). In both patients, treatment discontinuation also occurred owing to PD or AE.

Finally, the only RCC patient started with 5 mg everolimus due to hepatic disease. Five weeks later, patient developed PD.

In our cohort, no patient presented candidiasis due to DMF use.

DMF treatment cohort

Five patients were treated with DMF, four women and one man, and median of age was 65 years old (IQR 18) (Table 2).

Dose interruptions/reductions were required in all patients excluding the one on everolimus. Interestingly, all patients achieved a severity grade stomatitis reduction after DMF therapy.

One patient was diagnosed with NET, another with NSCLC and three with colorectal cancer (CRC).

First patient initiated everolimus for NET and was discontinued due to G2 stomatitis one month later. After 2 weeks of DMF, stomatitis was reduced to G1 and everolimus was reintroduced. Then, stomatitis was resolved.

Second patient, with NSCLC, initiated afatinib. A reduction to 30 mg was required due to G2 stomatitis despite presenting partial response. Finally, afatinib was discontinued. After stomatitis resolution (G1) and PD evidence, 30 mg-afatinib was restarted with DMF. One month later, after total resolution of stomatitis an increase of afatinib to 40 mg was prescribed. No further stomatitis was observed, and more remarkably a partial response was evidenced. Six months after, afatinib treatment was reduced due G2 rash until PD.

First patient with a CRC and FOLFOX (leucovorin + fluorouracil + oxaliplatin) developed G3 stomatitis after 11 cycles. After bicarbonate and hyaluronate mouthwash without improvement, a dose reduction plus DMF was indicated resulting in a mild stomatitis improvement. Two cycles later, severe stomatitis reappeared and treatment was switched.

Second patient with CRC and FOLFOX, presented G2 stomatitis after first cycle. Consequently, fluorouracil dose was reduced and DMF was indicated four times daily during the first 5 days of the cycle. Finally, after several dose reductions, fluorouracil bolus was disrupted at fourth cycle due bad general tolerance to the treatment, including stomatitis.

Last patient with CRC started FOLFOX-bevacizumab. Besides other AE, G1 stomatitis appeared from first cycle and several dose reductions were performed. After 14 cycles stomatitis raised to G2, then DMF was indicated

four times daily the first 5 days of the cycle. Stomatitis was reduced to G1 requiring lidocaine to reduce oral pain.

Discussion

To our knowledge, this is the first study describing an alternative DMF for patients receiving HPSCT. This study also shows long-term DMF effectiveness and safety.

Our protocol differs from SWISH trial recommending DMF twice daily in the preventive cohort to improve adherence¹⁰, rising to a 100%, since the 95% compliance rate reported by SWISH may not reflect real true-to-life proportions³. Additionally, DMF was administered throughout antineoplastic treatment in the preventive cohort to avoid stomatitis recurrence.

In the preventive cohort, the incidence of grade 2 or worse stomatitis was lower than in the BOLERO-2 pivotal trial despite the reduced number of patients included (one (11%) of nine patients compared with 159 (33%) of 482 patients in BOLERO-2 study). DMF reduced the proportion of all-grade stomatitis by 27% and grade 2 or worse stomatitis by 59% compared with BOLERO-2 by 8 weeks.

Therefore, as in the SWISH study (the incidence of G2 or higher of stomatitis at 8 weeks was 2.4% and the incidence of all grades was 21.2%), a reduction in the occurrence of stomatitis was observed.

The most frequently AE leading to dose reductions/disruptions were consistent with those reported previously: pneumonitis, dyspnoea and fatigue². Moreover, the major reason for discontinuation was PD.

Table 2. Description of patients' features

Patient	Sex	Age (years)	Antineoplastic drug	Initial dose	Dose reduction	Indication	Dexamethasone mouthwash indication	Duration of dexamethasone mouthwash (days)	Stomatitis grade at dexamethasone mouthwash beginning	Stomatitis grade after dexamethasone mouthwash beginning	AE leading to treatment dose reduction/disruption
1	Female	70	Everolimus	10 mg	5 mg	BC	Preventive	Still on treatment	NA	-	-
2	Female	66	Everolimus	10 mg	-	BC	Preventive	287	NA	-	Disease progression
3	Female	75	Everolimus	10 mg	5 mg	BC	Preventive	63	NA	-	Fatigue G3 Rash G2
4	Female	71	Everolimus	5 mg	-	NET	Preventive	24	NA	-	Intestinal perforation
5	Female	64	Everolimus	10 mg	5 mg	NET	Preventive	286	NA	G2	Disease progression
6	Female	70	Everolimus	10 mg	-	BC	Preventive	46	NA	G1	Diarrhea G2 Fatigue G2 Anorexia G2
7	Female	57	Everolimus	10 mg	-	BC	Preventive	122	NA	-	Disease progression
8	Male	84	Everolimus	5 mg	-	RCC	Preventive	36	NA	G1	Disease progression
9	Female	58	Everolimus	10 mg	-	BC	Preventive	21	NA	G1	Rash G3
10	Male	52	Everolimus	10 mg	-	NET	Treatment	29	G2	-	-
11	Female	73	Afatinib	40 mg	30 mg	NSCLC	Treatment	62	G2	-	Skin rash G2 Disease progression
12	Female	55	FOLFOX	80%	60%	CRC	Treatment	10	G3	G1-G2	Disease progression
13	Female	65	FOLFOX	100%	80%	CRC	Treatment	5	G2	G1	-
14	Female	77	FOLFOX - BVZ	80%	60% + BVZ disruption	CRC	Treatment	5	G2	G1	-

BC: breast cancer; CRC: colorectal cancer; FOLFOX: folinic acid + fluorouracil + oxaliplatin scheme; FOLFOX-BVZ: folinic acid + fluorouracil + oxaliplatin + bevacizumab; NET: neuroendocrine tumour; NSCLC: non-small cell lung cancer; RCC: renal cell carcinoma.

