



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editoriales

- 51** **Estudios de práctica clínica real en esclerosis múltiple**
Lucienne Costa-Frossard
- 53** **La relevancia de poder comparar: metodologías que ayudan a tomar las mejores decisiones**
Ana Clopés-Estela, Ana Ortega-Eslava

Originales

- 55** **Metodología de la comparación indirecta ajustada con emparejamiento en la evaluación de fármacos hematológicos**
José Manuel Martínez-Sesmero, Javier De Castro-Carpeño, Araceli López-de las Heras, Alonso Fernández-Nistal, Francisco Javier Parrondo-García
- 61** **Protocolo de profilaxis antibiótica preoperatoria para pacientes ortopédicos del Hospital México: un análisis de cumplimiento**
Laura Campos-Lara, Luis David Garro-Zamora, Catalina Lizano-Barrantes
- 66** **Análisis modal de fallos y efectos y análisis de minimización de costes de tres programas de entrega de medicamentos**
Álvaro Caballero-Romero, Sergio Fernández, Ana Belén Morillo, Mariana Zaragoza-Rascón, Catalina Jaramillo-Pérez, Raúl Del Pozo-Rubio
- 73** **Seguridad y persistencia del dimetilfumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente**
Silvia Boullosa-Lale, Lara González-Freire, Luciano Martínez-Martínez, Carlos Crespo-Diz
- 77** **Evaluación de la neutropenia secundaria a micofenolato de mofetilo asociado a valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos**
Alejandro Ferrer-Machín, Martín Vera-Cabrera, Inmaculada Plasencia-García, Antonia Moreno-García, Lina I. Pérez-Méndez, Javier Merino-Alonso

Original breve

- 82** **Adaptación nacional de la herramienta *Start Smart-Then Focus* para la optimización del uso de antimicrobianos**
María Victoria Gil-Navarro, José María Gutiérrez-Urbón, Nabil El Fahimi, José Miguel Cisneros-Herreros

Artículo especial

- 89** **Cómo ha impactado la COVID-19 a nivel mundial en el papel del farmacéutico**
Dominique Jordan, Josep M. Guiu-Segura, Gonçalo Sousa-Pinto, Lin-Nam Wang

Documento de consenso

- 96** **Monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia. Documento de consenso. Guía de práctica farmacéutica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)**
Silvia Valero-García, Eva González-Haba, María Queralto Gorgas-Torner, José María Alonso-Herreros, Ana Cristina Cercós Uletí, José Luis Poveda-Andrés, Miguel Ángel Calleja-Hernandez, Olga Delgado-Sánchez

Fe de errores

- 108** **Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. 2020;44(4):149-57»**
Ana Castro-Balado, Cristina Mondelo-García, Irene Zarra-Ferro, Anxo Fernández-Ferreiro



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.ª Estela Moreno Martínez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
mmorenoma@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.ª 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

María Rosario Santolaya Perrin
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcala de Henares
España
mariarosario.santolaya@salud.madrid.org

Maria Isabel Sastre Gervas
Atención Primaria.
A Coruña
España
Maria.Isabel.Sastre.Gervas@sergas.es

Comité científico

Francisco Javier Blanco García
Hospital Universitario. A Coruña
España
fblagar@sergas.es

Matthew C. Grissinger
Institute for Safe Medication Practice.
Horsham
Estados Unidos
mgrissinger@ismpp.org

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pilar Garrido López
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
pilargarridol@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.uvnu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Para la redacción de manuscritos sobre ensayos clínicos, indicar que se han seguido todas las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir estas guías:

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

- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
 - TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>
 - STARD (STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies) para artículos sobre pruebas diagnósticas, disponible en: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
 - PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas y metaanálisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>
 - Guía AGREE II (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation) para la evaluación de las guías de práctica clínica, disponible en: <http://www.agreertrust.org>
 - SAGER (Normas para garantizar la perspectiva de género), disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv/v33n2/0213-9111-gs-33-02-203.pdf>
 - Guía SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials), para la publicación de protocolos, disponible en <https://www.spirit-statement.org/>
- Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria: <http://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

Procedimiento de envío

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ft/index>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

- **Primer documento**, que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- **Segundo documento** con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- **Figuras**.

En el sistema de envío *online* se encontrarán instrucciones más detalladas.

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores o autoras deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, tanto las sugeridas por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Constará de la siguiente información:

- Título del trabajo en español e inglés. Debe proporcionar una descripción detallada del artículo completo y debe incluir información que, junto con el resumen, hará que la recuperación electrónica del artículo sea sensible y específica. Debe incluir palabras clave coincidentes con los términos del Medical Subject Headings (MeSH) seleccionados. Debe ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). No debe contener acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.
- Autoría y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores o autoras con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamento al que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.

Se recomienda definir un «apellido bibliográfico» mediante el uso de un solo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

Autor o autora para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).

Carta de presentación: Dirigida a la dirección de *Farmacia Hospitalaria*, con la firma y DNI de todas las personas que figuren como autoras, en la que se solicite la valoración del trabajo para su publicación en *Farmacia Hospitalaria*.

La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.
- Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo.
- La declaración explícita de que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial cuando el trabajo haya sido aceptado para su publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto a las personas que figuren como autoras como a la editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para el envío de manuscritos y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para la dirección de *Farmacia Hospitalaria*.

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

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El autor o autora responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla, para no incurrir en fraude científico.

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

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

En la primera página del título y en el apartado «Cesión de derechos» constarán todas las personas con autoría. En el momento del envío del trabajo se deberá cumplimentar y firmar el documento proforma, la declaración de que se ha leído y aprobado el manuscrito y de que se cumplen los requisitos para la autoría:

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

Financiación: Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «sin financiación».

Agradecimientos: Se expresarán a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

Conflicto de interés: Todos los artículos que se envíen a *Farmacia Hospitalaria* deben contener una declaración de los posibles conflictos de interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Al enviar el manuscrito, se debe indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. La dirección podrá requerir a los autores que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses se deberá hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial y se cumplimentará en el apartado «Financiación y conflicto de intereses» incluido en el documento proforma que los autores o autoras deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen la autoría o la procedencia del trabajo.

Resumen: En consonancia con las normas de *Farmacia Hospitalaria*, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés.

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

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

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

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

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

Palabras clave: Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director, que pueden o no llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

Añadir un segundo párrafo (100 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general.

Introducción: Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar a quien lea en el estado actual del tema estudiado, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo o su justificación.

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

- Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes y las pacientes que finalizaron el estudio.

En el caso de las revisiones, es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

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

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

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

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

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

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

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por página.

- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de *Farmacia Hospitalaria*. En el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.

- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

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

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

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

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito. La mayoría de la bibliografía debería tener una antigüedad menor a 10 años, y al menos un 30% menor a 5 años. En cualquier caso deben ser consideradas relevantes en el tema abordado.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónico debe indicarse la fecha de esa publicación.

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

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

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

- Rentero L, Iniesta C, Urbieta E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38(5):398-404. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmatí E, Vázquez A, *et al.*; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje- Agudo P, Borrego- Izquierdo Y, Robustillo-Cortés MA, Jiménez-Galán R, Calvo-Cidoncha E, Morillo- Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. *Farm Hosp*. 2013;37(Supl 1):S1-7.

3. Artículos pendientes de publicación:
 - Olivera-Fernández R, Fernández-Ribeiro F, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Díaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp* [pendiente de publicación, aceptado octubre 2014].
4. Libros y monografías:

Autores/as. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

 - Waugh E. *Retorno a Brideshead*. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
 - Girona Brumós L, coordinadora. *Introducción a las interacciones farmacológicas*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.
5. Capítulo de libro:

Autores/as. Título del capítulo. En: Director/a o coordinador/a del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

 - Aldaz Pastor A, Porta 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 2.
Marzo-Abril 2021

Editoriales

- 51 Estudios de práctica clínica real en esclerosis múltiple
Lucienne Costa-Frossard
- 53 La relevancia de poder comparar: metodologías que ayudan a tomar las mejores decisiones
Ana Clopés-Estela, Ana Ortega-Eslava

Originales

- 55 Metodología de la comparación indirecta ajustada con emparejamiento en la evaluación de fármacos hematooncológicos
José Manuel Martínez-Sesmero, Javier De Castro-Carpeño, Araceli López-de las Heras, Alonso Fernández-Nistal, Francisco Javier Parrondo-García
- 61 Protocolo de profilaxis antibiótica preoperatoria para pacientes ortopédicos del Hospital México: un análisis de cumplimiento
Laura Campos-Lara, Luis David Garro-Zamora, Catalina Lizano-Barrantes
- 66 Análisis modal de fallos y efectos y análisis de minimización de costes de tres programas de entrega de medicamentos
Álvaro Caballero-Romero, Sergio Fernández, Ana Belén Morillo, Mariana Zaragoza-Rascón, Catalina Jaramillo-Pérez, Raúl Del Pozo-Rubio
- 73 Seguridad y persistencia del dimetilfumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente
Silvia Boullosa-Lale, Lara González-Freire, Luciano Martínez-Martínez, Carlos Crespo-Diz
- 77 Evaluación de la neutropenia secundaria a micofenolato de mofetilo asociado a valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos
Alejandro Ferrer-Machín, Martín Vera-Cabrera, Inmaculada Plasencia-García, Antonia Moreno-García, Lina I. Pérez-Méndez, Javier Merino-Alonso

Original breve

- 82 Adaptación nacional de la herramienta *Start Smart-Then Focus* para la optimización del uso de antimicrobianos
María Victoria Gil-Navarro, José María Gutiérrez-Urbón, Nabil El Fahimi, José Miguel Cisneros-Herreros

Artículo especial

- 89 Cómo ha impactado la COVID-19 a nivel mundial en el papel del farmacéutico
Dominique Jordan, Josep M. Guiu-Segura, Gonçalo Sousa-Pinto, Lin-Nam Wang



Sumario *(cont.)*

Volumen 45. Número 2.
Marzo-Abril 2021

Documento de consenso

- 96 Monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia. Documento de consenso. Guía de práctica farmacéutica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Silvia Valero-García, Eva González-Haba, María Queralta Gorgas-Torner, José María Alonso-Herreros, Ana Cristina Cercós Lletí, José Luis Poveda-Andrés, Miguel Ángel Calleja-Hernandez, Olga Delgado-Sánchez

Fe de errores

- 108 Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. 2020;44(4):149-57»

Ana Castro-Balado, Cristina Mondelo-García, Irene Zarra-Ferro, Anxo Fernández-Ferreiro



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 45. Number 2.
March-April 2021

Editorials

- 51 Real-life clinical practice studies in multiple sclerosis
Lucienne Costa-Frossard
- 53 The importance of being able to compare: methodologies that result in the best decisions
Ana Clopés-Estela, Ana Ortega-Eslava

Originals

- 55 Matching-Adjusted Indirect Comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs
José Manuel Martínez-Sesmero, Javier De Castro-Carpeño, Araceli López-de las Heras, Alonso Fernández-Nistal, Francisco Javier Parrondo-García
- 61 Hospital Mexico's preoperative antibiotic prophylaxis protocol for orthopedic patients: a compliance analysis
Laura Campos-Lara, Luis David Garro-Zamora, Catalina Lizano-Barrantes
- 66 Healthcare failure mode and effects analysis and cost-minimization analysis of three pharmaceutical services
Álvaro Caballero-Romero, Sergio Fernández, Ana Belén Morillo, Mariana Zaragoza-Rascón, Catalina Jaramillo-Pérez, Raúl Del Pozo-Rubio
- 73 Safety and persistence of dimethyl fumarate as a treatment for relapsing-remitting multiple-sclerosis
Silvia Boullosa-Lale, Lara González-Freire, Luciano Martínez-Martínez, Carlos Crespo-Diz
- 77 Evaluation of neutropenia secondary to mycophenolate mofetil associated with valganciclovir in liver transplant patients
Alejandro Ferrer-Machín, Martín Vera-Cabrera, Inmaculada Plasencia-García, Antonia Moreno-García, Lina I. Pérez-Méndez, Javier Merino-Alonso

Brief original

- 82 Spanish adaptation of the *Start Smart-Then Focus* tool for optimizing the use of antimicrobials
María Victoria Gil-Navarro, José María Gutiérrez-Urbón, Nabil El Fahimi, José Miguel Cisneros-Herreros

Special article

- 89 How COVID-19 has impacted the role of pharmacists around the world
Dominique Jordan, Josep M. Guiu-Segura, Gonçalo Sousa-Pinto, Lin-Nam Wang



Contents *(cont.)*

Volume 45. Number 2.
March-April 2021

Consensus document

- 96 Monitoring contamination of hazardous drug compounding surfaces at hospital pharmacy departments. A consensus Statement. Practice guidelines of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH)

Silvia Valero-García, Eva González-Haba, María Queralto Gorgas-Torner, José María Alonso-Herreros, Ana Cristina Cercós Lletí, José Luis Poveda-Andrés, Miguel Ángel Calleja-Hernandez, Olga Delgado-Sánchez

Erratum

- 108 Erratum found in «Farmacia Hospitalaria. 2020;44(4):149-57»

Ana Castro-Balado, Cristina Mondelo-García, Irene Zorra-Ferro, Anxo Fernández-Ferreiro



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Estudios de práctica clínica real en esclerosis múltiple

Real-life clinical practice studies in multiple sclerosis

Lucienne Costa-Frossard

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Lucienne Costa-Frossard
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Universidad de Alcalá, IRYCIS
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100
28034 Madrid, España.

Correo electrónico:
lufrossard@yahoo.es

Recibido el 17 de febrero de 2021;
aceptado el 22 de febrero de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11663

Cómo citar este trabajo

Costa-Frossard L. Estudios de práctica clínica real en esclerosis múltiple. *Farm Hosp.* 2021;45(2):51-2.

La conocemos como la “enfermedad de las mil caras” por su gran variabilidad clínica, radiológica y de respuesta al tratamiento. Además, es la primera causa no traumática de discapacidad en el adulto joven. Estamos hablando de la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad cada vez más frecuente y que afecta a cerca de 2,8 millones de personas en todo el mundo, de las cuales 1.000.000 son europeas¹.

Habitualmente se diagnostica entre los 20 y 40 años, aunque cada vez son más frecuentes las formas pediátricas o de inicio tardío. Cerca del 85% de los pacientes empieza con brotes, en lo que se conoce como forma recidivante remitente de la enfermedad. Tras 15-20 años, si no reciben el tratamiento adecuado, hasta un 80% de estos enfermos evolucionarán a un empeoramiento continuado de los síntomas, con rápido acúmulo de discapacidad independiente de los brotes. A este tipo de evolución se le conoce con el nombre de EM secundariamente progresiva. Finalmente, el 15% restante de pacientes ya empiezan con progresión continua de los síntomas desde el principio. A esta forma de inicio se le llama EM primariamente progresiva y es más frecuente en edades intermedias de la vida^{1,2}.

No se conoce la causa de la EM. La actual evidencia científica apunta a que una serie de factores ambientales (déficit de vitamina D, determinados tipos de virus, especialmente los de la familia herpes, obesidad en la adolescencia, hábito tabáquico y cambios sustanciales en la microbiota) podrían alterar un sistema inmune genéticamente predispuesto y causar una reactivación patológica de los linfocitos T hacia antígenos propios del sistema nervioso central, especialmente frente a antígenos de la mielina. Sin embargo, ya sabemos que la enfermedad no es exclusivamente desmielinizante. Desde sus inicios hay daño axonal, gliosis y neurodegeneración que van a proporcionar, a la larga, el acúmulo de la discapacidad física y cognitiva propios de la enfermedad³.

Esta discapacidad va a favorecer una progresiva pérdida de autonomía, deterioro en el desempeño laboral y en las relaciones sociales y familiares, estigmatización y pérdida considerable de la calidad de vida. Esto es particularmente importante si se tiene en cuenta que la enfermedad aparece en edades tempranas de la vida, cuando el individuo empieza a ser productivo y útil para la sociedad.

Actualmente la EM no tiene cura. Sin embargo, en pocas enfermedades neurológicas se ha evolucionado tanto en tan poco tiempo. Desde el comienzo de técnicas diagnósticas tan novedosas como la resonancia magnética, el estudio del líquido cefalorraquídeo, la tomografía de cohe-

rencia óptica o los neurofilamentos en plasma, por ejemplo, se ha adelantado el diagnóstico en varios años. Se ha podido tratar a los pacientes de forma precoz y algo más personalizada, antes de que produzca daño irreversible, y se ha aumentado la calidad de vida y el tiempo hasta la discapacidad confirmada.

De hecho, en la actualidad disponemos de quince tratamientos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos como fármacos modificadores de la enfermedad, los tres últimos aprobados entre finales del año pasado y principios del actual. Además, hay una ingente cantidad de ensayos clínicos fase III abiertos y reclutando pacientes con las distintas formas evolutivas de la enfermedad. Esto hace presagiar un futuro inmediato esperanzador para estos enfermos.

Uno de estos fármacos es el dimetil fumarato, un fármaco utilizado en el tratamiento de la psoriasis refractaria desde 1994 y en la EM recidivante remitente desde el 2015, tras su comercialización en nuestro país. Se cree que su mecanismo de acción es dual, con efectos antiinflamatorios y citoprotectores. Su aprobación se basó en los resultados de dos ensayos aleatorizados fase III (DEFINE y CONFIRM)^{4,5} que incluyeron a cerca de 1.600 pacientes en los brazos de tratamiento, con una reducción en tasa anualizada de brotes de entre 44 y 53%, lesiones nuevas en T2 y lesiones captantes de gadolinio entre 71 y 85%. Posteriormente, se continuó con la evaluación del fármaco en el ensayo de extensión (ENDORSE), con un seguimiento total entre los tres ensayos de 13 años que confirma el perfil de eficacia y seguridad del fármaco⁶.

En estos ensayos, los efectos secundarios más frecuentes han sido los gastrointestinales (45%), la linfopenia (41%) y el *flushing* (34%). La linfopenia prolongada moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con la administración de



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.

dimetilfumarato; sin embargo, también se ha observado LMP en pacientes con linfopenia leve. Otro factor de riesgo que parece coincidir para los casos de LMP durante la experiencia postcomercialización es la edad, ya que la mayoría de los casos se produjeron en pacientes > 50 años⁷.

Los ensayos clínicos son, sin duda alguna, el *gold standard* o la principal fuente de evidencia científica para el estudio de un fármaco en poblaciones restringidas en condiciones ideales. Sin embargo, no son completamente representativos de la población general con EM, ya que no consideran otros factores como edades extremas, comorbilidades, interacción con múltiples fármacos, etc. En este sentido, los estudios observacionales postcomercialización son fundamentales porque permiten un seguimiento prolongado de un gran número de pacientes en condiciones de vida real: pacientes con edades muy variadas, con múltiples enfermedades y con varios tratamientos asociados, mujeres que se embarazan y que lactan, así como la coexistencia del fármaco con las situaciones de pandemia, como la actual. Disponer de estos resultados ayuda al neurólogo en la toma de decisiones terapéuticas, especialmente a la hora de personalizar el tratamiento.

Sin embargo, si bien los análisis de cohortes observacionales suelen ofrecer un poder superior de generalización y duración del seguimiento en relación con los ensayos prospectivos aleatorizados, también están sujetos a múltiples sesgos. Es función de los investigadores, y deben ser especialmente celosos en ello, mitigar estos sesgos para garantizar que los resultados sean sólidos y válidos⁸.