Although not all patients improved on DMF treatment, no dose reduction/discontinuation was required because of stomatitis. Significantly, there were no adverse effects related to DMF, since no patient developed oral candidiasis, despite longer duration of DMF (median of duration 76.6 [98.3] days).

Finally, it was shown that DMF might be applicable to other indications with same effectiveness and safety results and with a longer duration of use than previously reported.

The most frequent AE of afatinib are rash, diarrhoea, stomatitis, nausea and anorexia¹¹. Notably, despite no previous literature about DMF effectiveness in afatinib-induced stomatitis, this was resolved allowing full dose treatment resulting in another partial response after a PD during afatinib discontinuation. Despite our limited experience, DMF could be considered for patients on afatinib presenting stomatitis.

Drugs that affect DNA synthesis, such as 5-fluorouracil, are associated with incidences of oral mucositis close to 40-60%¹². Several studies have shown that application of cryotherapy before, during, and up to 30 minutes after 5-fluorouracil bolus administration significantly reduces stomatitis¹². DMF was employed on patients with severe 5-fluorouracil induced stomatitis refractory to other treatments. Unfortunately, results on these patients were not optimal. One possible explanation is that fluorouracil interferes in DNA synthesis, causing cell death, while everolimus and afatinib inhibit different cellular growth mechanism.

Study limitations include the low number of patients and the lack of randomization and controlled arm. However, is the first real-life study assessing efficacy and toxicity of DMF in different indications of everolimus and other HPSCT.

On the whole, DMF may be a suitable alternative to commercial product for stomatitis. Further research with more patients is needed to provide unequivocally evidence about efficacy of preventing and treating stomatitis with this DMF.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

On the basis of the SWISH trial, the use of prophylactic dexamethasone mouthwash is an option for the prevention of everolimus induced oral mucositis. However, there is a lack of commercially available mouthwash outside the United States. This study describes a new formulation of dexamethasone mouthwash and provides additional information regarding dosage frequency, other agents, and indications.

The use of a novel twice daily dexamethasone mouthwash formulation should be considered a potential option to prevent and treat the occurrence of everolimus-induced oral regardless its indication and possibly due to other antineoplastic agents.

Bibliography

1. Pico JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist*. 1998;3:446-51. PMID: 10388137
2. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, Noguchi S, Piccart M, Hortobagyi G, et al. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25:808-15. DOI: 10.1093/annonc/mdu009
3. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, Glaspy JA, Peguero JA, Pluard TJ, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:654-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30109-2
4. Sonis S, Andreotta P, Lyng G. On the pathogenesis of mTOR inhibitor-associated stomatitis (mIAS)-studies using an organotypic model of the oral mucosa. *Oral Dis*. 2017;23:347-52. DOI: 10.1111/odi.12616
5. Chambers MS, Rugo HS, Litton JK, Meiller TF. Stomatitis associated with mammalian target of rapamycin inhibition. *J Am Dent Assoc*. 2018;149:291-8. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.10.024
6. Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J, Pavel M, Ravaud A, Franz D, et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol*. 2016;27:519-25. DOI: 10.1093/annonc/mdv595
7. Staves K, Ramchandran K. Prevention and treatment options for mTOR inhibitor-associated stomatitis. *J Community Support Oncol*. 2017;15:74-81. DOI: 10.12788/jcso.0335
8. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 [5x7] [Internet]. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). 2017 [accessed 04/01/2020], p. 155. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
9. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens*. 2008;10:348-54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
10. Keukenmeester R, Slot D, Rosema N, Van der Weijden G. Determination of a comfortable volume of mouthwash for rinsing. *Int J Dent Hyg*. 2012;10:169-74. DOI: 10.1111/j.1601-5037.2012.00565.x
11. Barron F, de la Torre-Vallejo M, Luna-Palencia RL, Cardona AF, Arrieta O. The safety of afatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1563-72. DOI: 10.1080/14740338.2016.1236910
12. Chaveli-López B, Bagan-Sebastián J. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2016;8:0-0. DOI: 10.4317/jced.52917



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluar medicamentos también es una actividad clínica**Drug evaluation is also a clinical activity**

Eduardo López-Briz¹, M^a Dolores Fraga-Fuentes², Ana Clopés-Estela³,
Ana Ortega-Eslava⁴, Emilio Jesús Alegre-del Rey⁵;
Grupo Coordinador GENESIS-SEFH (Anexo 1)

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ²Subdirección General de Farmacia, Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, Ministerio de Sanidad, Madrid, España. ³Dirección de Farmacia, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, España. ⁴Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra), España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real (Cádiz), España.

Autor para correspondencia

Eduardo López-Briz
Avenida Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España.

Correo electrónico:
lopez_edubri@gva.es

Recibido el 14 de septiembre de 2020;
aceptado el 22 de septiembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11560

Cómo citar este trabajo

López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-del Rey EJ; Grupo Coordinador GENESIS-SEFH. Evaluar medicamentos también es una actividad clínica. *Farm Hosp.* 2021;45(1):45-7.

Resumen

La especialidad de Farmacia Hospitalaria incorporó con el cuarto año de su programa formativo una parte importante de rotación por unidades clínicas de hospitalización en las que el farmacéutico en formación, acompañado de farmacéuticos especialistas, tiene la oportunidad de trabajar conjuntamente con otros profesionales en la atención directa al paciente. Además de contribuir a esta atención con sus conocimientos de farmacoterapia y farmacocinética, el farmacéutico de hospital puede y debe aportar al equipo su liderazgo en evaluación, selección y posicionamiento de medicamentos. Ningún profesional conoce como él los aspectos relativos a la eficacia o efectividad, seguridad y eficiencia de los tratamientos, y estos conocimientos constituyen una actividad clínica más de las que debe desempeñar en los equipos multidisciplinares, ayudando a la toma de decisiones sobre medicamentos en cada paciente. Es necesario que tanto desde los organismos públicos como desde nuestra propia profesión se ponga en valor este papel y que se potencie de forma adecuada.

Abstract

The addition of a fourth year to the hospital pharmacy residency program has allowed trainees to rotate through various inpatient clinical units where they can, under the supervision of a specialist pharmacist, work shoulder to shoulder with other healthcare providers to ensure that patients receive the care they need. In addition to sharing their pharmacotherapeutic and pharmacokinetic knowledge (among others) with their colleagues, hospital pharmacists can and should contribute with their expertise in the areas of drug evaluation, selection and positioning. As no other healthcare professional masters like a pharmacist the intricacies of treatment efficacy or effectiveness, or of therapeutic safety, conveying this knowledge is yet another of the many clinical activities a hospital pharmacist must perform as a member of a multidisciplinary team, while assisting fellow-team members in deciding what medications are best suited to each patient. Both the public authorities and the pharmaceutical profession as a whole should make sure the pharmacist's role is rightfully valued and given the recognition it deserves.

PALABRAS CLAVE

Evaluación de medicamentos; Farmacia de hospital;
Actividades clínicas; Equipo de atención a la salud.

KEYWORDS

Drug evaluation; Hospital pharmacy; Clinical activities;
Healthcare team.



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.

La especialidad de Farmacia Hospitalaria, con más de 40 años de existencia y una salud excelente, se encuentra en un momento clave de su trayectoria. Desde su planteamiento normativo inicial, que data de 1982, cuando se definía como la "especialización farmacéutica que se ocupa de servir a la población en sus necesidades farmacéuticas a través de la selección, preparación, adquisición, control, dispensación, información de medicamentos y otras actividades orientadas a conseguir una utilización apropiada, segura y coste-efectiva de los medicamentos y productos sanitarios en beneficio de los pacientes atendidos en el hospital y su ámbito de influencia¹⁾, la evolución que ha experimentado ha sido muy significativa.

Nuestra especialidad siempre se ha caracterizado por altos niveles de plasticidad y dinamismo. Disponemos de un programa de la especialidad de 1999² que, tras varios intentos fallidos de actualización por causas ajenas a nuestra sociedad profesional, aún nos permite que seamos capaces de seguir formando residentes con uno de los mayores niveles de cualificación de los países de nuestro ámbito. Pero esta extraordinaria adaptación al cambio de nuestra especialidad no debe hacernos olvidar que en los 21 años que han transcurrido desde el último programa formativo ha habido una evolución muy relevante del entorno sanitario. Es cierto que nuestros compañeros en 1999 tuvieron una visión estratégica de la profesión de hondo calado, que se tradujo en la incorporación del cuarto año de la especialidad y de las rotaciones clínicas asociadas al mismo. Nuestros residentes llevan a cabo en la actualidad un buen número de actividades clínicas en las unidades de hospitalización durante su rotación, aunque con más frecuencia de lo deseable ello tiene lugar sin el nivel de soporte que nos gustaría por parte de los farmacéuticos especialistas.

No cabe discutir en la actualidad la aportación que el farmacéutico de hospital (FH), ya sea especialista o en formación, desarrolla desde su ámbito de competencias en las unidades clínicas dirigidas a la atención del paciente, ni los resultados de mejora de la efectividad, seguridad y eficiencia de la farmacoterapia que se consiguen^{3,5}. Sin embargo, con frecuencia se olvida valorar en su justa medida la contribución del FH en la toma de decisiones sobre terapéutica en cooperación con el equipo clínico. Sus conocimientos y habilidades en la evaluación y el posicionamiento de medicamentos en el complejo entramado clínico de la terapéutica son necesarios, y contribuyen a la adecuada toma de decisiones en cada paciente para lograr los objetivos perseguidos en toda decisión clínica: mejora de la salud y de la calidad de vida del paciente. Por poner sólo un ejemplo, los conocimientos en la evaluación de la validez interna y externa de un ensayo clínico son imprescindibles para decidir adecuadamente en un paciente concreto, con sus comorbilidades y circunstancias personales.

La evaluación y selección de medicamentos arrancó en nuestro país de forma embrionaria en la década de los 70⁶, momento en el que, siguiendo la estela de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de otros países europeos, los por entonces escasos FH decidieron dotarse de instrumentos para manejar la incipiente farmacoterapia existente.

Desde entonces hasta ahora, tras más de 50 años, el panorama ha cambiado notablemente, no sólo por la complejidad de la farmacoterapia, sino también por la continua aparición de novedades y/o innovaciones, en muchos casos en fases tempranas de investigación y por tanto con alta incertidumbre en eficacia y seguridad, pero con costes que son por lo general progresivamente crecientes y no siempre justificados⁷. Cuando casi lo único que se le exigía a un medicamento es que fuera seguro, la eficacia o la eficiencia eran aspectos secundarios deseables, aunque no imprescindibles, pero con la irrupción en el mercado de fármacos muy eficaces, potentes y selectivos las cosas han cambiado, y los determinantes de la decisión se han invertido, al menos parcialmente, pasando la eficacia a primer plano. Tras asegurar el balance beneficio/riesgo favorable, los siguientes aspectos a considerar han de ser la eficacia comparada, la seguridad, la eficiencia y, por último, la conveniencia⁸.

Sin embargo, los recursos del Sistema Nacional de Salud dedicados a la selección y posicionamiento de los medicamentos y a la evaluación económica y presupuestaria son escasos. Hay que reforzar las estructuras propias del Sistema Nacional de Salud con medios humanos y económicos en los diferentes niveles para que el peso de la selección y posicionamiento de medicamentos en guías clínicas no recaiga sobre sociedades científicas con posibles conflictos de intereses y patrocinio de la industria⁹.