De hecho, desde 2019 está en funcionamiento la Multiple Sclerosis Data Alliance (MSDA), bajo el paraguas de la European Charcot Foundation (ECF), formada por investigadores, médicos, titulares/solicitantes de autorizaciones de mercado, organismos de evaluación de tecnologías sanitarias, personas con EM/sociedades de pacientes y responsables de registros⁹. Tiene como misiones:

- Sensibilizar sobre la importancia de la investigación con datos del mundo real en EM.

- Construir un ecosistema de datos de EM de las múltiples partes interesadas.
- Promover prácticas confiables y transparentes en el uso de estos datos.
- Catalogar las fuentes de datos de EM existentes y emergentes.
- Apoyar los esfuerzos de armonización local desarrollando y promoviendo la adopción de un modelo de datos común específico de la EM.
- Construir un ecosistema federado para permitir consultas locales de diferentes cohortes y registros, respetando la autonomía y propiedad de las fuentes de datos.

En la actualidad hay varias publicaciones con un gran número de pacientes, tanto en España como fuera de nuestras fronteras, tratados con dimetilfumarato en un entorno de práctica clínica habitual¹⁰⁻¹³. En este número de la *Revista Farmacia Hospitalaria* el equipo del Hospital de Pontevedra nos presentará uno de estos estudios donde incluyeron a 55 pacientes y con una mediana de duración de tratamiento de 23 meses, en condiciones de práctica clínica real. Describen la linfopenia como la reacción adversa más frecuente y postulan que el descenso del recuento de linfocitos en los primeros 6 meses de tratamiento puede ser un factor predictivo de linfopenias grado II/III al final del estudio¹⁴. Estos hallazgos están en concordancia con los resultados de otros estudios publicados¹⁵.

En resumen, la EM es una enfermedad cada vez más frecuente, que puede causar un gran deterioro en jóvenes y cuyo tratamiento precoz es fundamental para evitar el acúmulo de la discapacidad a largo plazo. Afortunadamente, disponemos de varias medicaciones con diferentes mecanismos de acción que son capaces de prevenir este desenlace. La aprobación de dichos fármacos por las agencias reguladoras de medicamentos está sujeta a los resultados de los mismos en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, cada vez es más evidente la utilidad de los datos recabados en los estudios observacionales en un entorno de práctica clínica habitual, no solo para aprender del desempeño del fármaco en diversas poblaciones, sino también para hacer un seguimiento a largo plazo de posibles efectos adversos, tolerabilidad e interacciones medicamentosas.

Bibliografía

1. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, *et al.* Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, 3rd edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-21. DOI: 10.1177/1352458520970841
2. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(12):905-22. DOI: 10.1038/s41573-019-0035-2
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-80. DOI: 10.1056/NEJMr1401483
4. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-107.
5. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-97.
6. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Bar-Or A, Fox RJ, Chen C, *et al.* Safety and efficacy in Patients Treated With Dimethyl Fumarate and Followed For 13 Years: final Results of ENDORSE. Conferencia: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting (MSVirtual). 2020.
7. European Medicines Agency. Ficha técnica Tecfidera® Dimetil fumarato: Biogen Netherlands B.V. 2018 [consultado 01/02/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_es.pdf
8. Cohen JA, Trojano M, Mowry EM, Uitdehaag BM, Reingold SC, Marrie RA. Leveraging real-world data to investigate multiple sclerosis disease behavior, prognosis, and treatment. *Mult Scler.* 2020;26:23-37.
9. Peeters LM, Parciak T, Kalra D, Moreau Y, Kasilingam E, van Galen P, *et al.* Multiple sclerosis data alliance — a global multi-stakeholder collaboration to scale-up real world data research. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;47:102634.
10. Mirabella M, Prosperini L, Lucchini M, Bofa L, Borriello G, Buscarinu MC, *et al.* Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: an Italian, multicenter, real-world study. *CNS Drugs.* 2018;32(10):963-70. DOI: 10.1007/s4026-3-018-0543-3
11. Mallucci G, Annovazzi P, Miente S, Torri-Clerici V, Matta M, La Gioia S, *et al.* Two-year real-life efficacy, tolerability and safety of dimethyl fumarate in an Italian multicentre study. *J Neurol.* 2018;265(8):1850-9. DOI: 10.1007/s00415-018-8916-6
12. Sabin J, Uriaga S, Pilo B, Thuissard I, Galan V, de la Maza SS, *et al.* Tolerability and safety of dimethyl fumarate in relapsing multiple sclerosis: a prospective observational multicenter study in a real-life Spanish population. *J Neurol.* 2020;267(8):2362-71. DOI: 10.1007/s00415-020-09848-7
13. Berger T, Brochet B, Brambilla L, Giacomini PS, Montalbán X, Vasco Salgado A, *et al.* Effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate on patient-reported outcomes and clinical measures in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in a real world clinical setting: PROTEC. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(4):2055217319887191. DOI: 10.1177/2055217319887191
14. Boulosa-Lale S, González-Freire L, Martínez-Martínez L, Crespo-Diz C. Seguridad y persistencia del dimetilfumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Farm Hosp.* 2021;45(2):73-6.
15. Sainz de la Maza S, Medina S, Villarrubia N, Costa-Frossard L, Monreal E, Tejeda-Velarde A, *et al.* Factors associated with dimethyl fumarate-induced lymphopenia. *J Neurol Sci.* 2019;398:4-8. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.007



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Real-life clinical practice studies in multiple sclerosis**Estudios de práctica clínica real en esclerosis múltiple**

Lucienne Costa-Frossard

Department of Neurology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Lucienne Costa-Frossard
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Universidad de Alcalá, IRYCIS
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100
28034 Madrid, Spain.

Email:
lufrossard@yahoo.es

Received 17 February 2021;
Accepted 22 February 2021.
DOI: 10.7399/fh.11663

How to cite this paper

Costa-Frossard L. Real-life clinical practice studies in multiple sclerosis. *Farm Hosp.* 2021;45(2):51-2.

It has been called “the disease of a thousand faces” on account of its clinical and radiological variability and the difficulties inherent in predicting its response to treatment. It is also the first non-traumatic cause of disability in young adults. Yes, we are referring to multiple sclerosis (MS), an increasingly prevalent condition that affects nearly 2.8 million patients worldwide, of whom 1 million are European¹.

It is usually diagnosed between the ages of 20 and 40, although pediatric and late-onset forms are becoming increasingly common. Nearly 85% of patients start off by experiencing flares, in what is known as the relapsing remitting form of the disease. If appropriate treatment is not provided within 15-20 years, up to 80% of these patients will face a sustained worsening of their symptoms, with a rapid progression of disability, regardless of the presence of relapses. This type of evolution is known as secondary progressive multiple sclerosis. Finally, the remaining 15% of patients experience a sustained worsening of their function from the onset of symptoms. This form of MS is known as primary progressive and is more usual during middle age^{1,2}.

The causes of MS remain unknown. The existing scientific evidence suggests that a series of environmental factors (vitamin D deficiency; certain types of viruses, particularly those of the herpes family; obesity during adolescence; smoking; and substantial microbiome changes) could affect a genetically predisposed immune system and cause a pathological reactivation of T lymphocytes against antigens in the central nervous system, particularly myelin antigens. Nonetheless, we know that the disease is not merely a demyelinating condition. Axonal damage, gliosis and neurodegeneration are also present from the onset of symptoms and play an important role in the physical and cognitive disability that characterizes the disease³.

In MS patients, disability typically results in a progressive loss of autonomy, a worsening of work performance, and a deterioration of family and social relationships. It also leads to stigmatization and a significant reduction of quality of life. This is particularly significant when considering that the disease tends to present in the early stages of life, when individuals are starting to be productive and useful to society.

Although there is currently no cure for MS, few neurological conditions have experienced such a great expansion of therapeutic possibilities. Diagnostic techniques like magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) flow measurements, optical coherence tomography and neurofilament light chain serum tests, for example, have greatly improved our understanding of the disease. Patients can now be treated early and in a more perso-

nalized way before an irreversible change occurs. They also enjoy a higher quality of life and can live longer without the burden of disability.

At present fifteen agents have been approved by the European Medicines Agency as MS-modifying drugs, the last three having been authorized between the end of last year and the beginning of this one. Moreover, there is a huge number of phase III clinical trials in the process of recruiting patients with the different forms of the disease, which certainly bodes for a promising immediate future for these patients.

One of these drugs is dimethyl fumarate, a drug in use in since 1994 in the context of refractory psoriasis. In Spain, it was approved in 2015 for patients with relapsing-remitting MS. It is believed that it has a dual mechanism of action, with anti-inflammatory and cytoprotective effects. Its approval was based on two phase III randomized clinical trials: DEFINE and CONFIRM^{4,5}, which included nearly 1,600 patients in the different treatment arms. Patients receiving dimethyl fumarate exhibited a reduction between 44 and 53% of their annualized flare rate and a decrease between 85% in the development of new T2-lesions and gadolinium-enhancing lesions. Subsequently, evaluation of the drug continued with the ENDORSE extension trial. An overall follow-up of 13 years (considering the three trials) confirms the drug's safety and efficacy⁶.

The most common side effects found in these trials included gastrointestinal disturbances (45%), lymphopenia (41%), and flushing (34%). Moderate to severe prolonged lymphopenia seems to increase the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (LMP) in patients on dimethyl fumarate. However, LMP has also been observed in patients with mild lymphopenia. Another risk factor in patients on dimethyl fumarate, observed during the post-marketing period, is age as most cases of LMP occurred in patients > 50 years⁷.



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.

There is no doubt that clinical trials are the gold standard in terms of generation of clinical evidence about the effects of a drug in specific populations under ideal conditions. However, they are never fully representative of the general MS patient population as they do not consider factors such as extreme age, comorbidities, interactions with other drugs, etc. In this regard, post-marketing observational studies are of the essence as they allow long-term follow-up of large numbers of patients in real-life conditions: patients belonging to a wide range of age groups, with multiple conditions and receiving multiple treatments, pregnant and breastfeeding women, and situations where the drug of interest is administered in the midst of a pandemic like the one the world is experiencing right now. The results of these studies can help neurologists select the right therapies and, particularly, tailor treatment to the needs of each patient.

Nevertheless, even if observational cohort analyses are superior to prospective randomized studies in terms of the possibility to generalize their results to standard clinical practice and their longer follow-up periods, they too are subject to multiple biases. It is up to the authors of each study, and they must be particularly strict in this respect, to mitigate such risks to ensure that their results are robust and can be considered valid⁸.

In this regard, the Multiple Sclerosis Data Alliance (MSDA), was created in 2019 under the auspices, among others, of the European Charcot Foundation (ECF) to bring together researchers, physicians, holders/applicants of marketing authorizations, health technology assessment organizations, MS patients/patient associations, and MS register representatives⁹ with a view to:

- Raising awareness on the importance of research by providing real-life data on MS.
- Building an MS data ecosystem available to all stakeholders.

- Promoting reliable and transparent practices for using the data.
- Classifying existing and emerging MS data sources.
- Supporting local harmonization efforts and developing and promoting the adoption of a common MS-specific data model.
- Constructing a federated ecosystem to allow local access to cohorts and registers, ensuring the autonomy and rights of ownership of data sources.

Several analyses are now available, by both Spanish and foreign authors, on large cohorts of patients treated with dimethyl fumarate in standard clinical practice¹⁰⁻¹³. In this issue of the *Revista*, the hospital pharmacy team of Pontevedra Hospital will present one of those studies, which included 55 patients and had a median duration of treatment of 23 months in conditions of real-life clinical practice. The article found that lymphopenia was the most common adverse reaction in those patients and proposed that a decreased lymphocyte count during the first 6 months of treatment could constitute a predictive factor for the development of grade II/III lymphopenia by the end of follow-up¹⁴. These findings are in line with those of other studies in the literature¹⁵.

In short, MS is an increasingly prevalent disease that is apt to cause severe impairment in young individuals, and where early treatment is of the essence to prevent progression to disability. We are fortunate to have several drugs, each with their own mechanism of action, capable of preventing such disability. Approval of those drugs by regulatory agencies is contingent on the outcomes of randomized clinical trials. However, the data provided by observational studies, conducted in the context of ordinary clinical practice, has shown itself to be increasingly useful not only because it exemplifies the effect of the drug of interest on different populations, but also because it makes it possible to follow-up criteria such as potential adverse events, tolerability, and drug-to-drug interactions in the long term.

Bibliography

1. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, *et al.* Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, 3rd edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-21. DOI: 10.1177/1352458520970841
2. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(12):905-22. DOI: 10.1038/s41573-019-0035-2
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-80. DOI: 10.1056/NEJMra1401483
4. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-107.
5. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-97.
6. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Bar-Or A, Fox RJ, Chen C, *et al.* Safety and efficacy in Patients Treated With Dimethyl Fumarate and Followed For 13 Years: final Results of ENDORSE. Conferencia: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting (MSVirtual). 2020.
7. European Medicines Agency. Ficha técnica Tecfidera® Dimetil fumarato: Biogen Netherlands B.V. 2018 [accessed 02/01/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_es.pdf
8. Cohen JA, Trojano M, Mowry EM, Uitdehaag BM, Reingold SC, Marrie RA. Leveraging real-world data to investigate multiple sclerosis disease behavior, prognosis, and treatment. *Mult Scler.* 2020;26:23-37.
9. Peeters LM, Parciak T, Kalra D, Moreau Y, Kasilingam E, van Galen P, *et al.* Multiple sclerosis data alliance — a global multi-stakeholder collaboration to scale-up real world data research. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;47:102634.
10. Mirabella M, Prosperini L, Lucchini M, Bofa L, Borriello G, Buscarinu MC, *et al.* Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: an Italian, multicenter, real-world study. *CNS Drugs.* 2018;32(10):963-70. DOI: 10.1007/s4026-3-018-0543-3
11. Mallucci G, Annovazzi P, Miano S, Torri-Clerici V, Matta M, La Gioia S, *et al.* Two-year real-life efficacy, tolerability and safety of dimethyl fumarate in an Italian multicentre study. *J Neurol.* 2018;265(8):1850-9. DOI: 10.1007/s00415-018-8916-6
12. Sabin J, Urtiaga S, Pilo B, Thuissard I, Galan V, de la Maza SS, *et al.* Tolerability and safety of dimethyl fumarate in relapsing multiple sclerosis: a prospective observational multicenter study in a real-life Spanish population. *J Neurol.* 2020;267(8):2362-71. DOI: 10.1007/s00415-020-09848-7
13. Berger T, Brochet B, Brambilla L, Giacomini PS, Montalbán X, Vasco Salgado A, *et al.* Effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate on patient-reported outcomes and clinical measures in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in a real world clinical setting: PROTEC. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(4):2055217319887191. DOI: 10.1177/2055217319887191
14. Boulosa-Lale S, González-Freire L, Martínez-Martínez L, Crespo-Diz C. Seguridad y persistencia del dimetilfumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Farm Hosp.* 2021;45(2):73-6.
15. Sainz de la Maza S, Medina S, Villarrubia N, Costa-Frossard L, Monreal E, Tejada-Velarde A, *et al.* Factors associated with dimethyl fumarate-induced lymphopenia. *J Neurol Sci.* 2019;398:4-8. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.007



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

La relevancia de poder comparar: metodologías que ayudan a tomar las mejores decisiones

The importance of being able to compare: methodologies that result in the best decisions

Ana Clopés-Estela¹, Ana Ortega-Eslava²¹Institut Català d'Oncologia, Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España. ²Clinica Universitaria Navarra, Pamplona (Navarra), España.

Autor para correspondencia

Ana Clopés Estela
Institut Català d'Oncologia
Avenida de la Gran Via de l'Hospitalet 199-203
08908 Hospitalet de Llobregat (Barcelona),
España.

Correo electrónico:
aclopes@iconcologia.net

Recibido el 19 de febrero de 2021;
aceptado el 22 de febrero de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11668

Cómo citar este trabajo

- Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A. La relevancia de poder comparar: metodologías que ayudan a tomar las mejores decisiones.
- Farm Hosp. 2021;45(2):53-4.

En este número de la revista se publica un interesante artículo de Martínez-Sesmero *et al.*¹ en el que analizan el empleo de una metodología de comparación indirecta, la comparación indirecta ajustada con emparejamiento, por parte de varias agencias en la evaluación de medicamentos en indicaciones oncohematológicas. Esta publicación nos induce a reflexionar sobre la situación actual que existe en oncohematología con la aparición creciente en el mercado de medicamentos dirigidos a una indicación y grupo de población similares, y cómo esta situación impacta en el requerimiento de una metodología robusta para evaluar y posicionar, así como la oportunidad que se genera a nivel asistencial y de gestión.

En los últimos años, debido a las necesidades no cubiertas en muchas patologías oncológicas y al mejor conocimiento de las bases moleculares del cáncer y el papel del sistema inmunológico ante los tumores, la aprobación de nuevos fármacos en oncohematología por parte de las agencias reguladoras se ha incrementado y lo seguirá haciendo en los próximos años², así como su repercusión en el impacto presupuestario³. Estos nuevos fármacos pueden ser una oportunidad cuando suponen un beneficio clínico real y aportan valor en grupos de población que no tienen opciones terapéuticas adecuadas. Y para poder diferenciar si esta aportación es importante o marginal es necesario disponer de metodología de evaluación y posicionamiento terapéutico potentes⁴.

En este escenario, sucede que es ahora común que se aprueben a la vez, o con poco margen de tiempo, fármacos para un nicho terapéutico muy similar. Hay ejemplos en el cáncer de pulmón con la inmunoterapia, en cáncer de mama con fármacos inhibidores de ciclinas, o en el cáncer de próstata con fármacos inhibidores de los receptores de andrógenos, entre otras situaciones actuales. Este hecho se puede ver como una pérdida de esfuerzos en investigación, que en vez de aportar nuevas propuestas generan más de lo mismo. O, por el contrario, se puede ver como una oportunidad de generar competencia en un entorno de exclusividades y fármacos de alto impacto económico y presupuestario.

El patrón de oro para comparar eficacia y seguridad entre intervenciones en salud es el ensayo clínico aleatorizado. Pero la publicación de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente estos medicamentos es extremadamente raro y en la gran mayoría de casos no se realizarán a medio ni a largo plazo. Y en ausencia de comparaciones directas (*head-to-head*) se requiere una metodología, que, si bien no podrá sustituir a los ensayos aleatorizados, ayude a evaluar los bene-

ficios y riesgos de manera comparada entre las diferentes alternativas terapéuticas. Entre estas metodologías se encuentran las comparaciones indirectas (CI) que se puede realizar comparando los efectos relativos de los tratamientos frente a un comparador común, o combinando una variedad de comparaciones, de una o varias cadenas, que unen los tratamientos de interés, conocidas como comparaciones mixtas de tratamientos o metaanálisis en red⁵.

Como indican Ter Veer *et al.*, en la década pasada el número de CI en el ámbito de los fármacos oncohematológicos se incrementó rápidamente⁶. También en ese artículo realizan un análisis interesante de los supuestos asumidos y riesgos del uso de esta metodología, en concreto en el ámbito de la oncohematología. Pero la conclusión que compartimos con los autores es que el nivel de evidencia de una comparación indirecta ajustada se considera como la de un estudio observacional y se debe interpretar con precaución, aunque siempre será mejor a la comparación indirecta *naïve* o no ajustada.