La evaluación y selección de medicamentos realizada por el FH desde los Servicios de Farmacia de Hospital se convierten en este contexto en una

figura clave. Pasaron en pocos años de ser una actividad minoritaria y con un papel secundario (y con escasa consideración, todo hay que decirlo) a convertirse en algo imprescindible y muy valorado. Se evalúa en Comisiones de Farmacia y Terapéutica locales y se hace el salto a las autonómicas, se crean comisiones de armonización en este mismo ámbito, años después se inician los informes de posicionamiento terapéutico, y algunas sociedades científicas inician la publicación de informes de evaluación. Ello podría hacer pensar que, como efecto colateral, se produciría una posible pérdida de contenido del papel evaluador del FH y un progresivo abandono de estos profesionales de su necesaria aportación en evaluación y selección de medicamentos. En el desarrollo de su actividad, la Farmacia Hospitalaria no puede ya volver a contentarse —en realidad nunca lo hizo— atendiendo al paciente con medicamentos previamente prescritos y evaluados por otros, siendo esta actividad de evaluación tan fundamental y encontrándose en un momento de tan apasionante avance. No sólo es necesario disponer del conocimiento en evaluación crítica basada en la evidencia a nivel de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, sino también en la toma de decisiones en la que el farmacéutico desarrolla su aportación cualificada e independiente al equipo multidisciplinar para el uso de los medicamentos más adecuados en cada paciente, de acuerdo con criterios de eficacia/efectividad, seguridad y eficiencia. Actualmente, el creciente manejo de los medicamentos en situaciones especiales constituye un aspecto particularmente sensible y un reto en este sentido, que el Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) está también abordando.

Nuestro grupo, consciente de la situación y de la demanda social e institucional acerca de la necesidad de evaluación de medicamentos, y estimulado a la vez por el amplio reconocimiento de su valor tanto en el ámbito público como en el privado, se ha posicionado en numerosas ocasiones apostando por este papel que el FH ha desarrollado con elevado valor para el paciente y el sistema sanitario¹⁰.

Se hace necesario, por tanto, recuperar de manera activa este liderazgo por parte del FH, (re)valorizando la evaluación, incorporándola transversalmente a las actividades cotidianas, y haciéndola formar parte integrante y nuclear de las decisiones clínicas. El FH puede aportar al equipo, junto con sus conocimientos y habilidades como experto en el medicamento y en la farmacoterapia, habilidades en lectura crítica, aplicación de las evidencias y búsqueda de la efectividad, seguridad y eficiencia, colaborando a difundir las capacidades y actitudes necesarias para ello a todos los profesionales sanitarios. Esta actitud ha de impregnar tanto el ideario de nuestra sociedad profesional como los planes estratégicos de nuestros gestores, de manera que se trasladen también al especialista en formación y a todo el equipo. Para ello, se han mostrado muy valiosas las sesiones bibliográficas y farmacoterapéuticas, que las nuevas tecnologías de comunicación pueden incluso facilitar.

La atención enfocada hacia el paciente, en el caso del FH, parte de su conocimiento profundo de los medicamentos que se van a utilizar, y no sólo de su farmacocinética, su farmacodinamia o su toxicidad, sino también de su comparación con las alternativas disponibles, del conocimiento de los esquemas farmacoterapéuticos en los que está incluido, del análisis de la relevancia clínica de los resultados orientados al paciente, de su valoración del beneficio clínico incremental frente a las alternativas y su evaluación económica, y, en definitiva, de su posicionamiento. Las distintas "subespecializaciones" del FH, entre las que se encuentra la de evaluación y posicionamiento terapéutico, no constituyen compartimentos estancos, sino aprendizajes transversales que se complementan en el servicio de farmacia (SF), para aportar su mayor potencial en el equipo multidisciplinar que atiende al paciente. A su vez, debe haber un trabajo de equipo interno en el SF entre los farmacéuticos que trabajan en evaluación y los que realizan su actividad clínica en la proximidad del paciente, ya que se complementan en actividad, conocimientos y docencia al residente.

La reciente pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) nos ha dejado claves interesantes en este sentido. Además de las tareas como el aprovisionamiento y la logística, la distribución de medicamentos y la formulación y elaboración, todas ellas íntimamente ligadas al ejercicio del FH, nuestra participación en los equipos clínicos pluridisciplinares ha venido marcada en una medida muy notable por la evaluación crítica de la pléthora de estudios y ensayos clínicos

que venían “infectándonos” desde las páginas de todo tipo de publicaciones, con mayor o menor fiabilidad pero con la inducción a creerlas que traía consigo la carencia de recursos terapéuticos con un suficiente nivel de evidencia^{11,12}. Muchos de nuestros compañeros han señalado en las redes sociales y en los medios de comunicación los sesgos de estas publicaciones y han contribuido a dejar el panorama farmacoterapéutico en su justa medida de (in)certidumbre.

Pero no podemos detenernos aquí. El reconocimiento social es bueno, y hasta necesario, pero necesitamos también de actitudes decididas por parte de nuestros dirigentes profesionales para seguir avanzando y convertir la evaluación en los SF en un clima que impregne toda su actividad, desde la gestión de las adquisiciones hasta el seguimiento y monitorización de los resultados en salud. Ello debe traducirse también en una decidida apuesta por la formación de los nuevos especialistas en todos aquellos elementos relacionados con la evaluación y selección de medicamentos y que van destinados a fomentar el pensamiento crítico y libre de intereses, y que, generalmente, no se proporcionan con suficiente profundidad en los estudios de grado: metodología, lectura crítica, epidemiología clínica, etc.

Debemos ser capaces de demostrar a todo el equipo asistencial que uno de sus miembros, el FH, cuenta con el *expertise* y la preparación necesarios para proponer y discutir en el equipo pluridisciplinar la farmacoterapia de los pacientes en la práctica diaria. Nuestro sistema sanitario necesita de una evaluación de medicamentos integrada en la actividad clínica y

centrada en el beneficio real del paciente, para que sean verdaderamente los intereses de éste los que primen, desde la selección de medicamentos e incluso desde la gestión sanitaria hasta la toma de decisiones a pie de cama. En definitiva, así aportaremos valor y mejoras en la práctica clínica, para el paciente en primer lugar, pero también para los otros clínicos, los decisores y para el Sistema Nacional de Salud en su conjunto.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

Anexo 1

Grupo Coordinador GENESIS-SEFH (por orden alfabético de primer apellido)

Emilio J. Alegre del Rey, Vicente Arocas Casañ, Ana Clopés Estela, Laura Delgado Téllez de Cepeda, Silvia Fénix Caballero, Sandra Flores Moreno, M^o Dolores Fraga Fuentes (coordinadora), Sebastián García Sánchez, Eduardo López Briz (coordinador adjunto), Icíar Martínez López, Noemí Martínez López de Castro, Ana Ortega Eslava, Francesc Puigventós Latorre, Lucía Velasco Rocés.

Bibliografía

1. Real Decreto 2706/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del título de Farmacéutico Especialista. Boletín Oficial del Estado, n.º 261 (30 de octubre de 1982) [consultado 06/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1982/10/30/pdfs/A29994-29997.pdf>.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ministerio de Universidades e Investigación. Consejo Nacional de Especializaciones Farmacéuticas. Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria. Programa Oficial de Formación en la Especialización de Farmacia Hospitalaria. Madrid; 1999 [consultado 06/2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/formacion/docs/Farmacia_Hospitalaria.pdf
3. Dawoud DM, Smyth M, Ashe J, Strong T, Wonderling D, Hill J, *et al.* Effectiveness and cost effectiveness of pharmacist input at the ward level: a systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2019;15:1212-22. DOI: 10.1016/j.sapharm.2018.10.006
4. Somers A, Spinewine A, Spriet I, Steurbaut S, Tulkens P, Hecq JD, *et al.* Development of clinical pharmacy in Belgian hospitals through pilot projects funded by the government. *Acta Clin Belg.* 2019;74:75-81. DOI: 10.1080/17843286.2018.1462877
5. Ma Z, Zhao Z, Sun S, Li Y, An Z, Yan Y, *et al.* Impact of ‘Chief-Pharmacist System’ on drug expenditures and rational drug use. *Int J Clin Pharm.* 2020;42:167-73. DOI: 10.1007/s11096-019-00954-9
6. López-Briz E, Fraga Fuentes D, Ortega Eslava A. Participación en comisiones: centralización o descentralización (un camino de ida y vuelta). *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria.* 2020 [en prensa].
7. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA.* 2020;323:164-76. DOI: 10.1001/jama.2019.20288
8. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, *et al.*; Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0 [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (ed.); 2013 [consultado 06/2020]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
9. No es Sano. Propuestas para asegurar el acceso a vacunas, medicamentos y material sanitario [página web] [consultado 07/2020] Disponible en: http://noessano.org/es/wp-content/uploads/2018/10/manifiesto_noessano_web.pdf
10. Grupo GENESIS. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. La Farmacia Hospitalaria ante los nuevos retos de la selección de medicamentos en España. La experiencia acumulada al servicio de toda la sociedad [monografía en internet]. Madrid; 2012 [consultado 06/2020]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/DOCUMENTO_MINISTERIO_21_05_2012.pdf
11. Fernández-Llamazares CM, López-Briz E. Retos del farmacéutico de hospital en la evaluación de la evidencia científica y su incorporación a los protocolos farmacoterapéuticos a través de las comisiones en tiempos de COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(Supl 1):S24-7. DOI: 10.7399/fh.11487
12. Gil-Navarro MV, Luque-Márquez R. La farmacia hospitalaria en el equipo multidisciplinar de las unidades COVID de hospitalización. *Farm Hosp.* 2020;44(Supl 1):S40-2. DOI: 10.7399/fh.11517



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Drug evaluation is also a clinical activity**Evaluar medicamentos también es una actividad clínica**

Eduardo López-Briz¹, M^a Dolores Fraga-Fuentes², Ana Clopés-Estela³,
Ana Ortega-Eslava⁴, Emilio Jesús Alegre-del Rey⁵;
GENESIS-SEFH Steering Committee (Appendix 1)

¹Department of Pharmacy, La Fe University and Polytechnical Hospital, Valencia, Spain. ²Subdirección General de Farmacia, Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, Ministry of Health, Madrid, Spain. ³Pharmacy Director, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain. ⁴Department of Pharmacy, University of Navarra Clinic, University of Navarra, Pamplona (Navarra), Spain. ⁵Department of Pharmacy, Puerto Real University Hospital, Puerto Real (Cádiz), Spain.

Author of correspondence

Eduardo López-Briz
Avenida Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, Spain.

Email:
lopez_edubri@gva.es

Received 14 September 2020;
Accepted 22 September 2020.
DOI: 10.7399/fh.11560

How to cite this paper

• López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-del Rey EJ; Grupo Coordinador GENESIS-SEFH. Drug evaluation is also a clinical activity. *Farm Hosp.* 2021;45(1):45-7.

Abstract

The addition of a fourth year to the hospital pharmacy residency program has allowed trainees to rotate through various inpatient clinical units where they can, under the supervision of a specialist pharmacist, work shoulder to shoulder with other healthcare providers to ensure that patients receive the care they need. In addition to sharing their pharmacotherapeutic and pharmacokinetic knowledge (among others) with their colleagues, hospital pharmacists can and should contribute with their expertise in the areas of drug evaluation, selection and positioning. As no other healthcare professional masters like a pharmacist the intricacies of treatment efficacy or effectiveness, or of therapeutic safety, conveying this knowledge is yet another of the many clinical activities a hospital pharmacist must perform as a member of a multidisciplinary team, while assisting fellow-team members in deciding what medications are best suited to each patient. Both the public authorities and the pharmaceutical profession as a whole should make sure the pharmacist's role is rightfully valued and given the recognition it deserves.