Pero más interesante que la cantidad de artículos publicados sobre CI es el análisis de su utilización, tanto por agencias reguladoras, como la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁷, como por agencias de evaluación de tecnologías⁸. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Inglaterra y Gales, el Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia, la Haute Autorité de Santé francesa y el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) alemán han utilizado la metodología de CI cuando no existe comparación directa, pero los requerimientos y el uso realizado es de difícil comparación entre estas agencias⁸. Mientras en todas estas agencias el requerimiento de presentar CI ajustadas es similar, IQWiG es más reacia a aceptar otros nuevos métodos como el metaanálisis en red que sí aceptan,



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.

por ejemplo, HAS o NICE. Este hecho hace indicar que parece lógico y necesario que existiera un consenso y unas guías aceptadas por todas las agencias, como mínimo a nivel europeo. Si se diese esta condición de consenso, se mejoraría la transparencia y la comparabilidad en el uso de esta metodología y, lo que es más importante, en cómo se utiliza en la toma de decisiones.

También a nivel europeo y en el ámbito oncológico, la escala de magnitud del beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (MCBS-ESMO) es una ayuda interesante en el análisis de los fármacos oncológicos⁹. Pero, en su contra, en situaciones como las que estamos hablando, fármacos que compiten en el mismo nicho terapéutico, pero sin comparación directa entre ellos, la aportación de la MCBS-ESMO se vuelve relativa. Esta escala sólo analiza los ensayos publicados en base a la variable principal del estudio, sin entrar en su validez interna o externa. Y a nivel de aplicabilidad no analiza si el comparador es el adecuado o existe una opción terapéutica con la que no se ha comparado, y en consecuencia no supone una solución para la toma de decisiones en esta situación concreta.

A nivel de los avances metodológicos de los informes de posicionamiento terapéutico (IPT), en su última adaptación del "Procedimiento Normalizado de Trabajo de evaluación clínica, evaluación económica y posicionamiento terapéutico"¹⁰ se indica que se añadirán metaanálisis, metaanálisis en red o CI, cuando las comparaciones directas proporcionadas en el dossier de registro puedan no considerarse las adecuadas. Pero se indica que deben incorporarse sólo cuando se cumplen unos requisitos: variable relevante, basarse en ensayos de buena calidad y similares, y cumplir las asunciones básicas de las CI ajustadas (homogeneidad, transitividad y consistencia).

En la metodología que tiene definida el grupo de trabajo de evaluación de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) en el programa MADRE¹¹, para la ayuda a la redacción de informes de evaluación, se incluye un apartado específico. Dicho apartado incluye tanto la realización de la CI de elaboración propia como la revisión de las CI publicadas, incluyendo una ayuda a la interpretación de los resultados de la CI a través de una lista de comprobación de validez interna y aplicabilidad.

Para disminuir el sesgo que puede existir cuando se pretende realizar una CI y no existe similitud clínica global entre los pacientes incluidos en los estudios, y si se dispone de datos individuales de los pacientes, o al menos de alguno de los estudios, existen algunas metodologías que se pueden aplicar, como las CI ajustadas con emparejamiento, utilizando el índice de propensión, cuyo uso ha sido evaluado en el trabajo de Martínez Sesmero *et al.*¹. Sin embargo, para que una CI utilizando este método sea válida, y ayude realmente en la toma de decisiones, se deben cumplir, además de todo el resto de los criterios de una comparación indirecta, y mencionados en la lista de comprobación desarrollada por el grupo GENESIS¹², otra serie de criterios y aceptar ciertos supuestos¹³. Y a la hora de interpretar los resultados ser conscientes de que se ha alterado el análisis planificado del ensayo, y valorar las consecuencias de ello.

Compartimos la convicción de que estas herramientas, bien utilizadas y con transparencia y evaluación crítica, ayudan a tomar las mejores decisiones con la información disponible, así como a estimar la incertidumbre en torno a estas decisiones, pero no deben ser usadas para eludir la realización de métodos más apropiados cuando son posibles. Aspectos claves como la selección del comparador, la transparencia, evitar los sesgos, etc., deben ser siempre claves en la toma de decisiones.

De acuerdo con todas estas experiencias y análisis, podemos indicar que ante fármacos que compiten para poblaciones similares y en un nicho terapéutico muy parecido disponemos de diferentes herramientas metodológicas que debemos conocer y saber cuándo utilizar, incluyendo su validez y aplicabilidad. Pero no nos debemos quedar en la herramienta metodológica. Como se indicaba en el editorial publicado recientemente en esta revista¹⁴, la contribución que el farmacéutico de hospital hace acerca de la toma de decisiones sobre terapéutica en cooperación con el equipo clínico es de elevado valor. Y es precisamente en estas situaciones de dificultad en la evaluación de la efectividad comparada entre fármacos en oncohematología cuando la aportación puede y debe ser una oportunidad. Porque la barrera de no disponer de evaluación de efectividad comparada impide aplicar herramientas de gestión. Y consecuentemente poder saltar esta barrera, siempre que sea con seguridad, nos ha de permitir ser más eficientes en un grupo de medicamentos de alto impacto y en un grupo de patologías donde seguimos necesitando mejores soluciones para conseguir mejores resultados en los pacientes, centro de nuestra actividad.

Bibliografía

- Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Metodología de la comparación indirecta ajustada con emparejamiento en la evaluación de fármacos hematooncológicos. *Farm Hosp.* 2021;45(2):55-60.
- Hilal T, González-Velez M, Prasad V. Limitations in Clinical Trials Leading to Anticancer Drug Approvals by the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1108-15.
- DeMartino PC, Miljković MD, Prasad V. Potential Cost Implications for All US Food and Drug Administration Oncology Drug Approvals in 2018. *JAMA Intern Med.* 2021;181:1627.
- Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol.* 2017;28:1111-6.
- Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health.* 2009;12:996-1003.
- Ter Veer E, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The Use of (Network) Meta-Analysis in Clinical Oncology. *Front Oncol.* 2019;9:822.
- Ollendorf DA, Kim E, Bridger N, Naci H The Supercar Stays in the Garage: Factors Preventing Indirect Comparisons of Novel Medicines Targeting the Same Condition. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26:333-4.
- Lebioda A, Gasche D, Dippel FW, Theobald K, Plantör S. Relevance of indirect comparisons in the German early benefit assessment and in comparison to HTA processes in England, France and Scotland. *Health Econ Rev.* 2014;4:31.
- ESMO. Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). [Internet] [consultado 02/2021]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>
- Ministerio de Sanidad. Comisión Permanente de Farmacia. Procedimiento Normalizado de Trabajo de evaluación clínica, evaluación económica y posicionamiento terapéutico para la redacción de informes de posicionamiento terapéutico de medicamentos en el sistema nacional de salud. [Internet] [consultado 02/2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.PNT_elaboracion_IPT_CPF8Julio.pdf
- 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). [Internet] Versión 4.0. Madrid: SEFH; 2013 [consultado 02/2021]. Disponible en: <http://grupodetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- Ortega A, Fraga MD, Alegre-Del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, *et al.* A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract.* 2014;68:1181-9.
- Philippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE [Internet]. NICE; 2016 [consultado 02/2021]. Disponible en: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/08/Population-adjustment-TSD-FINAL-refrerun.pdf>. Acceso 15/02/2021
- López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-Del Rey EJ. Drug evaluation is also a clinical activity. *Farm Hosp.* 2020;45:45-7.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

The importance of being able to compare: methodologies that result in the best decisions

La relevancia de poder comparar: metodologías que ayudan a tomar las mejores decisiones

Ana Clopés-Estela¹, Ana Ortega-Eslava²¹Catalan Institute of Oncology, Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Spain. ²Clinica Universitaria Navarra, Pamplona (Navarra). Spain.

Author of correspondence

Ana Clopés Estela
Institut Català d'Oncologia
Avenida de la Gran Via de l'Hospitalet 199-203
08908 Hospitalet de Llobregat (Barcelona),
Spain.

Email:
aclopes@iconcologia.net

Received 19 February 2021;
Accepted 22 February 2021.

DOI: 10.7399/fh.11668

How to cite this paper

- Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A. The importance of being able to compare: methodologies that result in the best decisions.
- Farm Hosp. 2021;45(2):53-4.

In this issue of the *Revista* we are publishing an interesting article by Martínez-Sesmero *et al.*¹ that analyzes the use of matching-adjusted indirect comparisons, a kind of indirect comparison method employed by several drug regulatory agencies when evaluating drugs for cancer indications. The article invites the reader to reflect on the current situation in the field of oncology, where there is a growing influx of drugs targeted at the same indication and at similar group of patients. The authors underscore the need to develop a robust methodology to evaluate and position newly approved medicines and suggest that the advent of new medications entails a unique opportunity at a healthcare and hospital management level.

The last few years have seen an acceleration in the number of cancer medications approved by regulatory agencies, prompted partly by the continuing lack of treatment options for different types of cancer, and partly by the growing understanding of the molecular basis of cancer and of the role of the immune system in fighting the disease. The increase in the number of approved medications², as well their impact on public budgets, are likely to remain a reality in the years to come³. When they offer a genuine clinical advantage and add value to patients lacking appropriate treatment alternatives, these new drugs may constitute a great opportunity. In order to determine whether the contribution of these medicines is decisive or marginal, it is essential to possess a powerful assessment and therapeutic positioning tool⁴.

Against this backdrop, it has become fairly usual to see how several drugs targeted at a similar therapeutic niche receive regulatory approval with very little time separation between them. Examples include immune therapy medications for lung cancer, CDK inhibitors for breast cancer, or androgen receptor antagonists for prostate cancer, among others. This could be interpreted as a waste of research resources which, instead of being directed at exploring new therapeutic areas, are systematically spent on the same conditions. Conversely, one could see it as an opportunity to encourage competition in areas where certain drugs are protected by exclusive marketing rights and/or where drugs are associated with a high economic or budgetary impact.

The gold standard for comparing efficacy and safety across different health interventions is the randomized clinical trial. However, randomized clinical trials comparing cancer drugs head-to-head are extremely rare and the few that exist do not include medium- or long-term follow-ups. In the absence of head-to-head comparisons, what is needed is a sound methodo-

logy which, short of a randomized study, may be of help in evaluating and comparing the risks and benefits of the different therapeutic alternatives. Such methodologies include indirect comparisons (ICs), which can be made by comparing the relative effects of treatments against a common comparator, or by combining a variety of comparisons that, taken together, form one or more chains linking the treatments of interest (these are variously referred to as mixed treatment comparisons or network meta-analyses⁵).

As described by Veer *et al.*, the last decade saw a rapid increase in the number of ICs performed in the realm of anti-cancer drugs⁶. These authors carried out an interesting analysis of the assumptions made by ICs in the field of oncology and of the risks of using the IC methodology with respect to anti-neoplastic medications. They came to the interesting conclusion that the level of evidence of a matching-adjusted indirect comparison is similar to that of an observational study. They also pointed out that, although the results of those comparisons must always be taken cautiously, they are invariably more reliable than those presented by "naïve" or non-adjusted comparisons.

We believe, however, that rather than on the number of articles published on ICs, one should focus on analyzing how such comparisons are used by regulatory agencies, such as the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA)⁷ and by technology assessment agencies⁸. Although the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (England and Wales), the Scottish Medicines Consortium (SMC) (Scotland), the Haute Autorité de Santé (France), and the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) (Germany) have all used the IC methodology for cases where head-to-head comparisons were not available, the individual studies of these agencies are difficult to compare because of the specific requirements established and the approach emplo-



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.

yed by each of them⁹. Although the requirement to submit matching-adjusted ICs is similar across all agencies, IQWiG is reluctant to accept new methods such as network meta-analysis, which is nevertheless accepted by HAS or NICE. It would therefore be advisable to develop a consensus and a set of guidelines common to all the different agencies, at least at the European level. Reaching that consensus would enhance transparency and comparability in the use of the methodology and, more importantly, it would improve the way ICs are used in decision-making.

At a European level, the Magnitude of Clinical Benefit Scale of the European Society of Medical Oncology (MCBS-ESMO) is a useful tool for analyzing cancer medications⁹. However, in areas where several drugs complete within the same therapeutic niche, and in the absence of head-to-head comparisons between them, the value of the MCBS-ESMO scale is relative. Indeed, the scale only analyzes published trials based on the main variable in each study, without regard to their internal or external validity. Moreover, as far as applicability is concerned, it does not analyze whether the comparator used in the most suitable one or whether there is a therapeutic option with which the medication of interest has not been compared. This means that the MCBS-ESMO scale is not well-suited to make decisions in these specific scenarios.

At the level of the methodological advances of therapeutic positioning reports, the latest version of the "Standardized procedure for clinical evaluation, economic evaluation and therapeutic positioning"¹⁰ states that meta-analyses, network meta-analyses or ICs will be added when the indirect comparisons included in the drug's core dossier are considered inappropriate. It is however specified that the analyses will only be attached when certain requirements are met: the variable must be a significant one, comparisons must be based on high-quality trials, and they must comply with the basic assumptions behind matching-adjusted ICs (homogeneity, transitivity, and consistency).

The methodology used by the Drug Evaluation Working Group (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) under the MADRE method¹¹, designed to assist SEFH members in drafting evaluation reports, contains a specific section on ICs. The section discusses both the performance of self-prepared ICs and the review of already published ICs, including guidance on how to interpret the results with a view to evaluating the validity and applicability of the IC through an internal validity and applicability checklist.

Some methodologies can be applied to reduce the potential bias associated to the performance of an IC in the absence of overall clinical similarities between the patients included in the studies. The use of such methodologies is contingent on the availability of individual data on the patients or, at least, some of the studies to be compared. Such methodologies include matching-adjusted ICs, with recourse to propensity-score weighting, the use of which has been analyzed by Martínez Sesmero *et al.*¹. However, for an IC that uses this method to be valid and helpful for decision-making, it must comply with all the requirements applicable to ICs mentioned on the GENESIS working group's checklist¹², as well as a series of other criteria. Some scenarios must also be accepted¹³. When interpreting the results, it must be taken into account that the planned analysis of the trial has been altered, considering the consequences that such an alteration could involve.

We share the belief that if these tools are used with care, transparency, and critical judgement they can be of great help in making the best decisions on the basis of the available information, and in estimating the uncertainty that may exist concerning those decisions. However, they must not be used to avoid employing more appropriate methods when these are available. Key aspects such as selection of the comparator, transparency, avoidance of bias, etc., should always play a key role in the decision-making process.

The foregoing experiences and analyses suggest that, for cases where different drugs compete for similar populations in very similar therapeutic niches, different methodological tools can be used, which need to be fully understood, specifically in terms of their validity and applicability. Nonetheless, hospital pharmacists must go beyond the merely methodological considerations. As mentioned in an editorial recently published in the *Revista*¹⁴, the contribution of hospital pharmacists to therapeutic decision-making is of high value, and well recognized by their fellow clinical team members. It is precisely in these situations, where hospital pharmacists are challenged to evaluate the comparative effectiveness of anti-cancer drugs, that their contribution can, and must, be considered an opportunity. The lack of a comparative effectiveness evaluation makes it impossible to apply management tools, hence the importance of performing ICs. Carrying them out whenever possible, provided that it is done with due consideration for the patients' safety, will allow a more efficient management of anti-cancer drugs, which comprise a class of high-impact medications targeted at a group of conditions where better solutions are still required to achieve better outcomes for our patients, who should remain the focus of all our efforts.

Bibliography

- Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Metodología de la comparación indirecta ajustada con emparejamiento en la evaluación de fármacos hematológicos. *Farm Hosp*. 2021;45(2):55-60.
- Hilal T, González-Velez M, Prasad V. Limitations in Clinical Trials Leading to Anticancer Drug Approvals by the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1108-15.
- DeMartino PC, Miljković MD, Prasad V. Potential Cost Implications for All US Food and Drug Administration Oncology Drug Approvals in 2018. *JAMA Intern Med*. 2021;181:162-7.
- Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol*. 2017;28:1111-6.
- Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12:996-1003.
- Ter Veer E, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The Use of [Network] Meta-Analysis in Clinical Oncology. *Front Oncol*. 2019;9:822.
- Ollendorf DA, Kim E, Bridger N, Naci H The Supercar Stays in the Garage: Factors Preventing Indirect Comparisons of Novel Medicines Targeting the Same Condition. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26:333-4.
- Lebioda A, Gasche D, Dippel FV, Theobald K, Plantör S. Relevance of indirect comparisons in the German early benefit assessment and in comparison to HTA processes in England, France and Scotland. *Health Econ Rev*. 2014;4:31.
- ESMO. Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). [Internet] [accessed 02/2021]. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>
- Ministerio de Sanidad. Comisión Permanente de Farmacia. Procedimiento Normalizado de Trabajo de evaluación clínica, evaluación económica y posicionamiento terapéutico para la redacción de informes de posicionamiento terapéutico de medicamentos en el sistema nacional de salud. [Internet] [accessed 02/2021]. Available at: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.PNT_elaboracion_IPT_CPF8Julio.pdf
- 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). [Internet] Versión 4.0. Madrid: SEFH; 2013 [accessed 02/2021]. Available at: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- Ortega A, Fraga MD, Alegre-Del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, *et al.* A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract*. 2014;68:1181-9.
- Philippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE [Internet]. NICE; 2016 [accessed 02/2021]. Available at: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/08/Population-adjustment-TSD-FINAL-ref-rerun.pdf>. Acceso 15/02/2021
- López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-Del Rey EJ. Drug evaluation is also a clinical activity. *Farm Hosp*. 2020;45:45-7.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Metodología de la comparación indirecta ajustada con emparejamiento en la evaluación de fármacos hematooncológicos

Matching-Adjusted Indirect Comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs

José Manuel Martínez-Sesmero¹, Javier De Castro-Carpeño²,
Araceli López-de las Heras³, Alonso Fernández-Nistal³,
Francisco Javier Parrondo-García⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ²Servicio de Oncología Médica, HM San Chinarro, Madrid, España. ³Takeda Farmacéutica España, Madrid, España. ⁴ParrondoHealth, Coslada (Madrid), España.

Autor para correspondencia

Francisco Javier Parrondo García
C/ La Fuente nº 21 Bajo D
28823 Coslada (Madrid), España.

Correo electrónico:
javier.jparrondohealth@gmail.com

Recibido el 13 de marzo de 2020;
aceptado el 16 de junio de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11443

Cómo citar este trabajo

Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Metodología de la comparación indirecta ajustada con emparejamiento en la evaluación de fármacos hematooncológicos. *Farm Hosp.* 2021;45(2):55-60.

Resumen

Objetivo: La comparación indirecta ajustada con emparejamiento es una metodología desarrollada para la evaluación de nuevos tratamientos frente a sus alternativas cuando no se dispone de comparación directa mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado. Estas comparaciones son de especial interés en el área de la hematooncología, en la que la incertidumbre en la toma de decisiones sobre la inclusión de nuevos fármacos se ve frecuentemente acentuada tanto por la gravedad de la enfermedad como por el elevado coste del tratamiento. El objetivo de este artículo es describir cómo la metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento ha sido empleada hasta la fecha en la evaluación de fármacos hematooncológicos por parte de agencias internacionales.

Método: Para la obtención de los datos del análisis se ha realizado una búsqueda exhaustiva en las páginas web de las agencias nacionales europeas entre enero de 2015 y octubre de 2019 que mostraron información pública del proceso evaluativo. Se revisaron las evaluaciones de estas agencias para obtener un listado de fármacos oncohematológicos para los que constara la presentación de documentación de una comparación indirecta ajustada con

Abstract

Objective: Matching-Adjusted Indirect Comparison is a methodology that has been developed to assess new treatments vs alternatives when a direct comparison is not available through a randomized controlled trial. These comparisons are of particular interest in the areas of oncology and hematology where uncertainty in decision-making on the inclusion of new drugs is frequently accentuated by both the severity of the disease and the high cost of treatment. The objective of this study was to describe how Matching-Adjusted Indirect Comparison methodology has been used to date in the assessment of hematological cancer drugs by international agencies.