Resumen

La especialidad de Farmacia Hospitalaria incorporó con el cuarto año de su programa formativo una parte importante de rotación por unidades clínicas de hospitalización en las que el farmacéutico en formación, acompañado de farmacéuticos especialistas, tiene la oportunidad de trabajar conjuntamente con otros profesionales en la atención directa al paciente. Además de contribuir a esta atención con sus conocimientos de farmacoterapia y farmacocinética, el farmacéutico de hospital puede y debe aportar al equipo su liderazgo en evaluación, selección y posicionamiento de medicamentos. Ningún profesional conoce como él los aspectos relativos a la eficacia o efectividad, seguridad y eficiencia de los tratamientos, y estos conocimientos constituyen una actividad clínica más de las que debe desempeñar en los equipos multidisciplinares, ayudando a la toma de decisiones sobre medicamentos en cada paciente. Es necesario que tanto desde los organismos públicos como desde nuestra propia profesión se ponga en valor este papel y que se potencie de forma adecuada.

KEYWORDS

Drug evaluation; Hospital pharmacy; Clinical activities; Healthcare team.

PALABRAS CLAVE

Evaluación de medicamentos; Farmacia de hospital; Actividades clínicas; Equipo de atención a la salud.



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.

With over 40 years under its belt, the hospital pharmacy specialty enjoys excellent health and is poised at a key point in its history. According to the Royal Decree regulating the training required to become a specialist hospital pharmacist, published in 1982, the goal of the specialty is to provide the population's pharmaceutical needs through the selection, compounding, acquisition, control and dispensing of, and information about, medications; and through other activities geared toward ensuring appropriate, safe and cost-effective use of drugs and medical devices by patients and their caregivers'. The evolution of the specialty has since then been highly significant.

Our specialty has always been characterized by high levels of flexibility and dynamism. Our residency program, although it was introduced in 1999² and has since then remained unchanged despite several unsuccessful attempts for upgrading it (through no fault of the Spanish Society of Hospital Pharmacists' [SEFH]), allows us to train residents to some of the highest standards in Europe. However, the resilience of our specialty should not make us forget that the healthcare environment has undergone considerable changes in the 21 years elapsed since the introduction of our current residency program. True enough, the colleagues who designed the program back in 1999 had a strategic vision of the profession that made them add a fourth year to the program as well as a series of clinical rotations. However, although our residents nowadays perform a considerable number of clinical activities during their rotations through different inpatient units, such activities are, more often than not, carried out without adequate supervision by specialist pharmacists.

The contribution made by both specialist and resident hospital pharmacists (HPs) to the work of clinical teams and the improvements in effectiveness, safety and efficiency of pharmacotherapy achieved thanks to their involvement in patient care are beyond question³⁻⁵. Nevertheless, the contribution made by HPs to decisions regarding the most suitable treatment for a given patient is not always appreciated in its full relevance. The HPs knowledge and skills regarding drug evaluation and positioning in the treatment plan are essential and contribute to making the right decision in each individual case thereby achieving the goal pursued by any clinical decision, i.e. improving patients' health and quality of life. A case in point is the expertise HPs have over the evaluation of the internal and external validity of clinical trials, which is indispensable to make the right decision regarding a specific patient, with their comorbidities and personal circumstances.

Drug evaluation and selection started off in the 1970's in our country in an embryonic manner⁶. That was the time when, following in the footsteps of the pharmacy and therapeutics (P&T) committees of other European countries, the few HPs who existed back then made a decision to provide themselves of the tools required to manage the few pharmacological treatments available.

In the 50 years elapsed since then, the situation has changed radically not only in terms of the complexity of drug treatments but also because of the constant emergence of new and/or innovative treatments, in many cases still in their early development phases and therefore surrounded by significant uncertainty regarding their efficacy and safety, and often charged at unjustifiably high prices⁷. When all that was asked of a drug was that it had to be safe, efficacy and efficiency were secondary considerations which, though desirable, were not indispensable. However, the advent of highly efficient, powerful and selective drugs changed things radically, and the order of the decision-making factors was at least partly reversed, with efficacy coming to occupy the first position. After ensuring a favorable risk/benefit ratio, the next aspects to be considered should be comparative efficacy, safety, efficiency and, lastly, convenience⁸.

Taking into consideration that the resources available to the National Health System for drug selection and positioning as well as for economic and budgetary assessments are scarce, it is of the essence to strengthen the System's own structures with human and economic means at different levels so that the drug selection and positioning tasks described in clinical guidelines do not fall within the purview of scientific societies. Indeed, this may lead to potential conflicts of interest and issues arising from commercial sponsorships from the industry⁹.

Against this background, drug evaluation and selection as carried out by HPs should be considered key functions. In just a few years, they have gone from being a secondary, almost minority (and not very highly regarded) activity to becoming an indispensable and highly valued responsibility. Everything started at the local P&T committees. The function was then trans-

ferred to the different regions, where harmonization working groups were established. Years later, therapeutic positioning reports (IPTs) came to be issued and some scientific societies started publishing evaluation reports. One could think that HPs may have lost their evaluating role as a result of this process and that they may have gradually ceased to make their contributions to the drug evaluation and selection process. Nevertheless, HPs have never settled for treating patients with previously prescribed drugs or with medications evaluated by others. HPs have always considered drug evaluation to be part and parcel of their job, and have played an instrumental role in the advancement of this exciting activity. To perform it properly, it is not only necessary to have developed robust evidence-based critical judgement skills at the level of P&T committees, but it is also essential to be able to make informed contributions to the decision-making process that takes place within every multidisciplinary team. Indeed, HPs are in a unique position to make valuable recommendations regarding the most suitable medications to be used in each case, in terms of their efficacy/effectiveness, safety and efficiency. At present, the increasing use of medications in special situations (mainly off label medications) has become a particularly sensitive issue and a veritable challenge, which SEFH's Group for Innovation, Assessment, Standardization and Research into the Selection of Drugs (GENESIS) is currently addressing.

Fully aware of the current situation and of the social and institutional demand for and recognition of drug evaluation, both in the private and the public spheres, the GENESIS group has on numerous occasions upheld the role of HPs in this respect. The Group's strong stance stems from its belief that drug evaluation can be highly beneficial to both patients individually and to the healthcare system as a whole¹⁰.