Method: Between January 2015 and October 2019, an exhaustive search was conducted of the websites of European National Agencies that provided public information on the assessment process. The assessments provided by these agencies were reviewed to obtain a list of hematological cancer drugs for which the presentation of a Matched-Adjusted Indirect Comparison was recorded. For this list of drugs, the

PALABRAS CLAVE

Evaluación de tecnologías sanitarias; Metodología de la evaluación; Comparación indirecta ajustada con emparejamiento.

KEYWORDS

Health technology assessment; Evaluation methodology; Matching adjusted indirect comparison.



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.

emparejamiento. Para este listado de fármacos se analizó para cada agencia seleccionada el papel que dicha comparación tuvo en la evaluación.

Resultados: Se han encontrado 13 tratamientos para patologías hematológicas en las que el laboratorio había presentado comparaciones con metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento en su documentación, principalmente a partir del primer semestre de 2018. La aceptación de la metodología diverge entre agencias, pasando de un 50% en el caso del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica británico, a un 40% en el Alto Comisionado de Salud francés, a no haberse tenido en cuenta en ninguno de los tres casos evaluados por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en los cuidados de salud alemán. La principal causa de no aceptación fue la existencia de problemas relacionados con el emparejamiento.

Conclusiones: La metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento es una herramienta de comparación indirecta que está siendo considerada por las agencias analizadas en el proceso de toma de decisiones de evaluación de nuevos medicamentos.

Introducción

Si bien los ensayos clínicos aleatorizados y controlados están considerados como la fuente más válida de evidencia para evaluar la eficacia relativa entre dos alternativas de tratamiento, la ayuda que estos ensayos ofrecen en el proceso de toma de decisiones de los decisores sanitarios es limitada. Esto es debido a las carencias informativas que se producen porque en la mayoría de las ocasiones no existen ensayos clínicos que estudien frente a frente (*head to head*) a todos los posibles tratamientos de una determinada indicación. Y a la incertidumbre producida por ofrecer datos de eficacia y no de efectividad, pues no se puede determinar si lo detectado en condiciones ideales y controladas llega a reproducirse durante la práctica clínica real¹⁻³.

La incertidumbre sobre la toma de decisiones se pone especialmente de manifiesto cuando se trata de fármacos para el tratamiento de enfermedades graves y de elevado coste, como es el caso de la oncología y la hematología. Y está particularmente acentuada cuando se trata de indicaciones terapéuticas con tratamientos nuevos. Sobre estos a menudo deben tomarse decisiones de inclusión en los formularios sin que los mismos se hayan comparado al tratamiento estándar o a las alternativas de tratamiento clínicamente más relevantes.

Para ayudar a la toma de decisiones sobre la inclusión de nuevos fármacos se llevan a cabo estudios de efectividad comparada por medio de ensayos pragmáticos o basados en registros y datos de vida real⁴. Estos estudios se realizan una vez el nuevo tratamiento está disponible, lo cual supone un desfase entre el momento en que se dispone de la evidencia y la toma de decisiones que debería apoyarse en ella.

En este contexto, y para superar estas limitaciones, se han desarrollado las comparaciones indirectas. Éstas evalúan la eficacia relativa de dos alternativas de tratamiento cuando no existen ensayos clínicos comparativos de ambas alternativas, a partir de los datos procedentes de distintos estudios¹⁻⁵.

Denominamos comparaciones indirectas *naïve* (no ajustadas) a aquellas en las que la evaluación se realiza comparando directamente los brazos de cada alternativa en estudios separados como si se tratara de brazos de un mismo estudio sin tener en consideración para su realización los brazos de control con los que se comparan ambas alternativas.

Frente a estas, las comparaciones indirectas ajustadas son aquellas en las que, a partir de dos estudios que valoran por separado las eficacias de dos tratamientos de interés frente a un comparador común, se puede comparar de manera indirecta la eficacia de éstos⁶.

Las comparaciones indirectas asumen que existe similitud clínica y metodológica entre los estudios evaluados. Es decir, que las características basales de los pacientes, los seguimientos y la medición de resultados han sido similares en los estudios sobre los que se realiza la comparación. En ocasiones, la elección de diferentes medidas del efecto relativo (riesgo relativo, *odds ratio*, diferencia de riesgos) puede sesgar los resultados y llevar a conclusiones equivocadas sobre la efectividad comparada. Estas limitaciones pueden evitarse cuando están disponibles los datos individuales de los pacientes (DIP) de los ensayos clínicos sobre los que se realiza la comparación. En estos casos, utilizando métodos de

regresión o métodos de emparejamiento mediante índices de propensión (*propensity score*) permiten realizar la comparación, mitigándose los sesgos derivados de las diferencias entre las poblaciones de ensayos^{6,7}.

Una limitación habitual de los enfoques en que se utilizan DIP es la disponibilidad de estos para todos los tratamientos comparados y en todos los ensayos de interés. Es frecuente que, debido a cuestiones de privacidad de datos o a cuestiones de ámbito comercial, el investigador disponga de los DIP de un tratamiento y que para el resto de los tratamientos sólo se disponga de los datos agregados obtenidos de la literatura científica. Para estos casos se han desarrollado en los últimos años las comparaciones indirectas ajustadas con emparejamiento (*matching-adjusted indirect comparisons*, MAIC)^{8,9}. El uso de este método va a permitir el ajuste de las diferencias de características basales de los ensayos cuando sea necesario. Asimismo, nos permite reducir la sensibilidad a las distintas medidas de efecto y, adicionalmente, hace posible resolver las diferencias en la definición de variables de resultado de los estudios y la comparación de las diferentes dosis con relevancia clínica empleadas en los ensayos clínicos.

El objetivo de este artículo es describir cómo ha sido el empleo de la metodología MAIC en la evaluación de fármacos hematológicos por parte de algunas agencias internacionales.

regresión o métodos de emparejamiento mediante índices de propensión (*propensity score*) permiten realizar la comparación, mitigándose los sesgos derivados de las diferencias entre las poblaciones de ensayos^{6,7}.

Una limitación habitual de los enfoques en que se utilizan DIP es la disponibilidad de estos para todos los tratamientos comparados y en todos los ensayos de interés. Es frecuente que, debido a cuestiones de privacidad de datos o a cuestiones de ámbito comercial, el investigador disponga de los DIP de un tratamiento y que para el resto de los tratamientos sólo se disponga de los datos agregados obtenidos de la literatura científica. Para estos casos se han desarrollado en los últimos años las comparaciones indirectas ajustadas con emparejamiento (*matching-adjusted indirect comparisons*, MAIC)^{8,9}. El uso de este método va a permitir el ajuste de las diferencias de características basales de los ensayos cuando sea necesario. Asimismo, nos permite reducir la sensibilidad a las distintas medidas de efecto y, adicionalmente, hace posible resolver las diferencias en la definición de variables de resultado de los estudios y la comparación de las diferentes dosis con relevancia clínica empleadas en los ensayos clínicos.

El objetivo de este artículo es describir cómo ha sido el empleo de la metodología MAIC en la evaluación de fármacos hematológicos por parte de algunas agencias internacionales.

Métodos

Evaluación de la evidencia MAIC por agencias internacionales

Para la selección de las agencias se incluyeron aquellas agencias nacionales que en sus páginas web dispusieran de información pública relativa al proceso de evaluación de fármacos que permitiera la obtención de los datos necesarios para el análisis. Para ello se realizó una búsqueda en las webs de las agencias europeas entre enero de 2015 y octubre de 2019.

Una vez seleccionadas las agencias, entre los fármacos evaluados se seleccionaron los tratamientos hematológicos para los que constara que el laboratorio hubiera presentado información sobre una comparación MAIC dentro del dossier de documentación.

De cada uno de los fármacos seleccionados, y para cada una de las tres agencias, se recogió la información relativa a si el fármaco había sido evaluado por la agencia. En caso afirmativo, se registró la fecha de la evaluación, si en esta el laboratorio había presentado información del MAIC, si esta había sido analizada por la agencia y, finalmente, si la comparación indirecta se había tenido en cuenta para la evaluación o había sido descartada.

Descripción de la metodología MAIC

Esta metodología se basa en utilizar los DIP disponibles de un ensayo clínico y ponderar a los mismos de forma que la media de sus características basales y sus desviaciones estándar sean coincidentes con los datos agregados de las reportadas en la literatura para el tratamiento alternativo de interés. De esta forma, los resultados de ambos tratamientos podrán compararse entre poblaciones equilibradas. El emparejamiento se logra al

volver a ponderar a los pacientes de los ensayos de los que disponemos DIP con sus probabilidades de haber formado parte de los ensayos de los que sólo disponemos de los datos agregados^{8,9}.

Diremos que estas comparaciones están ancladas si se utiliza placebo o un tratamiento comparador común frente a las alternativas evaluadas. Serán no ancladas si comparan directamente dos brazos de tratamiento.

Para que esta metodología sea válida en primer lugar se deben identificar los estudios a incluir en la comparación indirecta, para lo cual deberá realizarse una revisión sistemática de la literatura. El siguiente paso será determinar qué características basales se van a ponderar. Y, por último, se utilizarán estos promedios balanceados para realizar su comparación frente a los datos agregados de los estudios de las alternativas.

En relación con la selección de la muestra, no deben presentarse diferencias de protocolo que puedan afectar a los resultados y que no puedan equilibrarse con el emparejamiento. El ensayo del que se disponen los DIP deberá seguir unos criterios de inclusión/exclusión similares o más inclusivos que los estudios agregados de comparación. Además, debe existir consistencia entre el tipo de resultados reportados y la forma en que éstos han sido obtenidos en los distintos estudios¹⁰.

Con respecto al emparejamiento de características basales, éste podrá hacerse si los datos de cada característica basal recogidos en el estudio agregado están disponibles en el estudio del que se poseen los DIP.

Así, cada ensayo va a caracterizarse con vectores de cuatro componentes $[X, T, Y, Z]$ donde X es a su vez otro vector que describe las características basales (por ejemplo, edad, sexo, etnia, tratamientos previos, etc.), T es el tratamiento recibido ($T = 0$ tratamiento con DIP y $T = 1$ tratamiento con datos agregados); Y es el resultado de interés, que puede ser binario (por ejemplo, respuesta al tratamiento: $0 = \text{no}$ y $1 = \text{sí}$) o continuo (supervivencia libre de progresión, supervivencia global, etc.), y Z indica si corresponde al brazo de placebo $Z = 0$ o al de tratamiento $Z = 1$ ¹⁰.

El estudio con DIP tendrá un vector (x_i, t_i, y_i, z_i) para cada paciente individual. Mientras que los vectores correspondientes a los pacientes del estudio de datos agregados serán $(\bar{x}, \bar{t}, \bar{y}, \bar{z})$ ya que todos sus pacientes estarán descritos por la media de sus características basales (\bar{x}) y resultados medios (\bar{y}) .

Las diferencias de efecto del tratamiento $T = 0$ frente al $T = 1$ pueden estimarse a partir de un peso w_i , que se obtiene como la *odds* de la probabilidad de que el paciente del ensayo DIP hubiera participado en el estudio agregado entre la probabilidad de que hubiera participado en el estudio DIP. La utilización de estos pesos estimados (w_i) se hace para garantizar que las características basales medias estén equilibradas entre ambos ensayos.

De forma que para calcular las diferencias entre tratamientos utilizamos la siguiente fórmula:

$$\theta = \frac{\sum_{i:t_i=0, z_i=1} y_i(1-t_i)w_i}{\sum_{i:t_i=0, z_i=1} (1-t_i)w_i} - \frac{\sum_{i:t_i=0, z_i=0} y_i(1-t_i)w_i}{\sum_{i:t_i=0, z_i=0} (1-t_i)w_i} - (\bar{y}^{(1)} - \bar{y}^{(0)})$$

Donde el primer término mide el efecto en los pacientes del estudio DIP que reciben tratamiento. El segundo término se corresponde con el efecto obtenido en los pacientes de este estudio que reciben placebo. Y el tercer término muestra la diferencia entre los efectos medios de los brazos de tratamiento y placebo del estudio de datos agregados.

Este estimador funciona si el vector de características basales contiene todos los factores de confusión. En este sentido, la inclusión de los brazos placebo ayuda permitiendo cierta evaluación de factores de confusión ausentes¹⁰.

Entre las principales limitaciones de la metodología MAIC están el no poder ajustar las diferencias entre los ensayos relacionadas con los tratamientos (como la dosificación del tratamiento, su administración, los fármacos utilizados como comedificaciones) y la imposibilidad de garantizar que todas las variables pronósticas y modificadoras del efecto sean conocidas o estén disponibles. Así, el ajuste de la población en una comparación indirecta no anclada requerirá que los resultados absolutos se puedan predecir de manera confiable, de forma que el grado de sesgo debido al desequilibrio en las covariables no explicadas sea aceptable. Cualquier estimación o conclusión de las comparaciones sin anclar puede ser fuertemente cuestionada, pues la magnitud del sesgo en estas estimaciones se desconoce, siendo probable que sea sustancial e incluso podría exceder la magnitud de los efectos estimados para el tratamiento.

Resultados

Evaluación de la evidencia MAIC por agencias internacionales

Se realizó una revisión de las webs de las agencias de evaluación y se seleccionaron para el análisis conforme al cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión a las siguientes: Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) británico, Alto Comisionado de Salud (HAS) francés y el Instituto para la Calidad y Eficiencia en los cuidados de salud (IQWiG) alemán.

En la consulta a las webs de las tres agencias se obtuvieron un total de 13 tratamientos para patologías hematológicas en las que el laboratorio había presentado comparaciones con metodología MAIC en su documentación. Estos tratamientos, junto a la agencia en la que se presentó la documentación y la fecha de la evaluación, se muestran en la tabla 1.

En el caso del HAS francés sólo cinco de los tratamientos presentaron un MAIC en su documentación, finalmente fueron considerados dos de

Tabla 1. Tratamientos evaluados con documentación MAIC

Tratamiento	Indicación	HAS	IQWiG	NICE
Avelumab	Carcinoma de células de Merkel metastásico	19/9/18*	19/12/17	11/4/18
Bosutinib	Leucemia mielogénica crónica	10/7/19*	22/7/13	24/8/16
Brigatinib	CPNM ALK+	-	11/4/19*	20/3/19*
Carfilzomib	Mieloma múltiple	21/2/18	27/10/16	19/7/17*
Cemiplimab	Cáncer de piel de células escamosas	-	-	7/8/19*
Ceritinib	CPNM ALK+	13/12/17	29/9/15	24/1/18*
Daratumumab	Mieloma múltiple en recaída y refractario	17/4/19	13/11/17	14/3/18*
Ibrutinib	Leucemia linfocítica crónica	8/2/17	28/4/16*	25/1/17*
Inotuzumab	Leucemia linfoblástica aguda refractaria	7/2/18*	11/10/17	19/9/18
Lutecio (¹⁷⁷ Lu) oxodotreótido	Tumores neuroendocrinos metastásicos	-	-	29/8/18*
Pembrolizumab	Carcinoma urotelial	-	27/3/19*	25/4/18
Tisagenlecleucel	Leucemia linfoblástica aguda	12/12/18*	13/12/18	-
Venetoclax/Rituximab	Leucemia linfocítica crónica	4/9/19*	27/2/19	27/2/19*

*Evaluaciones en las que el laboratorio presentó una comparación MAIC en la documentación.

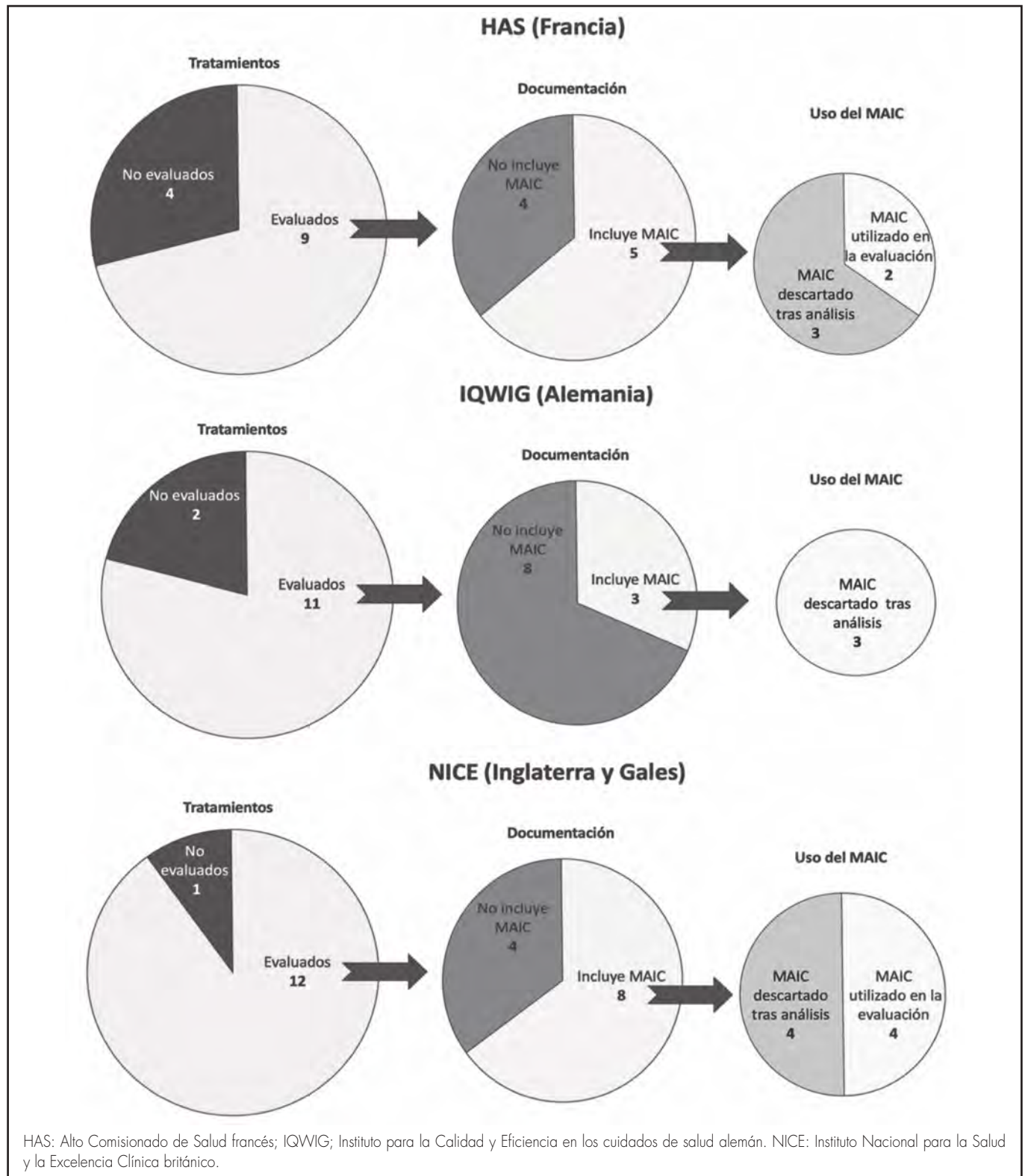
CPNM ALK+: Cáncer de pulmón no microcítico; HAS: Alto Comisionado de Salud francés; IQWiG; Instituto para la Calidad y Eficiencia en los cuidados de salud alemán. NICE: Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica británico.

estos para la evaluación final. Con respecto al IQWIG, sólo tres tratamientos presentaron un MAIC y ninguno de ellos fue tenido en cuenta. Por último, fue en el NICE donde más dossiers se presentaron comparaciones MAIC en la documentación (en 8 casos), siendo esta utilizada para la evaluación en la mitad de ellos. De estos, el 50% de los evaluados por el

NICE y el 40% de los del HAS fueron considerados para la toma de decisión sobre su inclusión y posicionamiento. Mientras que ninguna de las tres comparaciones presentadas al IQWIG se tuvieron en cuenta.

En la figura 1 se muestran respectivamente las evaluaciones realizadas para estos tratamientos por parte de las agencias HAS, IQWIG y NICE.

Figura 1. Evaluaciones realizadas a los 13 tratamientos seleccionados.



Con relación al anclaje de las comparaciones, todas las MAIC aportadas como documentación a los procesos de evaluación fueron realizadas sin anclaje excepto la de bosutinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y la de inotuzumab en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda refractaria, ambas presentadas al HAS. Si bien esta segunda fue tenida en cuenta en la evaluación, no lo fue en el caso de bosutinib, en el que se consideró que el comparador no era apropiado.

De las 16 evaluaciones con MAIC en la documentación que se analizaron, sólo tres fármacos fueron evaluados por más de una agencia. De estos, brigatinib e ibrutinib fueron evaluados por NICE e IQWiG, mientras que venetoclax fue evaluado por NICE y HAS. Las diez restantes evaluaciones, incluyendo comparaciones MAIC, fueron realizadas por una única agencia, siendo los fármacos avelumab, bosutinib, inotuzumab y tisa-genlecleucel evaluados por el HAS; el pembrolizumab por el IQWiG; y carfilzomib, cemiplimab, ceritinib, daratumab y lutecio (^{177}Lu) oxodotroéitido por el NICE.

De estas, no fueron consideradas para la evaluación las de avelumab (HAS), carfilzomib (NICE) y daratumab (NICE) por problemas relacionados con las características seleccionadas para ajustar el *matching*. En el caso de pembrolizumab (IQWiG), no se consideró el uso del MAIC en la evaluación por no tener suficiente potencia estadística para excluir que las diferencias observadas fueran causadas por sesgos. Mientras que en los casos de bosutinib (HAS) y cemiplimab (NICE) los MAIC no fueron considerados por haber utilizado un comparador que se consideró inadecuado para la evaluación por no estar incluida en el país la indicación del comparador en el momento de la evaluación.

De los tratamientos evaluados en más de una agencia, la decisión sobre la no utilización del MAIC en la evaluación fue coincidente en las evaluaciones de ibrutinib por NICE e IQWiG, en ambos casos debido a que el laboratorio no presentó los datos correspondientes a la comparación realizada.

En los casos de brigatinib (NICE e IQWiG) y venetoclax (NICE y HAS) las comparaciones indirectas fueron tenidas en cuenta por las evaluaciones de NICE, pero no por la otra agencia. La evaluación del IQWiG sobre brigatinib no consideró el MAIC por una disminución de la dosis del comparador (ceritinib) en el momento de la evaluación en Alemania. Mientras que la evaluación de venetoclax por el HAS mostró dudas sobre la selección de las características utilizadas para el *matching*.

Las causas de exclusión de los estudios que fueron descartados se muestran en la figura 2.

Discusión

Desde la primera publicación de una comparación de un MAIC para el tratamiento de la psoriasis en 2010¹⁰, esta metodología ha comenzado a ser utilizada en distintas áreas terapéuticas. Fue la primera publicación de este tipo en las áreas de la oncohematología la comparación de nilotinib y dasatinib en el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica¹¹.

Tras las publicaciones iniciales esta metodología ha ido asentándose y es relativamente reciente su aceptación como evidencia en los procesos de

evaluación cuando, en abril de 2016, se presentó esta metodología como parte de la documentación de ibrutinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Los resultados del presente estudio muestran que el empleo de las comparaciones MAIC ha ido incrementándose en la evaluación de nuevos tratamientos.

A pesar de esto, es de destacar que sólo el NICE (2016) tiene un documento metodológico sobre este tipo de evaluaciones⁹, no incluyéndose ésta en los documentos metodológicos de IQWiG¹² y HAS¹³. Lo cual puede ser la causa de las diferencias encontradas entre el NICE y el HAS en valoración de estos estudios en las evaluaciones de brigatinib y venetoclax.

No se ha realizado el análisis de las evaluaciones en España porque a nivel nacional esta se realiza mediante el informe de posicionamiento terapéutico, que no aporta información sobre el proceso de evaluación, sino el informe de resultado final de la misma. Así, la mención a la comparación sólo se realiza en el informe si esta es tenida en cuenta, pero no se especifica si el laboratorio aportó documentación sobre ella, ni el análisis que se hizo de la misma. Si bien otras evaluaciones como los informes GENESIS elaborados por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria son más transparentes en este sentido, no se han tenido en cuenta al no corresponderse con una agencia de evaluación nacional.

El incremento en el número de evaluaciones que utilizan esta metodología no se ha visto reflejado en España, donde, de los informes de posicionamiento terapéutico publicados hasta la fecha en el área oncohematológica, tan sólo el elaborado para carfilzomib en mieloma múltiple (agosto de 2018) ha tenido en cuenta esta metodología para el posicionamiento del fármaco¹⁴.

Las comparaciones indirectas sin anclar sólo pueden considerarse en ausencia de una red conectada de evidencia o cuando hay estudios de un solo brazo involucrados. A pesar de esto, los resultados muestran que únicamente dos de los MAIC incluidos en las evaluaciones analizadas presentaron anclajes. Esto es debido principalmente al empleo de estudios de un solo brazo. En ningún caso la ausencia de anclaje fue motivo para la no consideración para el análisis.

La metarregresión y el metaanálisis en red^{6,7,15,16} requieren de la existencia de una red conectada de evidencia y el cumplimiento de las asunciones de transitividad (que si un fármaco B es superior a uno A y este es superior a otro C, el fármaco B será también superior al C) y de consistencia (que los resultados de la evidencia indirecta sean congruentes con la directa), por lo que no pueden utilizarse en los casos de evidencias sin anclar.

En estos casos podría haberse planteado el empleo de otras herramientas de ayuda a la toma de decisiones como puede ser el análisis de decisión multicriterio^{17,19}, con el que han sido propuestas aplicaciones en oncología^{20,21}. No obstante, esta metodología presenta limitaciones como la subjetividad, la confusión entre elementos de valor o la falta de transparencia que afectan a su validez externa²². Una reciente revisión sistemática mostró que esta metodología sólo se empleó en cinco ocasiones para la evaluación comparativa del beneficio-riesgo, no incluyendo ningún tratamiento del área hematológica²³.

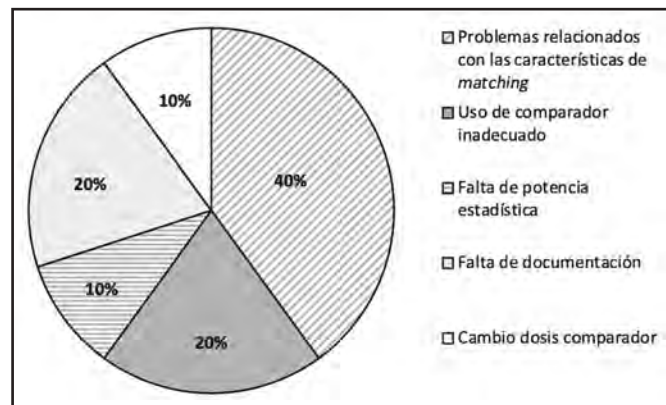
En este sentido, los 13 informes que incluyeron la metodología MAIC en tratamientos oncohematológicos frente a ninguno detectado con análisis de decisión multicriterio parece suponer una mayor aceptación de la primera como herramienta de ayuda a la evaluación comparativa de dos alternativas de tratamiento.

El presente estudio presenta como principal limitación encontrarse restringido a las tres agencias europeas en las que se dispone de forma transparente de la información del proceso de evaluación de los distintos tratamientos. Sería de interés para futuros estudios poder disponer de información sobre el proceso en la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de España y la inclusión en dichos procesos de documentación sobre este tipo de estudios.

Dada la dificultad de obtener evidencia directa entre alternativas oncohematológicas debido al elevado número de tratamientos desarrollados, se hace necesario poder disponer de herramientas que permitan las comparaciones indirectas.

El MAIC es una metodología que está siendo considerada por las agencias internacionales analizadas para la comparación indirecta cuando se dispone de datos individuales de pacientes de una alternativa y datos agrupados de la otra.

Figura 2. Causas de exclusión de la comparación.



Financiación

Este estudio ha sido financiado por Takeda España, S. A.

Conflicto de intereses

JM Martínez-Sesmero y J De Castro-Carpeño manifiestan no tener conflicto de interés; J. Parrondo ha recibido pagos por consultoría de Biogen, BMS, GSK, Lilly, Novartis, Pfizer, PierreFabre, Roche, Servier, Takeda and ViiVHealth-care; A López-de las Heras y A Fernández-Nistal son trabajadores de Takeda.

Bibliografía

- Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre Del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Comparaciones indirectas. *Farm Hosp.* 2012;36(4):173-5.
- Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. *Farm Hosp.* 2012;36(4):176-9.
- Rubio Cebrián S, Rubio González B. Conceptos e indicadores básicos en economía. [Internet] Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 2012 [consultado 28/02/2020]. Disponible en: http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:500659/n7.5_An__lisis_de_decisi__n.pdf
- Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, Berger ML, Walker AM, Ollendorf DA, et al. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care.* 2010;16(6):467-71.
- Ortega A, Fraga MD, Alegre-del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, et al. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10):1181-9.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.
- Stanley TD, Jarrell SB. Meta-Regression Analysis: A Quantitative Method of Literature Surveys. *Journal of Economic Surveys.* 2005;19(3):299-308.
- Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health.* 2012;15(6):940-7.
- Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE [Internet]. NICE; 2016 [consultado 28/02/2020]. Disponible en: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/Population-adjustmentTSD-FINAL.pdf>
- Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: A method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(10):935-45.
- Signorovitch JE, Wu EQ, Betts KA, Parikh K, Kantor E, Guo A, et al. Comparative efficacy of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(6):1263-71.
- IQWiG. GENERAL METHODS Version 5.0. [Internet]: IQWiG; 2017 [consultado 28/02/2020]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/methods/methods-paper.3020.html>
- [HAS] HAdS. Indirect comparisons - Methods and validity. [Internet] 2009 [consultado 28/02/2020]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple. [Internet] 2018 [consultado 28/02/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-carfilzomib-Kyprolis-mieloma-multiple.pdf>
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011;14(4):417-28.
- Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health.* 2011;14(4):429-37.
- Angelis A, Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. *Soc Sci Med.* 2017;188:137-56.
- Marsh K, Ijzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kaló Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health.* 2016;19(2):125-37.
- Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health.* 2016;19(1):1-13.
- Adunlin G, Diaby V, Montero AJ, Xiao H. Multicriteria decision analysis in oncology. *Health Expectations.* 2015;18(6):1812-26.
- Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking—the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:270-86.
- Zozaya González N, Oliva Moreno J, Hidalgo-Vega A, García Ruiz A, García-Agua Soler N, Puig-Junoy J, et al. El Análisis de Decision Multi-Criterio en el ámbito sanitario. Utilidad y limitaciones para la toma de decisiones. Madrid, España: Fundación Weber; 2018.
- Kolasa K, Zah V, Kowalczyk M. How can multi criteria decision analysis support value assessment of pharmaceuticals? - Findings from a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(4):379-91.

Aportación a la literatura científica

El presente estudio se ha desarrollado con el fin de ofrecer una visión descriptiva del empleo de una metodología de comparación indirecta de fármacos de reciente desarrollo en la evaluación de nuevos tratamientos.

La evaluación de dicho uso permite constatar la creciente valoración por parte de las agencias evaluadoras de esta metodología.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Matching-Adjusted Indirect Comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs

Metodología de la comparación indirecta ajustada con emparejamiento en la evaluación de fármacos hematooncológicos

José Manuel Martínez-Sesmero¹, Javier De Castro-Carpeño²,
Araceli López-de las Heras³, Alonso Fernández-Nistal³,
Francisco Javier Parrondo-García⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. ²Servicio de Oncología Médica, HM San Chinarro, Madrid, Spain. ³Takeda Farmacéutica España, Madrid, Spain. ⁴JParrondoHealth, Coslada (Madrid), Spain.

Author of correspondence

Francisco Javier Parrondo García
C/ La Fuente nº 21 Bajo D
28823 Coslada (Madrid), Spain.

Email:
javier.jparrondohealth@gmail.com

Received 13 March 2020;

Accepted 16 June 2020.

DOI: 10.7399/fh.11443

How to cite this paper

Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Matching-Adjusted Indirect Comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs. *Farm Hosp.* 2021;45(2):55-60.

Abstract

Objective: Matching-Adjusted Indirect Comparison is a methodology that has been developed to assess new treatments vs alternatives when a direct comparison is not available through a randomized controlled trial. These comparisons are of particular interest in the areas of oncology and hematology where uncertainty in decision-making on the inclusion of new drugs is frequently accentuated by both the severity of the disease and the high cost of treatment. The objective of this study was to describe how Matching-Adjusted Indirect Comparison methodology has been used to date in the assessment of hematological cancer drugs by international agencies.

Method: Between January 2015 and October 2019, an exhaustive search was conducted of the websites of European National Agencies that provided public information on the assessment process. The assessments provided by these agencies were reviewed to obtain a list of hematological cancer drugs for which the presentation of a Matched-Adjusted Indirect Comparison was recorded. For this list of drugs, the

Resumen

Objetivo: La comparación indirecta ajustada con emparejamiento es una metodología desarrollada para la evaluación de nuevos tratamientos frente a sus alternativas cuando no se dispone de comparación directa mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado. Estas comparaciones son de especial interés en el área de la hematooncología, en la que la incertidumbre en la toma de decisiones sobre la inclusión de nuevos fármacos se ve frecuentemente acentuada tanto por la gravedad de la enfermedad como por el elevado coste del tratamiento. El objetivo de este artículo es describir cómo la metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento ha sido empleada hasta la fecha en la evaluación de fármacos hematooncológicos por parte de agencias internacionales.

Método: Para la obtención de los datos del análisis se ha realizado una búsqueda exhaustiva en las páginas web de las agencias nacionales europeas entre enero de 2015 y octubre de 2019 que mostraran información pública del proceso evaluativo. Se revisaron las evaluaciones de estas agencias para obtener un listado de fármacos oncohematológicos para los que constara la presentación de documentación de una comparación indirecta ajustada con

KEYWORDS

Health technology assessment; Evaluation methodology;
Matching adjusted indirect comparison.

PALABRAS CLAVE

Evaluación de tecnologías sanitarias; Metodología
de la evaluación; Comparación indirecta ajustada
con emparejamiento.



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.

role of the comparison in the assessment process was analyzed for each selected agency.

Results: Thirteen hematological and oncological treatments were found in which the pharmaceutical marketing authorization holder had presented Matching-Adjusted Indirect Comparisons: most of this information referred to the first half of 2018. Acceptance of this methodology diverges among agencies, ranging from 50% in the case of the British National Institute for Health and Clinical Excellence, to 40% in the case of French National Authority for Health, to not having been taken into account in any of the 3 cases assessed by the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care. The main cause of non-acceptance was matching-related problems.

Conclusions: Matching-Adjusted Indirect Comparison methodology is a tool that is being utilized in the decision-making process for assessing new hematological cancer treatments.

Introduction

Although randomized and controlled clinical trials are considered to be the most reliable source of evidence to assess the relative efficacy of two treatments, these trials offer limited support to those responsible for the decision-making process. This situation is due to the following factors: a) the lack of data: in general, there are no head-to-head clinical trials of all possible treatments for a given indication; and b) the uncertainty that arises due to the provision of efficacy data rather than effectiveness data, given that it cannot be determined if what is observed under ideal controlled conditions can be reproduced in real clinical practice^{1,3}.

Uncertainty in decision making is particularly evident regarding drugs for the treatment of severe disease and their high cost, as is the case in the settings of oncology and hematology. Such uncertainty is even more accentuated in relation to therapeutic indications for new treatments. Decisions on their inclusion must be made in the absence of comparing them with the standard treatments or with the most clinically relevant alternative treatments.

To help make decisions about the inclusion of new drugs, comparative effectiveness studies are conducted through pragmatic trials or are based on records and real-life data⁴. These studies are conducted once the new drug becomes available, which entails a lag between the time when the evidence becomes available and the decision-making process that should be based on it.

In this setting, indirect comparisons have been developed to address these limitations. In the absence of comparative clinical trials, indirect comparisons use data from different studies to assess the relative efficacy of two treatment alternatives^{1,5}.

Naive (or unadjusted) indirect comparisons are those which directly compare the arms of each alternative in separate studies as if they were arms of the same study without taking into account the control arms.

In contrast, adjusted indirect comparisons are those which are based on two studies that separately assess the efficacy of 2 treatments vs a common control such that their efficacy can be indirectly compared⁶.

Indirect comparisons assume that there are clinical and methodological similarities between the studies assessed. Specifically, that the baseline characteristics of the patients, follow-ups, and the outcome variables measured were similar in the studies on which the comparison is based. The choice of different measures of relative effect (e.g. relative risk, odds ratio, or risk difference) can sometimes bias the results and lead to erroneous conclusions on compared effectiveness. These limitations can be avoided if individual patient data (IPD) are available from the clinical trials on which the comparison is based. In these cases, comparisons can be made by using regression methods or matching techniques that employ propensity scores, thus mitigating the biases derived from differences between trial populations^{5,7}.

A common limitation of these approaches is the availability of IPD for all the treatments compared and all the trials of interest. Data privacy issues or commercial interests mean that researchers often have the IPD of one treatment but only the aggregated data obtained from the scientific literature on the other treatments. In recent years, the Matching-Adjusted Indirect Com-

parejamiento. Para este listado de fármacos se analizó para cada agencia seleccionada el papel que dicha comparación tuvo en la evaluación.

Resultados: Se han encontrado 13 tratamientos para patologías hematológicas en las que el laboratorio había presentado comparaciones con metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento en su documentación, principalmente a partir del primer semestre de 2018. La aceptación de la metodología diverge entre agencias, pasando de un 50% en el caso del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica británico, a un 40% en el Alto Comisionado de Salud francés, a no haberse tenido en cuenta en ninguno de los tres casos evaluados por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en los cuidados de salud alemán. La principal causa de no aceptación fue la existencia de problemas relacionados con el emparejamiento.

Conclusiones: La metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento es una herramienta de comparación indirecta que está siendo considerada por las agencias analizadas en el proceso de toma de decisiones de evaluación de nuevos medicamentos.

parison (MAIC)^{8,9} method has been developed to address these issues. This method can be used to adjust differences in the baseline characteristics of trials when needed. It can also be used to reduce sensitivity to different effect measures and to resolve differences in the definition of study outcome variables as well as differences in the comparison of different doses with clinical relevance used in clinical trials.

The objective of this article was to describe how MAIC methodology has been used in the assessment of hematological cancer drugs by several international agencies.

Methods

Assessment of MAIC evidence by international agencies

We selected national agencies that provided public information on the drug assessment process on their web pages, thus making it possible to collect the data needed for the analysis. With this aim, we searched European agency websites between January 2015 and October 2019.

Once the agencies were selected, from among the drugs assessed we chose the hematological cancer drugs for which the drug company had presented information on a MAIC comparison in their documentation.

Information was collected on whether each of the chosen drugs had been assessed by any of the 3 selected agencies. If this was the case, we recorded the date of the assessment, whether the pharmaceutical manufacturer had presented MAIC information to the agency, whether the MAIC data had been analyzed by the agency, and whether the results of the indirect comparison had been taken into account or discarded during the assessment process.