It is therefore necessary for HPs to actively regain their leadership as drug evaluators and restore the value of drug evaluation as a key activity in patient care, incorporating it to routine practice so that it becomes an inextricable component of clinical decision-making. Apart from their expertise as medication and pharmacotherapy experts, HPs can contribute other skills to the team such as critical appraising of the medical literature, application of evidence, and search for effectiveness, safety and efficiency, helping instill into all team members the attitude required to acquire such skills. This kind of mindset should be expressed through both the core values of our professional society and through the strategic plans of our hospital managers so that it is passed on to trainee specialists and to the whole team. The kind of literature reviews and pharmacotherapeutic sessions enabled by new IT technologies may prove very useful in this regard.

In the case of HPs, patient-centered care stems from their in-depth understanding of the drugs to be used, but not only with respect to the drugs' pharmacokinetic, pharmacodynamic or toxicity profile, but also regarding their suitability as compared with other available alternatives, the regimens whereby they are administered, the clinical relevance of patient outcomes, their incremental clinical benefit as compared with other alternatives, their economic feasibility and their positioning in the treatment algorithms. The different "subspecialty" skills of HPs, including drug evaluation and positioning, are not watertight compartments but rather cross-cutting aptitudes that come together at the heart of the pharmacy department and are shared with the multidisciplinary team to enhance the standard of care delivered to the patient. At the same time, teamwork is required within the hospital pharmacy department itself with pharmacists working in drug evaluation and those performing clinical activities at the patients' bedside sharing knowledge and experiences and conveying them to their resident colleagues.

The recent coronavirus-induced severe acute respiratory syndrome type 2 (SARS-CoV-2) pandemic has taught us very useful lessons in this regard. Apart from activities such as procurement and logistics as well as drug distribution, formulation and compounding, all of them inherently related to the work of an HP, our participation in multidisciplinary clinical teams has consisted to a large extent in the critical assessment of a plethora of studies and clinical trials from all sorts of publications. Although some of these publications are more reliable than others, we have often been inclined to take them at their word given the scarcity of therapeutic solutions with sufficient levels of evidence^{11,12}. Many of our colleagues have issued warnings in the social and the mass media against the biases contained in such publications, which has contributed to the critical appraisal of uncertainties currently prevailing in pharmacotherapeutics.

Useful —and even necessary— as social recognition may be, we also need the leaders of our profession to act decidedly to keep us focused on transforming the routines of all the hospital pharmacies in our country making sure that drug evaluation impregnates all their activities, from procurement to the monitoring of health outcomes. This requires a decisive overhaul of residency training programs to ensure that our new specialists are conversant with all the different aspects related to drug evaluation and selection and to guarantee the development of unprejudiced critical thinking (methodology, critical appraisal, clinical epidemiology), which is not often encouraged in graduate programs.

All the members of the multidisciplinary team should be fully aware that the HP is an indispensable part of the group, who has the required expertise and skills set to make recommendations to his fellow team members about the most suitable drug therapy for each patient. For our healthcare system to guarantee satisfactory health outcomes, it is essential for drug evaluation to be fully integrated into the clinical management of every patient. It is indeed essential for the system to put patients at the center in terms of drug selection, care management and decision-making at the patients' bedside. This will ensure that HPs add value to the clinical process and help improve

clinical efficiency, which will no doubt benefit other clinicians and the Spanish healthcare system as a whole.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Appendix 1

GENESIS-SEFH Steering Committee (in alphabetical order of first surname)

Emilio J. Alegre del Rey, Vicente Arocas Casañ, Ana Clopés Estela, Laura Delgado Téllez de Cepeda, Silvia Fénix Caballero, Sandra Flores Moreno, M^o Dolores Fraga Fuentes (coordinadora), Sebastián García Sánchez, Eduardo López Briz (coordinador adjunto), Iciar Martínez López, Noemí Martínez López de Castro, Ana Ortega Eslava, Francesc Puigventós Latorre, Lucía Velasco Rocés.

Bibliography

- Real Decreto 2706/1982, de 15 de octubre, por el que se regulan los estudios de especialización y la obtención del título de Farmacéutico Especialista. Boletín Oficial del Estado, n.º 261 [30 de octubre de 1982] [accessed 06/2020]. Available at: <https://www.boe.es/boe/dias/1982/10/30/pdfs/A29994-29997.pdf>.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Ministerio de Universidades e Investigación. Consejo Nacional de Especializaciones Farmacéuticas. Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria. Programa Oficial de Formación en la Especialización de Farmacia Hospitalaria. Madrid; 1999 [accessed 06/2020]. Available at: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/formacion/docs/Farmacia_Hospitalaria.pdf
- Dawoud DM, Smyth M, Ashe J, Strong T, Wonderling D, Hill J, *et al.* Effectiveness and cost effectiveness of pharmacist input at the ward level: a systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2019;15:1212-22. DOI: 10.1016/j.sapharm.2018.10.006
- Somers A, Spinewine A, Spriet I, Steurbaut S, Tulkens P, Hecq JD, *et al.* Development of clinical pharmacy in Belgian hospitals through pilot projects funded by the government. *Acta Clin Belg.* 2019;74:75-81. DOI: 10.1080/17843286.2018.1462877
- Ma Z, Zhao Z, Sun S, Li Y, An Z, Yan Y, *et al.* Impact of 'Chief-Pharmacist System' on drug expenditures and rational drug use. *Int J Clin Pharm.* 2020;42:167-73. DOI: 10.1007/s11096-019-00954-9
- López-Briz E, Fraga Fuentes D, Ortega Eslava A. Participación en comisiones: centralización o descentralización (un camino de ida y vuelta). *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria.* 2020 [in press].
- Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA.* 2020;323:164-76. DOI: 10.1001/jama.2019.20288
- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, *et al.*; Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0 [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (ed.); 2013 [accessed 06/2020]. Available at: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- No es Sano. Propuestas para asegurar el acceso a vacunas, medicamentos y material sanitario [website] [accessed 07/2020] Available at: http://noessano.org/es/wp-content/uploads/2018/10/manifiesto_noessano_web.pdf
- Grupo GENESIS. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. La Farmacia Hospitalaria ante los nuevos retos de la selección de medicamentos en España. La experiencia acumulada al servicio de toda la sociedad [monografía en internet]. Madrid; 2012 [accessed 06/2020]. Available at: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/DOCUMENTO_MINISTERIO_21_05_2012.pdf
- Fernández-Llamazares CM, López-Briz E. Retos del farmacéutico de hospital en la evaluación de la evidencia científica y su incorporación a los protocolos farmacoterapéuticos a través de las comisiones en tiempos de COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(Supl 1):S24-7. DOI: 10.7399/fh.11487
- Gil-Navarro MV, Luque-Márquez R. La farmacia hospitalaria en el equipo multidisciplinar de las unidades COVID de hospitalización. *Farm Hosp.* 2020;44(Supl 1):S40-2. DOI: 10.7399/fh.11517