Description of the MAIC methodology

MAIC methodology is based on using the available IPD from a clinical trial and weighting them such that the mean of their baseline characteristics and standard deviations are consistent with the aggregate data of those reported in the literature for the alternative treatment of interest. Thus, the results of both treatments can be compared between balanced populations. Matching is achieved as follows: patients in trials with IPD are re-weighted by their odds of being potential participants in trials for which we only have published aggregate data^{8,9}.

Comparisons are considered to be anchored if a placebo or a common comparator treatment vs the alternatives assessed is used. They are considered to be unanchored if direct comparisons are made between two treatment arms.

This methodology is only valid if the studies to be included in the indirect comparison have been identified via a systematic review of the literature. Following this step, the baseline characteristics to be weighted are determined. Finally, these balanced averages are used to compare IPD studies to the aggregate data from the studies addressing the alternative treatments.

Regarding sample selection, there should be no protocol differences that could affect the results and that cannot be balanced by matching. Trials

with available IPDs should have similar or more inclusive inclusion/exclusion criteria than the aggregate comparison studies. In addition, there should be consistency between the type of results reported and the way they were obtained in the different studies¹⁰.

The baseline characteristics can be matched if the data for each baseline characteristic in the aggregate study are available in the study from which the IPD are taken.

The baseline characteristics from trials are matched as follows: individual patients from trials with available IPD are re-weighted to make the means and standard deviations of their baseline characteristics match those obtained from studies with only aggregated data available.

Thus, each trial is characterized with 4 component vectors [X, T, Y, Z], where X is also another vector describing baseline characteristics (e.g. age, sex, ethnicity, or previous treatments), T is the treatment received (T = 0, treatment with IPD; T = 1, treatment with aggregated data); Y is the result of interest which can be binary (e.g. response to treatment: no = 0, yes = 1) or continuous (e.g. progression-free survival or overall survival); and Z is the placebo arm (Z = 0) or the treatment arm (Z = 1)¹⁰.

The IPD study will have a vector (x_i, t_i, y_i, z_i) for each individual patient, whereas the vectors corresponding to the patients in the aggregate data study will be (x̄, t̄, ȳ, z̄) because all these patients will be described by the mean of their baseline characteristics (x̄) and mean results (ȳ).

Differences in the treatment effect (T = 0 vs T = 1) can be estimated from the weight w_i, which is obtained as the odds of patients in the IPD trial participating in the aggregate study vs the odds of them participating in the IPD study. These estimated weights (w_i) are used to ensure that the mean baseline characteristics are balanced between the two trials.

Thus, the following formula is used to calculate differences between treatments:

$$\theta = \frac{\sum_{i:t_i=0, z_i=1} y_i(1-t_i)w_i}{\sum_{i:t_i=0, z_i=1} (1-t_i)w_i} - \frac{\sum_{i:t_i=0, z_i=0} y_i(1-t_i)w_i}{\sum_{i:t_i=0, z_i=0} (1-t_i)w_i} - (\bar{y}_i^{(1)} - \bar{y}_i^{(0)})$$

Where the first term represents the effect on patients receiving treatment in the IPD study, the second term represents the effect on patients receiving placebo in this study, and the third term represents the difference between the average effects of the treatment and placebo arms in the aggregate data study.

This estimator is effective if the baseline characteristics vector contains all the confounding factors. In this sense, the inclusion of the placebo arms is useful in that missing confounders can be taken into account¹⁰.

The main limitations of MAIC methodology include its inability to adjust for differences regarding treatments (e.g. dosage, administration, or co-mediations) between trials and the impossibility of ensuring that all prognostic and effect-modifying variables are known or available. Thus, adjusting the population in an indirect unanchored comparison requires that the absolute results can be reliably predicted such that the degree of bias due to the imbalance from potential covariates that have not been controlled is acceptable. Any estimates or conclusions obtained from unanchored comparisons may be strongly challenged because the magnitude of the bias in these estimates is unknown, likely to be substantial, and may even exceed the magnitude of the estimated treatment effects.

Results

Assessment of MAIC evidence by international agencies

The websites of the assessment agencies were reviewed and selected for analysis based on their fulfilling the inclusion and exclusion criteria. Three agencies were selected: The British National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the French National Authority for Health (HAS), and the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG).

In total, 13 treatments for hematological cancer disease were found on the websites of the three agencies. All pharmaceutical manufacturers had included information on a MAIC comparison in their documentation. Table 1 shows these treatments, the agency which presented the documentation, and the date of the assessment.

The HAS only received a MAIC for five treatments in their documentation: of these, only two were considered for the final assessment. The IQWiG only received a MAIC for three treatments, but none of these were used. Finally, the NICE received a MAIC for eight treatments, half of which were used in the assessment. Of these, 50% of those assessed by the NICE and 40% of those assessed by the HAS were considered by the agencies during their decision-making process on their inclusion and therapeutic positioning in the treatment sequence. None of the three MAIC comparisons received by the IQWiG were taken into account during decision making.

Figure 1 shows the assessment by the HAS, IQWiG, and NICE of these treatments with MAICs.

Table 1. Treatments assessed with MAIC documentation

Treatment	Indication	HAS	IQWiG	NICE
Avelumab	Metastatic Merkel cell carcinoma	19/9/18*	19/12/17	11/4/18
Bosutinib	Chronic myelogenous leukemia	10/7/19*	22/7/13	24/8/16
Brigatinib	NSCLC ALK+	-	11/4/19*	20/3/19*
Carfilzomib	Multiple myeloma	21/2/18	27/10/16	19/7/17*
Cemiplimab	Squamous cell skin cancer	-	-	7/8/19*
Ceritinib	NSCLC ALK+	13/12/17	29/9/15	24/1/18*
Daratumumab	Relapsed and refractory multiple myeloma	17/4/19	13/11/17	14/3/18*
Ibrutinib	Chronic lymphoid leukemia	8/2/17	28/4/16*	25/1/17*
Inotuzumab	Acute refractory lymphoblastic leukemia	7/2/18*	11/10/17	19/9/18
Lutetium (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotide	Metastatic neuroendocrine tumors	-	-	29/8/18*
Pembrolizumab	Urothelial carcinoma	-	27/3/19*	25/4/18
Tisagenlecleucel	Acute lymphoblastic leukemia	12/12/18*	13/12/18	-
Venetoclax/Rituximab	Chronic lymphoid leukemia	4/9/19*	27/2/19	27/2/19*

*Assessments in which the pharmaceutical manufacturer presented a MAIC in the documentation.

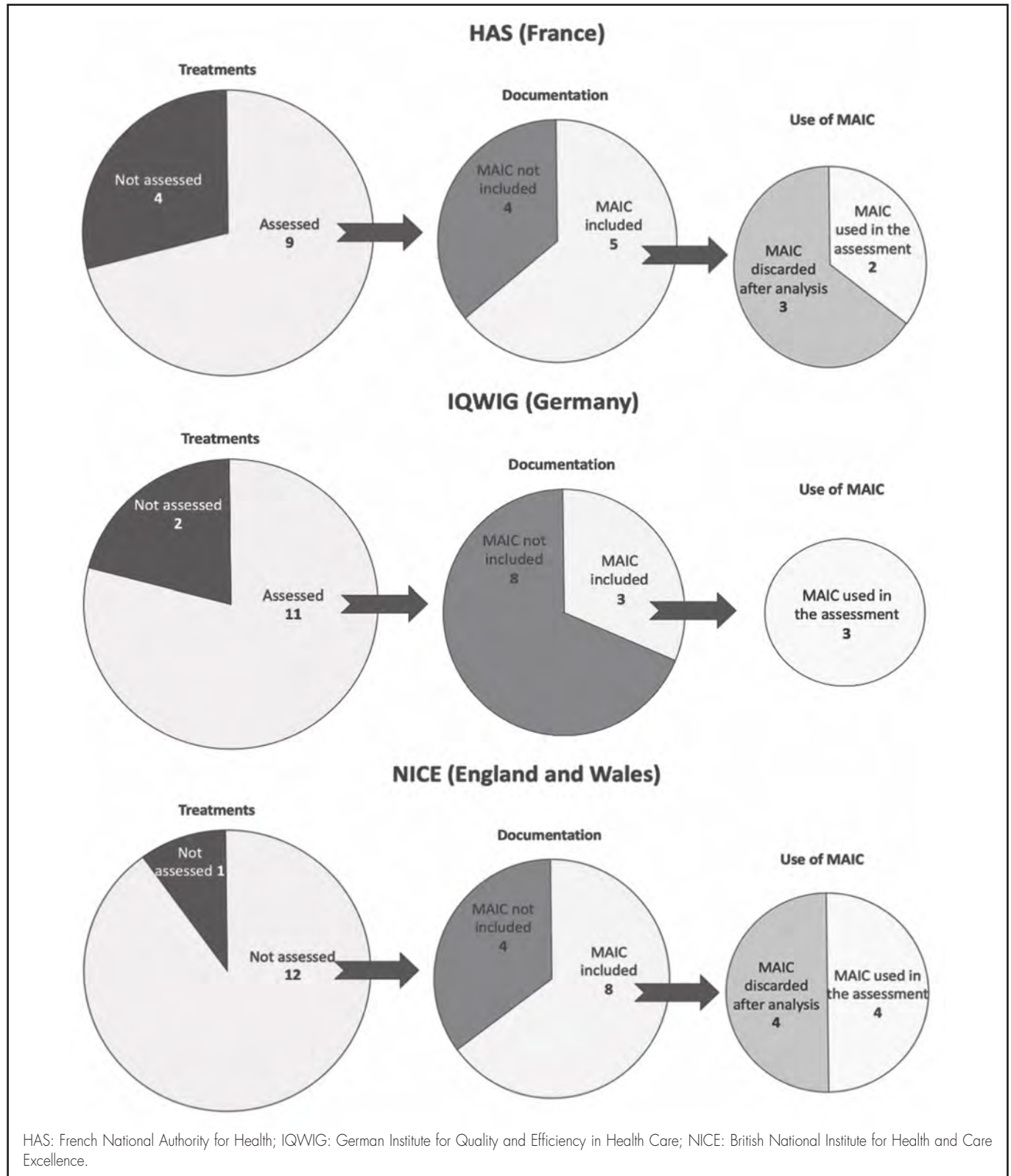
HAS: French National Authority for Health; IQWiG: German Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NICE: British National Institute for Health and Care Excellence; NSCLC ALK+: Non Small-Cells Lung Cancer.

All the MAICs included as documentation for the assessment processes were conducted without anchoring. The only exceptions were the MAICs included with bosutinib for chronic myeloid leukemia and inotuzumab for refractory acute lymphoblastic leukemia, both of which were received by

the HAS. Although inotuzumab was taken into account in the assessment, bosutinib was not because the comparator was considered inappropriate.

Of the 16 assessments including MAICs, only three drugs were assessed by more than one agency. Of these three drugs, brigatinib and ibrutinib

Figure 1. Assessments of the 13 selected treatments.



were assessed by the NICE and IQWiG, whereas venetoclax was assessed by the NICE and HAS. The remaining 10 assessments that included MAICs were assessed by only one agency; the HAS assessed avelumab, bosutinib, inotuzumab, and tisagenlecleucel; the IQWiG assessed pembrolizumab; and the NICE assessed carfilzomib, cemiplimab, ceritinib, daratumab, and lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide.

Of these drugs, avelumab (HAS), carfilzomib (NICE), and daratumumab (NICE) were not considered for assessment because of problems related to the characteristics selected for matching. In the case of pembrolizumab (IQWiG), the MAIC was not considered in the assessment because it did not have sufficient statistical power to determine if the observed differences were caused by bias. In the cases of bosutinib (HAS) and cemiplimab (NICE), the MAICs were not considered in the assessment because they used a comparator that was considered inappropriate for the assessment (i.e. the indication of the comparator drug was not approved in the country at the time of the assessment).

Of the treatments assessed by more than one agency, the NICE and the IQWiG made the same decision to not to use MAIC in their assessment of ibritinib because in both cases the pharmaceutical manufacturer did not include the data corresponding to the comparison made.

In the cases of brigatinib (NICE and IQWiG) and venetoclax (NICE and HAS), indirect comparisons were taken into account by the NICE, but not by the other agencies. The IQWiG assessment of brigatinib did not take the MAIC into account because of a decrease in the comparator dose (ceritinib) at the time of assessment in Germany. The HAS raised questions about the selection of the characteristics used for matching during the assessment of venetoclax.

Figure 2 shows the reasons for excluding the studies that were excluded discarded.

Discussion

MAIC methodology began to be used in different therapeutic settings following the publication of the first study applying MAIC methodology to psoriasis treatment in 2010¹⁰. The first study applying MAIC in the setting of hematological cancer compared nilotinib and dasatinib as first-line treatment for chronic myeloid leukemia in 2011¹¹.

Since then, MAIC methodology has slowly become established. It was only in April 2016 that it was accepted as evidence in assessment processes, when it was presented as part of the documentation of ibritinib in the treatment of chronic myeloid leukemia.

The results of the present study show that there has been an increasing trend in the use of MAICs in the assessment of new treatments.

However, only the NICE (2016) has published a technical support document on this type of assessment⁹. The IQWiG¹² and HAS¹³ have not included MAICs as an option in their methodological documents. This aspect may be the reason for differences found between the NICE and the HAS regarding the inclusion of MAIC in their assessment of brigatinib and venetoclax.

Assessments conducted in Spain were not analyzed because in Spain this process is conducted using the therapeutic positioning report, which

does not provide information on the assessment process but only reports the results of the final assessment. Thus, comparisons are only mentioned in the report if they were taken into account, but the report does not specify if the pharmaceutical manufacturer provided MAIC documentation or if the documentation provided was assessed in any way. Although other assessments such as the GENESIS reports produced by the Spanish Society of Hospital Pharmacy are more transparent in this sense, they were not taken into account as this body is not a national agency tasked with such assessments.

The increasing trend in the number of assessments using MAICs has not occurred in Spain. In the setting of hematological cancer, only one published therapeutic positioning report (August 2018) has used this methodology for positioning carfilzomib in the treatment of multiple myeloma¹⁴.

Unanchored indirect comparisons should only be considered for use where there is a disconnected treatment network or single-arm studies. Despite this, the results show that only two of the MAICs included in the assessments analyzed were anchored, which was mainly due to the use of single-arm studies. In no case was the absence of anchorage a reason for not considering the analysis.

Network-meta-regression and network-meta-analysis^{6,7,15,16} require a connected network of evidence and the fulfillment of the assumptions of transitivity (i.e. if drug B is superior to a drug A and drug A is superior to a drug C, drug B will also be superior to C) and consistency (i.e. the results of indirect evidence are congruent with direct evidence). Thus, they cannot be used in cases of unanchored indirect comparisons.

In these cases, other tools can be used in the decision-making process, such as multi-criteria decision analysis^{17,19}, whose use has been proposed in the field of oncology^{20,21}. However, this methodology has limitations, such as subjectivity, confusion between value items, or a lack of transparency that affects its external validity²². A recent systematic review showed that this methodology was only used on five occasions for a comparative risk-benefit assessment and none of them included treatments in the field of hematological cancer²³.

In this sense, the 13 reports that included MAIC methodology in hematological cancer treatments versus no reports found with multi-criteria decision analysis suggest that MAIC has become more accepted for the comparative assessment of two treatment alternatives.

The main limitation of this study is that it is restricted to the 3 European agencies that, in a transparent manner, provide information on the assessment process of the different treatments. Future studies would benefit from having information available on the process of developing Spanish therapeutic positioning reports and the inclusion in these processes of documentation on these types of studies.

Conclusion

Tools that allow indirect comparisons are needed, given the difficulty of obtaining direct evidence on hematological cancer alternatives due to the high number of treatments developed.

MAIC methodology is used for indirect comparisons by the international agencies analyzed when IPD are available from 1 alternative and grouped data from another.

Funding

This study was funded by Takeda España, S.A.

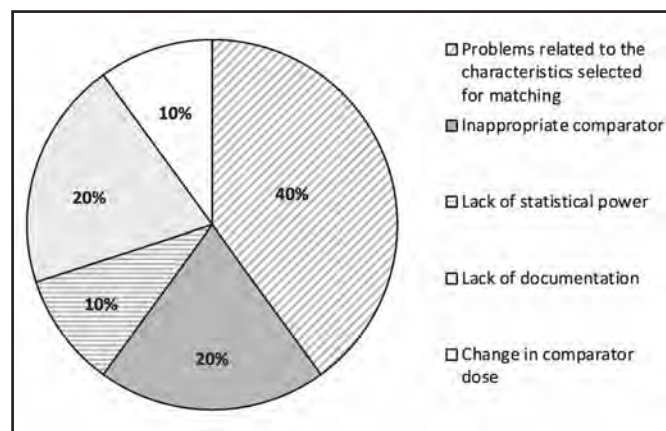
Conflict of interest

JM Martínez-Sesmero and J De Castro-Carpeño declare no conflicts of interest. J. Parrondo has received consultancy fees from Biogen, BMS, GSK, Lilly, Novartis, Pfizer, PierreFabre, Roche, Servier, Takeda, and ViiVHealthcare. A López-de las Heras and A Fernández-Nistal are employed by Takeda.

Contribution to the scientific literature

This study describes the use of a recently developed drug comparison methodology in the assessment of new treatments. There is growing acceptance of this methodology by international assessment agencies.

Figure 2. Causes for exclusion from the comparison.



Bibliography

1. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre Del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Comparaciones indirectas. *Farm Hosp.* 2012;36(4):173-5.
2. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. *Farm Hosp.* 2012;36(4):176-9.
3. Rubio Cebrián S, Rubio González B. Conceptos e indicadores básicos en economía. [Internet] Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 2012 [accessed 02/28/2020]. Available at: http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:500659/n7.5_An__lisis_de_decisi__n.pdf
4. Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, Berger ML, Walker AM, Ollendorf DA, *et al.* GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care.* 2010;16(6):467-71.
5. Ortega A, Fraga MD, Alegre-del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, *et al.* A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10):1181-9.
6. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.
7. Stanley TD, Jarrell SB. Meta-Regression Analysis: A Quantitative Method of Literature Surveys. *Journal of Economic Surveys.* 2005;19(3):299-308.
8. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, *et al.* Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health.* 2012;15(6):940-7.
9. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE [Internet]. NICE; 2016 [accessed 02/28/2020]. Available at: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf>
10. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, *et al.* Comparative effectiveness without head-to-head trials: A method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(10):935-45.
11. Signorovitch JE, Wu EQ, Betts KA, Parikh K, Kantor E, Guo A, *et al.* Comparative efficacy of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(6):1263-71.
12. IQWiG. GENERAL METHODS Version 5.0. [Internet]; IQWiG; 2017 [accessed 02/28/2020]. Available at: <https://www.iqwig.de/en/methods/methods-paper.3020.html>
13. [HAS] HAdS. Indirect comparisons - Methods and validity. [Internet] 2009 [accessed 02/28/2020]. Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple. [Internet] 2018 [accessed 02/28/2020]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-carfilzomib-Kyprolis-mieloma-multiple.pdf>
15. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Iltzler R, Barrett A, Hawkins N, *et al.* Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011;14(4):417-28.
16. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Iltzler R, Cappelleri JC, *et al.* Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health.* 2011;14(4):429-37.
17. Angelis A, Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. *Soc Sci Med.* 2017;188:137-56.
18. Marsh K, Ijzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kaló Z, *et al.* Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making-Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health.* 2016;19(2):125-37.
19. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, *et al.* Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making-An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health.* 2016;19(1):1-13.
20. Adunlin G, Diaby V, Montero AJ, Xiao H. Multicriteria decision analysis in oncology. *Health Expectations.* 2015;18(6):1812-26.
21. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on Decision-Making-the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:270-86.
22. Zozaya González N, Oliva Moreno J, Hidalgo-Vega A, García Ruiz A, García-Agua Soler N, Puig-Junoy J, *et al.* El Análisis de Decisión Multi-Criterio en el ámbito sanitario. Utilidad y limitaciones para la toma de decisiones. Madrid, España: Fundación Weber; 2018.
23. Kolasa K, Zah V, Kowalczyk M. How can multi criteria decision analysis support value assessment of pharmaceuticals? - Findings from a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(4):379-91.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Protocolo de profilaxis antibiótica preoperatoria para pacientes ortopédicos del Hospital México: un análisis de cumplimiento

Hospital Mexico's preoperative antibiotic prophylaxis protocol for orthopedic patients: a compliance analysis

Laura Campos-Lara¹, Luis David Garro-Zamora², Catalina Lizano-Barrantes³

¹Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica. ²Servicio de Farmacia, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica. ³Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

Autor para correspondencia

Catalina Lizano Barrantes
Facultad de Farmacia,
Universidad de Costa Rica
11501-2060 San José, Costa Rica.

Correo electrónico:
catalina.lizano@ucr.ac.cr

Recibido el 18 de mayo de 2020;
aceptado el 3 de septiembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11479

Cómo citar este trabajo

Campos-Lara L, Garro-Zamora LD, Lizano-Barrantes C. Protocolo de profilaxis antibiótica preoperatoria para pacientes ortopédicos del Hospital México: un análisis de cumplimiento. *Farm Hosp*. 2021;45(2):61-5.

Resumen

Objetivo: Analizar el cumplimiento en la prescripción de la profilaxis antibiótica prequirúrgica, según el protocolo establecido por el Programa de Optimización de Antibióticos y el Servicio de Ortopedia del Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, ubicado en San José, Costa Rica, de febrero a marzo de 2019. Desde la instauración del protocolo en 2018 no se ha realizado una evaluación de su cumplimiento ni se ha determinado la tasa de infección del sitio quirúrgico.

Método: Estudio observacional retrospectivo; se identificaron los pacientes hospitalizados en el Servicio de Ortopedia desde el 1 de febrero al 31 de marzo de 2019. Se accedió al expediente digital de cada paciente, se caracterizó la profilaxis antibiótica prescrita y se analizó el cumplimiento según el protocolo vigente. Se estimó la tasa de infección de sitio quirúrgico. Se realizó un análisis descriptivo de la población.

Resultados: El estudio incluyó 110 expedientes clínicos. Los antibióticos más prescritos fueron clindamicina y gentamicina de manera concomitante. El cumplimiento de la prescripción de profilaxis antibiótica osciló entre 89,1% y 100% para los criterios considerados en el protocolo, exceptuando dosis y antibiótico al alta (14,3 y 65,8%, respectivamente).

Abstract

Objective: To analyze compliance with a prescribed pre-surgical antibiotic prophylaxis protocol established by the Antimicrobial Stewardship Program team and the Orthopedics Department of Hospital Mexico, a public hospital located in Costa Rica, from February to March 2019. No assessments of compliance with the protocol had been conducted since its introduction in 2018, nor had variations in surgical site infection rates been determined.

Method: This is a retrospective observational study that extended from February 1st to March 31st, 2019. We identified patients hospitalized during the study period in the hospital's Orthopedics Department. We reviewed each patient's medical record to record their prescribed antibiotic prophylaxis. Following an analysis of the overall compliance with the protocol, we made an estimation of the surgical site infection rate as well as a descriptive analysis of the studied population.

Results: The study included 110 clinical records. The most frequently prescribed antibiotics were clindamycin and gentamicin. Compliance with the protocol ranged between 89.1% and 100% across the different criteria, except for *dosing appropriateness* and *prescription of antibiotics at discharge* (14.3% and 65.8%, respectively). The most common non-

PALABRAS CLAVE

Optimización de antibióticos; Profilaxis antibiótica; Cirugía ortopédica; Cumplimiento de protocolo; Infección heridas quirúrgicas; Costa Rica.

KEYWORDS

Antimicrobial stewardship; Antibiotic prophylaxis; Orthopedic surgery; Protocol compliance; Surgical site infections; Costa Rica.



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.

El criterio de incumplimiento más frecuente fue la dosis de gentamicina. La tasa de infección de sitio quirúrgico fue del 5%.

Conclusiones: El protocolo de profilaxis antibiótica prequirúrgica establecido entre el equipo Programa de Optimización de Antibióticos y el Servicio de Ortopedia disminuyó el tiempo de exposición a antibióticos postoperatorios a únicamente 24 horas, y tiene una aceptación y cumplimiento positivo. Sin embargo, deben mejorarse puntos como la prescripción adecuada de la dosis y la no prescripción de antibiótico al egreso. La participación del farmacéutico es vital para el cumplimiento y auditoría de este tipo de protocolos, de modo que la calidad de la profilaxis antibiótica sea garantizada en todos los procedimientos quirúrgicos que así lo requieran.

Introducción

Los *Antimicrobial Stewardship Programs* o Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) han sido definidos como intervenciones coordinadas por un equipo multidisciplinario para mejorar y medir el uso seguro y apropiado de los antibióticos, al promover la selección del régimen óptimo de éstos, la indicación, dosis, vía de administración y duración correcta¹.

La implementación de estos programas es una de las principales recomendaciones brindadas para mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones bacterianas, minimizar la frecuencia de los efectos adversos relacionados (incluyendo la aparición y propagación de la resistencia antimicrobiana) y garantizar la utilización de tratamientos costo-eficaces^{2,3}.

En Costa Rica, en 2019 se oficializó el “Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos 2018-2025”, cuyo objetivo es vigilar, reducir y controlar la resistencia a los antimicrobianos que abarcan salud humana, animal y vegetal; el plan promueve la implementación de PROA en los diferentes hospitales del país⁴.

La creación de protocolos que controlen el uso de la profilaxis antibiótica prequirúrgica se basa en la elección y administración oportuna de antibióticos para la prevención de infecciones de sitio quirúrgico (ISQ),

compliance factor was gentamicin’s dosing. The surgical site infection rate was 5%.

Conclusions: The preoperative antibiotic prophylaxis protocol established between the Antimicrobial Stewardship Program team and the Orthopedic Department reduced the length of exposure to postoperative antibiotics to only 24 hours and enjoyed widespread acceptance and a high compliance rate. However, compliance with some criteria must be improved, such as *dosing appropriateness* and *prescription of antibiotics at discharge*. Involvement of the pharmacist is vital for the compliance with and auditing of these types of protocols as pharmacists are uniquely positioned to ensure that high-quality antibiotic prophylaxis is provided in all surgical procedures that require it.

las cuales se estima representan el 20% de las infecciones asociadas al cuidado de la salud, y cuya aparición disminuye la calidad de vida de los pacientes e incrementa los costos sanitarios (prolonga la estancia hospitalaria)^{5,6}. Debido a esto resulta necesario apuntar al control de las mismas para disminuir la morbilidad-mortalidad, la duración y el costo de las necesidades de atención médica del paciente, así como minimizar las consecuencias adversas para la flora microbiana del paciente o la institución^{7,9}.

Desde 2018 en el Hospital México (Caja Costarricense del Seguro Social, CCSS) se conformó un PROA con miembros de los departamentos de infectología, farmacia, microbiología, enfermería y epidemiología. La primera intervención del equipo multidisciplinario fue instaurar de manera coordinada un protocolo de profilaxis antibiótica prequirúrgica para intervenciones de ortopedia; con esta guía se buscó optimizar la profilaxis antibiótica prequirúrgica con lineamientos clínicos y operativos para establecer los antibióticos de elección (Tabla 1), seleccionados acorde con la literatura y la epidemiología del centro médico, para actualizar el protocolo anterior, que establecía una duración de antibióticos postoperatorios de 72 horas.

Tabla 1. Profilaxis antibiótica prequirúrgica de elección para procedimientos del servicio de ortopedia

Procedimiento quirúrgico	Hisopado nasal positivo por SAMR	Hisopado nasal negativo por SAMR
Instrumentación de columna	1. Interconsulta a Infectología	Clindamicina: 600 mg IV prequirúrgico (1 h antes del procedimiento), y luego cada 6 h IV por 24 h
Cirugía de reemplazo de cadera y rodilla	2. Vancomicina: 2 g IV 2 h antes de la cirugía, y luego 1 g IV cada 8 h por 24 h	
Artroscopias con inserción de cualquier implante	+	+
Cirugía de tumor con instrumentación	Gentamicina: 5 mg/kg IV dosis única en el día de la cirugía (máximo 480 mg)*	Gentamicina: 5 mg/kg IV dosis única en el día de la cirugía (máximo 480 mg)*
Procedimiento quirúrgico	Antibióticos de elección	En caso de reacción adversa
Cirugía de osteosíntesis por fractura de cadera		
Laminectomía	Clindamicina 600 mg IV prequirúrgico (1 h antes del procedimiento), y luego cada 6 h IV por 24 h	
Fijaciones internas con reducciones cerradas o abiertas en rodilla, mano o pie		Interconsulta a Infecciosas
Cirugía de tumor sin instrumentación	+	
Cirugía de amputación	Gentamicina** 5 mg/kg IV dosis única en el día de la cirugía (máximo 480 mg)*	
Cirugía de reconstrucción de tejidos y lavado quirúrgico sin fractura		
Procedimientos de rodilla mano o pie que no impliquen instrumentación o implementación de dispositivos foráneos	No requiere profilaxis antibiótica	
Artroscopias sin inserción de implante		

*Independiente de la función renal del paciente. Evitar uso de antiinflamatorios no esteroideos.

**La dosis de gentamicina se basa en el peso real del paciente, a menos que se considere obeso (peso actual del paciente > 30% del peso ideal. En este caso, se debe utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Peso corporal ajustado (kg)} = \text{Peso ideal} + 0,4 (\text{Peso actual} - \text{Peso ideal})$$

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente.

Fuente: Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México. Protocolo para el manejo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Ortopedia. San José, Costa Rica. 2018.

Tabla 2. Dosis, tiempos de administración e intervalos de redosificación para profilaxis antibiótica prequirúrgica

Antibiótico	Velocidad de infusión máxima recomendada	Intervalo de administración recomendado previo a la incisión	Intervalo de redosificación (desde inicio de dosis preoperatoria)*
Clindamicina	300 mg/10 min	60 min	6 h
Gentamicina	5 mg/kg/60 min	60 min	N/A
Vancomicina	1 g/60 min	120 min**	12 h

*La redosificación intra-operatoria se utiliza en casos de cirugías con duración mayor a 2 h (o cuando la duración excede dos vidas medias del antibiótico) o en caso de pérdida de sangre mayor a 1,5 L. Esta no es recomendada si el paciente posee Clcr < 30 mL/min.

**Excepcionalmente, en casos de dosis mayores a 1 g de vancomicina, no es necesario administrar los 2 g previos a la incisión. Se recomienda completar 1 g de previo, y posteriormente pasar el otro gramo durante la cirugía.

Fuente: Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México. Protocolo para el manejo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Ortopedia. San José, Costa Rica. 2018.

Según la epidemiología local del hospital, los gérmenes más frecuentemente aislados en ortopedia entre 2017-2018 fueron *Staphylococcus aureus* y varios bacilos gramnegativos (BGN) tales como *Enterobacter cloacae*, *Providencia rettgeri*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri* y *Pseudomonas aeruginosa*. Puesto que la cefalotina registró porcentajes de resistencia mayores al 50% a estos gérmenes, se justificó el uso de clindamicina y gentamicina de manera concomitante, a excepción de un hisopado nasal positivo por *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (SAMR), en donde se indica vancomicina en lugar de clindamicina⁹.

Los objetivos específicos de nuestro estudio eran analizar el cumplimiento de la prescripción de la profilaxis antibiótica establecida en ese protocolo en el periodo de febrero a marzo de 2019, y determinar la tasa de infecciones de sitio quirúrgico en la población de estudio.

Métodos

Se realizó un estudio de carácter observacional retrospectivo para analizar el cumplimiento de la profilaxis antibiótica prequirúrgica en intervenciones ortopédicas. Se trabajó con la totalidad de la población, por lo que la muestra total de expedientes clínicos se definió de acuerdo con el periodo de tiempo analizado. La población de estudio fueron los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados del 1 de febrero al 31 de marzo del 2019, sometidos a un procedimiento ortopédico quirúrgico.

Los criterios de exclusión fueron: expedientes incompletos o no disponibles en la plataforma de Expediente Digital Único en Salud (EDUS) y/o expedientes de pacientes cuya intervención no se clasificara dentro de los procedimientos quirúrgicos establecidos en el protocolo del PROA. No se hizo distinción en cuanto a edad, sexo, etnia, inclinación sexual u otra condición. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del centro médico.

Se incluyeron como variables del estudio edad, sexo, peso, presencia de alergia medicamentosa, tipo de procedimiento, resultado de hisopado nasal por SAMR, características de los antibióticos (antibióticos, dosis, frecuencia, tiempo de administración previo al procedimiento, duración, prescripción de antibiótico al egreso) y tasa de ISQ. Se registró el cumplimiento de la profilaxis antibiótica prequirúrgica y la presencia o ausencia de ISQ a los 30 días posteriores al procedimiento.

Se diseñó una hoja de recolección de datos y una base de datos para el registro en Microsoft Excel®. Para la recolección del resultado del hisopado nasal por SAMR se utilizó el sistema Labcore®. Además, se consultó el Sistema Integrado de Farmacia (SIFA®) para la verificación del despacho de la profilaxis antibiótica, ambos softwares de la CCSS.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, las variables cualitativas se describen con su distribución de frecuencias (número y porcentajes). Las variables cuantitativas se describen con su media y desviación estándar (DE), no existieron grupos de comparación. Durante el estudio se analizó el cumplimiento de todos los aspectos definidos en el protocolo en cuestión (Tablas 1 y 2), por último, se determinó la tasa de ISQ.

Resultados

En el presente trabajo se analizaron un total de 110 historias clínicas, correspondientes a 54 hombres (49,1%) y 56 mujeres (50,9%). La edad promedio fue de 58,2 años (DE = 20,2), siendo 48,5 años para los

hombres (DE = 20,7) y 67,5 años para las mujeres (DE = 20,8); el peso promedio fue 71,3 kg (DE = 14,2).

En 7 de los 110 expedientes clínicos (6%) se registraron alergia a medicamentos, y en ningún caso se presentó alergia a los antibióticos establecidos en el protocolo. Los principales procedimientos realizados fueron fijación interna con reducción abierta o cerrada en rodilla, mano o pie (46%), cirugía de reemplazo de cadera o rodilla (25%) y cirugía de instrumentación de columna (14%). En 47 de 110 de los procedimientos realizados era recomendable realizar el hisopado nasal por SAMR, aunque no se documentó en los expedientes.

En la tabla 3 se muestra la frecuencia y porcentaje de las combinaciones de antibióticos prescritos, individualizando la combinación o no de los fármacos. En el caso de la tabla 4, muestra el porcentaje de cumplimiento de la dosis, frecuencia, intervalo de administración previo a cirugía y duración de la cobertura postcirugía del o los antibióticos prescritos, según el protocolo del PROA. Se aclara que, para el criterio de dosis, el porcentaje de cumplimiento se obtuvo tomando 91 de los 110 expedientes clínicos, ya que en 8 casos no fue reportado el peso corporal, por lo cual fueron excluidos para este rubro.

Tabla 3. Profilaxis antibiótica prequirúrgica prescrita durante el estudio, individualizando la combinación o no de los diferentes agentes antimicrobianos

Profilaxis antibiótica prequirúrgica	Frecuencia	Porcentaje
Cefalotina	1	0,91%
Cefalotina + Clindamicina	1	0,91%
Cefalotina + Clindamicina + Gentamicina	1	0,91%
Cefalotina + Vancomicina	1	0,91%
Clindamicina	5	4,55%
Clindamicina + Amikacina	3	2,73%
Clindamicina + Gentamicina	98	89,09%
Total	110	100,00%

Tabla 4. Cumplimiento de la profilaxis antibiótica prequirúrgica según criterios establecidos en el protocolo del PROA y el servicio de ortopedia

Criterios de la profilaxis antibiótica	Frecuencia	Porcentaje
Elección de antibióticos	98	89,1%
Dosis*	13	14,3%
Frecuencia	110	100,0%
Tiempo o intervalo de administración previo a la cirugía	110	100,0%
Duración de la cobertura postcirugía	110	100,0%
Prescripción de antibiótico al egreso	70	65,8%

* Para el criterio de dosis, se consideró un n de 91.

Por otro lado, los antibióticos prescritos como tratamiento al alta fueron trimetoprima-sulfametoxazol (3%), cefalexina 500 mg (33%). En el restante 64% de los casos, no se prescribió ningún antibiótico. Finalmente, la tasa de ISQ en la población durante el periodo de estudio fue de 5%.

Discusión

La profilaxis antibiótica prequirúrgica se ha considerado como una medida efectiva para la prevención y/o disminución del desarrollo de ISQ tras alcanzar concentraciones adecuadas del antibiótico apropiado, en los tejidos y zonas adyacentes a la zona de incisión durante la duración del procedimiento¹⁰⁻¹². Dicho esto, en todos los casos analizados en los que se debió prescribir profilaxis, la misma fue indicada.

De acuerdo con el protocolo establecido (tabla 1), era de esperar que la clindamicina y gentamicina fueran los antibióticos más prescritos (tabla 2), a excepción de algún resultado positivo en el hisopado nasal por SAMR. Sin embargo, en los casos analizados no se registró ningún tamizaje por SAMR.

Ahora bien, al comparar con estudios similares, en Australia, Chandrananth *et al.* determinaron que la elección de antibióticos para profilaxis prequirúrgica obtuvo un cumplimiento del 98,5%; en España, del-Moraluque *et al.* calcularon un cumplimiento de 92,3% para este mismo rubro, valores superiores al obtenido por nuestro estudio (89,1%)^{13,14}. Sin embargo, en comparación con otros estudios, estos porcentajes están en un rango mayor; por ejemplo, se describen tasas de cumplimiento de la selección de antibióticos del 68,5% y de la duración de los antibióticos del 40,7% con respecto a las pautas de comités de enfermedades infecciosas hospitalarias en Qatar¹¹. Datos similares se reflejan en un estudio de 2.373 pacientes en Tokio, donde la tasa de adherencia para la selección de antibióticos se encontraba entre un 53 y un 84%, mientras que la adherencia para la duración de los antibióticos fue de un 38 a un 68%¹⁵.

Con respecto al tiempo de administración de la profilaxis previo a la cirugía, en un estudio similar se reporta un cumplimiento del 98,6%, dato que respalda que los hallazgos encontrados en el presente estudio para dichos criterios fueron mayores que lo reportado en la literatura¹³.

Otro aspecto de análisis es el cumplimiento de la dosis de gentamicina (14,3%); dentro de las principales barreras para cumplir con las pautas recomendadas en el protocolo, se tiene que la mayoría de las prescripciones no consideraron el peso real o documentado. Actualmente lo que se ha determinado es que la dosis de antibiótico administrada debe oscilar siempre dentro del intervalo superior de la dosis terapéutica, es decir, nunca deben ser menores que las dosis estándar de la droga utilizada. La dosis debe repetirse si la intervención quirúrgica dura más del doble de la vida media del antibiótico, o hay una pérdida de sangre superior a 1,5 l tras la administración de fluidos⁶⁻¹⁸.