DOI:10.7399/fh.11617

Revisores de originales publicados en 2020

El Comité Editorial de Farmacia Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2020 han colaborado de manera desinteresada en realizar revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan:

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
M.ª Reyes	Abad Sazatornil	Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
Laila	Abdel-Kader Martín	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Raquel	Aguilar Salmerón	Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona
M.ª Sandra	Albiñana Pérez	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña
Azucena	Aldaz Pastor	Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Daniel	Álvarez-Cabo	Dirección General, Fundación de la Clínica Universitaria, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón
Rocío	Asensi Díez	Hospital Regional de Málaga. Málaga
Teresa	Aznar Saliente	Hospital Universitario de Sant Joan. Sant Joan D'Alacant. Alicante
Ainara	Campino Villegas	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo
Francisco Javier	Carrera Hueso	Servicio de Farmacia. Hospital Dr. Moliner. Valencia
David	Conde-Estévez	Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona. Medical Research Institute (IMIM). Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona
Isabel	Cuesta López	Servicio de Farmacia. Hospital Santa Bárbara-Complejo Asistencial de Soria. Soria
Ana	de Andrés Lázaro	Hospital Parc Sanitari Pere Virgili. Barcelona
Isabel	de La Paz Cañizares	Unitat de suport a l'investigació farmacològica d'oncologia i hematologia. Department of Pharmacy. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona
Raúl	Díez Fernández	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe. Getafe
Eva	Fernández Cañabate	Fundació Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramanet
Sandra	Flores Moreno	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Montserrat	García García	Unidad Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital Galdakao-Usansolo. Galdakao
María José	García Sánchez	Universidad de Salamanca. Facultad de Farmacia. Salamanca
Vicente	Gimeno Ballester	Hospital General San Jorge. Huesca
María Teresa	Gómez de Travededo Calvo	Servicio de Farmacia. Hospital del SAS de Jerez
Celia	González Guerrero	Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona
Elena	Gras Colomer	Servicio de Farmacia. Hospital de Manises. Valencia
Santiago	Grau Cerrato	Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona
José María	Gutiérrez Urbón	Sergas
M.ª Luisa	Iglesias Lepine	Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí
Aitziber	Illaro Uranga	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
Garbiña	Lizeaga	Hospital Universitario Donostia. Donostia

Revisores de originales publicados en 2020

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Ester	López	Hospital Clínic. Barcelona
Piedad	López Sánchez	Servicio de Farmacia. Hospital de Tomelloso. Tomelloso
Joaquín	López-Contreras González	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
José Antonio	Marcos Rodríguez	Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
Juan Francisco	Márquez Peiró	Hospital Vithas Perpetuo Internacional. Alicante
María	Martín Cerezuela	Hospital La Fe. Valencia
Javier	Mateu de Antonio	Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona
Emilio	Molina Cuadrado	Hospital Torrecárdenas. Almería
Teresa	Molina López	Servicio de Farmacia. Distrito de Atención Primaria Sevilla. Sevilla
Emilio	Monte Boquet	Servicio de Farmacia. Hospital La Fe. Valencia
Ramón	Morillo Verdugo	Hospital Virgen de Valme. Sevilla
Ana	Moya Gil	Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia
Herminia	Navarro Aznárez	Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
Andrés	Navarro Ruiz	Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche. Elche
Santiago	Nogue	Hospital Clínic. Barcelona
Rosario	Olivera-Fernández	Estructura Organizativa de Gestión Integrada. Pontevedra
Ana	Ortega Eslava	Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Luis	Ortega Valín	Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de León (SACYL). León
Neus	Pages	Hospital Clínic. Barcelona
Covadonga	Pérez Menéndez-Conde	Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Juan Carlos	Pérez Pons	Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova-Lliria Departamento de Salud Arnau de Vilanova-Lliria. Valencia
Alejandro	Pérez Santiago	Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid
Susana	Redondo Capafons	Servei de Farmàcia. Hospital Parc Taulí. Sabadell
Gisela	Riu Viladoms	Hospital Clínic. Barcelona
Francisco José	Rodríguez Lucena	Ufpe Hospital Vega Baja-Orihuela. San Bartolomé
Belén	Rodríguez Marrodán	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda
Esther	Rodríguez Murphy	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Jesús	Ruiz Ramos	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Virginia	Saavedra Quirós	Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda
José Antonio	Sacristán del Castillo	Lilly. Director médico
Javier	Sáez de la Fuente	Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Ramón	San Miguel Elcano	Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona
Elisabeth	Sánchez García	Servicio de Geriatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
Rosario	Santolaya Perrín	Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Heanres
Daniel	Sevilla Sánchez	Servicio de Farmacia. Consorci Hospitalari de Vic. Vic
Zuzana	Spacirová	Escuela Andaluza de Salud Pública
Jaime	Torelló Iserte	Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Montserrat	Tuset Creus	Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona
María Paz	Valverde	Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca



DOI:10.7399/fh.11618

INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2020

N.º trabajos recibidos:	142
N.º trabajos aceptados:	71
N.º medio de revisores por artículo:	2,58

Tiempos en días	
Tiempo medio recepción/aceptación:	122,60
Tiempo medio aceptación/publicación:	65,53