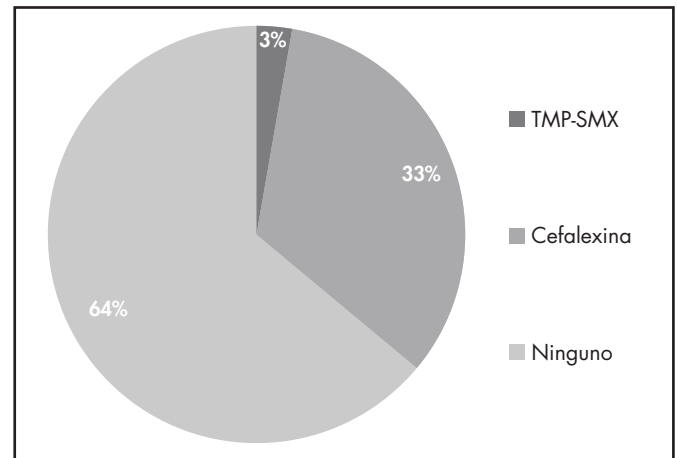
Con base en lo anterior, la principal implicación clínica al analizar las dosis de gentamicina prescritas es la posibilidad de no alcanzar la concentración sérica necesaria para lograr el efecto bactericida del fármaco, ya que en un 71,6% de los pacientes a los cuales se les prescribió gentamicina, la dosis fue menor a la dosis que debió prescribirse en función del peso, tal y como establece el protocolo (el 28,4% restante recibió una dosis mayor a la establecida por el protocolo). A su vez, al ser los aminoglucósidos fármacos dependientes de concentración, la administración de una dosis inferior al esquema propuesto en la literatura (5-7 mg/kg cada 24 horas), podría provocar variaciones en la meta terapéutica deseada^{19,20}.

El segundo factor de más incumplimiento fue la prescripción de antibiótico al egreso del paciente; el resultado esperable era que pocos pacientes recibieran antibióticos al egreso; no obstante, en el 33% de los casos se prescribió cefalexina (Figura 1), que además no era de elección para ningún tipo de paciente egresado. Queda la duda sobre la razón del incumplimiento, sin embargo no era objetivo del presente estudio.

En ambos casos, la propuesta para mejorar el cumplimiento de dicho protocolo es la educación continua y concienciación por parte del grupo PROA a las jefaturas de ortopedia, enfermería y farmacia, de modo que se refresque el contenido de la guía al personal de los servicios, principalmente a los diferentes médicos residentes que continuamente rotan por este, ya que vienen de otros centros médicos con diferentes prácticas y guías.

Por parte del farmacéutico, al ser el profesional encargado de validar las prescripciones, se puede solicitar la inclusión de peso en la receta de la profilaxis antibiótica prequirúrgica, lo cual reforzaría la utilización

Figura 1. Cobertura antibiótica prescrita al egreso de la población de estudio.



del peso real del paciente para el cálculo de la dosis de gentamicina. Adicionalmente, el farmacéutico también debe revisar la historia clínica del paciente para comprobar que no presente alergias, verificar que la velocidad y el tiempo de administración del antibiótico sea el adecuado y vigilar que las dosis postoperatorias no superen una duración de 24 horas. Por lo tanto, dicho profesional también debe procurar revisar la necesidad de la prescripción de antibiótico al egreso, de modo que se solicite al personal médico la debida justificación en aquellos casos en los que se indique dicho criterio.

Según estudios de vigilancia de la incidencia de ISQ, las infecciones de la incisión profundas y de órgano-espacio ocasionan dos tercios de todas las ISQ, y la profilaxis antibiótica es una medida de eficacia para disminuir la tasa de este tipo de infecciones significativamente, con la consiguiente reducción de la estancia hospitalaria, costos asociados al cuidado y morbilidad de los pacientes^{4,21}.

La tasa de ISQ en la población de estudio fue del 5%; vale la pena destacar que al comparar la tasa de ISQ reportada en este estudio con otras tasas expuestas en la literatura, esta se encuentra dentro de los rangos reportados que van de 1 al 5%, aspecto que indica que las medidas de profilaxis planteadas por el protocolo mantienen la incidencia de ISQ dentro de los rangos estimados. Asimismo, se han realizado estudios en Singapur y en Estados Unidos en los que el cumplimiento general de las pautas de profilaxis prequirúrgica también tuvo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de ISQ²².

La naturaleza retrospectiva, así como el tiempo del estudio (2 meses) fueron limitaciones anticipadas en el diseño de éste. Otra limitación fue considerar la elección de la profilaxis antibiótica prequirúrgica como correcta en los casos donde no se logró documentar resultados del tamizaje por SAMR en aquellos pacientes que lo requerían. Lo anterior implica un sesgo en el estudio y, a su vez, en la práctica clínica, ya que la presencia de patógenos como el SAMR en un paciente sometido a cirugía cambia el panorama de la cobertura antibiótica que requiere éste, de manera que, si no se administra la profilaxis correcta, se expone al paciente a un posible fallo en el tratamiento y, por ende, al posible desarrollo de una ISQ.

Asimismo, el tiempo de seguimiento se vio limitado, ya que éste no se extendió más allá de los 30 días después de la cirugía, no considerando aquellas ISQ que se pudieran haber desarrollado posteriormente a este tiempo, tales como infección crónica tardía²³. Esto debería tenerse en cuenta al analizar las incidencias alcanzadas, así como para análisis posteriores. Aun así, se cumplió con el objetivo principal del estudio, el cual era analizar el cumplimiento de la profilaxis antibiótica prequirúrgica establecida en el protocolo del PROA, por lo que los resultados de la investigación no se ven afectados por ello.

Conclusiones

El protocolo de profilaxis antibiótica prequirúrgica establecido entre el PROA y ortopedia disminuyó el tiempo de exposición a antibióticos postoperatorios pautado en el pasado a únicamente 24 horas, tiene una acep-

tación y cumplimiento positivo; sin embargo, puntos como la prescripción adecuada de la dosis y la no prescripción de antibiótico al egreso deben mejorarse. Las barreras para el incumplimiento del protocolo en cuestión incluyen la no consideración del peso real reportado en el expediente clínico del paciente para el cálculo de la dosis prescrita de gentamicina y la prescripción inadecuada de antibioticoterapia al egreso.

El estudio destaca el potencial para que el farmacéutico participe facilitando la evaluación del cumplimiento de las pautas establecidas por el grupo PROA, de modo que la calidad de la profilaxis antibiótica sea garantizada en todos los procedimientos quirúrgicos, así como la necesidad de que el PROA brinde educación continua a todos los servicios implicados, para asegurar las buenas prácticas de prescripción y administración de antibióticos a fin de minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos.

Con las pautas establecidas por el PROA se ha mantenido una tasa de ISQ aceptable de acuerdo con lo consultado en la literatura, confirmando así que todos los pacientes que sean sometidos a una cirugía de tipo ortopédica de acuerdo con el protocolo establecido deben recibir la combinación de clindamicina (o vancomicina, según el resultado del hisopado nasal por SAMR) y gentamicina para una efectiva y adecuada profilaxis antibiótica quirúrgica.

Financiación

Sin financiación.

Bibliografía

1. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Executive summary: Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1197-202. DOI: 10.1093/cid/civ217
2. Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):805-18. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.04.004
3. Villegas MV, Zurita J, Quirós R, Hara L, Blanco MG, Cañete PG, et al. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Quito: Asociación Panamericana de Infectología; 2016.
4. Decreto 41385 S, de 4 enero 2019, para Oficialización y declaratoria de interés público y nacional del "Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos. Costa Rica 2018-2025. Gobierno de Costa Rica. San Jose, Costa Rica; 2019.
5. Solís-Téllez H, Mondragón-Pinzón EE, Ramírez-Marino M, Espinoza-López FR, Domínguez-Sosa F, Rubio-Suárez JF, et al. Análisis epidemiológico: profilaxis y multiresistencia en cirugía. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(2):115-22. DOI: 10.1016/j.rgmx.2016.08.002
6. Asensio Á. Infección de la localización quirúrgica. Profilaxis antimicrobiana en cirugía. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(1):48-53. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.11.003
7. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*. 2015;21(5):319-29. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.001
8. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Ginebra; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos>
9. Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México. Protocolo para el manejo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Ortopedia. San José, Costa Rica; 2018.
10. Dellinger EP. Prophylactic Antibiotics: Administration and Timing before Operation Are More Important than Administration after Operation. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):928-30. DOI: 10.1086/512198
11. Abdel-Aziz A, El-Menyar A, Al-Thani H, Zarour A, Parchani A, Asim M, et al. Adherence of surgeons to antimicrobial prophylaxis guidelines in a tertiary general hospital in a rapidly developing country. *Adv Pharmacol Sci*. 2013;2013:1-6. DOI: 10.1155/2013/842593
12. Liu Z, Norman G, Iheozor-Ejiofor Z, Wong JKF, Crosbie EJ, Wilson P. Nasal decontamination for the prevention of surgical site infection in *Staphylococcus aureus*

Agradecimientos

Al Servicio de Farmacia del Hospital México por brindar el acceso a los diferentes bases de datos utilizadas para la recolección de los datos de este estudio, y a los diferentes profesionales tanto del centro médico como de la Facultad de Farmacia por todo el apoyo brindado, especialmente al Dr. Carlos Ramírez Valverde por todos sus consejos.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

El estudio muestra al farmacéutico hospitalario como facilitador del diseño, evaluación y cumplimiento de las pautas de prescripción establecidas por un Programa de Optimización de Antibióticos para que, de este modo, se garantice la calidad de la profilaxis antibiótica en todos los procedimientos quirúrgicos de ortopedia, además de evidenciar la implementación de equipos multidisciplinares en la Seguridad Social de Costa Rica.

Según los resultados obtenidos, se reafirma la necesidad de acompañar a estas intervenciones con educación continua de los miembros de todos los servicios implicados, para optimizar las buenas prácticas de prescripción y administración de antibióticos y minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos.

- carriers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012462. DOI: 10.1002/14651858.CD012462.pub2
13. Chandrananth J, Rabinovich A, Karahalios A, Guy S, Tran P. Impact of adherence to local antibiotic prophylaxis guidelines on infection outcome after total hip or knee arthroplasty. *J Hosp Infect*. 2016;93(4):423-7. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.02.019
14. Del-Moral-Luque JA, Checa-García A, López-Hualda, Villar-del-Campo MC, Martínez-Martin J, Moreno-Coronas FJ, et al. Adecuación de la profilaxis antibiótica en la artroplastia de rodilla e infección del sitio quirúrgico: estudio de cohortes prospectivo. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2017;61(4):259-64. DOI: 10.1016/j.recot.2017.04.001
15. Imai-Kamata S, Fushimi K. Factors associated with adherence to prophylactic antibiotic therapy for elective general surgeries in Japan. *Int J Qual Heal Care*. 2011;23(2):167-72. DOI: 10.1093/intqhc/mzq080
16. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Mensa J, Trilla A, Cainzos M. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(7). DOI: 10.1016/S0213-005X(02)72812-7
17. Sociedad Argentina de Infectología. Guía para la profilaxis antibiótica prequirúrgica [Internet]. Argentina; 2015. Disponible en: http://clinicainfectologica2hnc.webs.fcmm.unc.edu.ar/files/2018/04/Guia_Profilaxis-Quirurgica.pdf
18. De Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: Incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control*. 2009;37(5):387-97. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.12.010
19. Carrillo ER, Zavaleta BM, Álvarez AH, Carrillo CDM, Carrillo CCA. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Rev Fac Med UNAM*. 2013;56(3):5-11.
20. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):27-36. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x
21. Díaz-Agero Pérez C, Robustillo Rodela A, Pita López MJ, López Fresneña N, Monge Jodrú V. Surgical wound infection rates in Spain: Data summary, January 1997 through June 2012. *Am J Infect Control*. 2014;42(5):521-4. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.12.016
22. Young B, Ng TM, Teng C, Ang B, Tai HY, Iye DC. Nonconcordance with surgical site infection prevention guidelines and rates of surgical site infections for general surgical, neurological, and orthopedic procedures. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10):4659-63. DOI: 10.1128/AAC.00562-11
23. Ariza J, Euba G, Murillo O. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(6):380-90. DOI: 10.1157/13123843



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Hospital Mexico's preoperative antibiotic prophylaxis protocol for orthopedic patients: a compliance analysis

Protocolo de profilaxis antibiótica preoperatoria para pacientes ortopédicos del Hospital México: un análisis de cumplimiento

Laura Campos-Lara¹, Luis David Garro-Zamora², Catalina Lizano-Barrantes³

¹School of Pharmacy, University of Costa Rica. San José, Costa Rica. ²Pharmacy Department, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica. ³Department of Pharmaceutical Care and Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, University of Costa Rica. San José, Costa Rica.

Author of correspondence

Catalina Lizano Barrantes
School of Pharmacy,
University of Costa Rica
11501-2060 San José, Costa Rica.

Email:
catalina.lizano@ucr.ac.cr

Received 18 May 2020;
Accepted 3 September 2020.
DOI: 10.7399/fh.11479

How to cite this paper

Campos-Lara L, Garro-Zamora LD, Lizano-Barrantes C. Hospital Mexico's preoperative antibiotic prophylaxis protocol for orthopedic patients: a compliance analysis. *Farm Hosp.* 2021;45(2):61-5.

Abstract

Objective: To analyze compliance with a prescribed pre-surgical antibiotic prophylaxis protocol established by the Antimicrobial Stewardship Program team and the Orthopedics Department of Hospital Mexico, a public hospital located in Costa Rica, from February to March 2019. No assessments of compliance with the protocol had been conducted since its introduction in 2018, nor had variations in surgical site infection rates been determined.

Method: This is a retrospective observational study that extended from February 1st to March 31st, 2019. We identified patients hospitalized during the study period in the hospital's Orthopedics Department. We reviewed each patient's medical record to record their prescribed antibiotic prophylaxis. Following an analysis of the overall compliance with the protocol, we made an estimation of the surgical site infection rate as well as a descriptive analysis of the studied population.

Results: The study included 110 clinical records. The most frequently prescribed antibiotics were clindamycin and gentamicin. Compliance with the protocol ranged between 89.1% and 100% across the different criteria, except for *dosing appropriateness* and *prescription of antibiotics at discharge* (14.3% and 65.8%, respectively). The most common non-

Resumen

Objetivo: Analizar el cumplimiento en la prescripción de la profilaxis antibiótica quirúrgica, según el protocolo establecido por el Programa de Optimización de Antibióticos y el Servicio de Ortopedia del Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, ubicado en San José, Costa Rica, de febrero a marzo de 2019. Desde la instauración del protocolo en 2018 no se ha realizado una evaluación de su cumplimiento ni se ha determinado la tasa de infección del sitio quirúrgico.

Método: Estudio observacional retrospectivo; se identificaron los pacientes hospitalizados en el Servicio de Ortopedia desde el 1 de febrero al 31 de marzo de 2019. Se accedió al expediente digital de cada paciente, se caracterizó la profilaxis antibiótica prescrita y se analizó el cumplimiento según el protocolo vigente. Se estimó la tasa de infección de sitio quirúrgico. Se realizó un análisis descriptivo de la población.

Resultados: El estudio incluyó 110 expedientes clínicos. Los antibióticos más prescritos fueron clindamicina y gentamicina de manera concomitante. El cumplimiento de la prescripción de profilaxis antibiótica osciló entre 89,1% y 100% para los criterios considerados en el protocolo, exceptuando dosis y antibiótico al alta (14,3 y 65,8%, respectivamente).

KEYWORDS

Antimicrobial stewardship; Antibiotic prophylaxis;
Orthopedic surgery; Protocol compliance;
Surgical site infections; Costa Rica.

PALABRAS CLAVE

Optimización de antibióticos; Profilaxis antibiótica;
Cirugía ortopédica; Cumplimiento de protocolo;
Infección heridas quirúrgicas; Costa Rica.



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.

compliance factor was gentamicin's dosing. The surgical site infection rate was 5%.

Conclusions: The preoperative antibiotic prophylaxis protocol established between the Antimicrobial Stewardship Program team and the Orthopedic Department reduced the length of exposure to postoperative antibiotics to only 24 hours and enjoyed widespread acceptance and a high compliance rate. However, compliance with some criteria must be improved, such as *dosing appropriateness* and *prescription of antibiotics at discharge*. Involvement of the pharmacist is vital for the compliance with and auditing of these types of protocols as pharmacists are uniquely positioned to ensure that high-quality antibiotic prophylaxis is provided in all surgical procedures that require it.

Introduction

Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs) have been defined as coordinated interventions by a multidisciplinary team intended to improve and measure the safe and appropriate use of antibiotic agents by promoting the selection of the optimal antibiotic regimen including dosing, duration of therapy and route of administration¹.

Implementation of these programs is one of the most effective ways of improving clinical outcomes in patients with bacterial infections, minimizing the incidence of adverse events (including appearance and expansion of antimicrobial resistance) and ensuring the administration of cost-effective treatments^{2,3}.

In 2019, Costa Rica launched its "2018-2025 National Action Plan on Antimicrobial Resistance". With the aim of monitoring, reducing and controlling antimicrobial resistance in human, animal and plant populations, the Plan promotes the implementation of ASPs across the different hospitals in the country⁴.

The design of protocols that control the use of preoperative antibiotic prophylaxis is based on a timely selection and administration of antibiotics

in order to prevent surgical site infections (SSIs), which are estimated to account for 20% of all healthcare-associated infections, negatively impacting the patients' quality of life and increasing healthcare costs as a result of longer hospital stays^{5,6}. Controlling SSIs is therefore essential to reduce morbimortality and the duration and cost of medical care, and to minimize the adverse consequences of such infections for patients' microbial flora^{7,9}.

Conclusions: El protocolo de profilaxis antibiótica prequirúrgica establecido entre el equipo Programa de Optimización de Antibióticos y el Servicio de Ortopedia disminuyó el tiempo de exposición a antibióticos postoperatorios a únicamente 24 horas, y tiene una aceptación y cumplimiento positivo. Sin embargo, deben mejorarse puntos como la prescripción adecuada de la dosis y la no prescripción de antibiótico al egreso. La participación del farmacéutico es vital para el cumplimiento y auditoría de este tipo de protocolos, de modo que la calidad de la profilaxis antibiótica sea garantizada en todos los procedimientos quirúrgicos que así lo requieran.

In 2018 an ASP team was set up at Hospital México in San Jose, Costa Rica comprising infectious disease specialists, pharmacists, microbiologists, epidemiologists, and nursing staff. The team's first decision was to work together with the Orthopedic Department to implement a preoperative antibiotic prophylaxis protocol for orthopedic procedures with a view to optimizing presurgical antibiotic prophylaxis, providing clear clinical and operational guidelines for antibiotic selection (see Table 1). The guidelines, based on the literature and on the hospital's epidemiological situation, were an update of the previous protocol, which established that preoperative antibiotics had to be administered for 72 hours.

Table 1. Recommended preoperative antibiotic prophylaxis for orthopedic procedures

Surgical procedure	MRSA-positive nasal swab	MRSA-negative nasal swab
Instrumented spine surgery	1. Referral to infectious disease specialist	Clindamycin: 600 mg IV pre-op (1 h before the procedure), and every 6 h thereafter for 24 h
Hip or knee replacement surgery	2. Vancomycin 2 g IV 2 h pre-op, and 1 g IV every 8 h thereafter for 24 h	
Arthroscopy with insertion of any kind of implant	+	+
Instrumented tumor surgery	Gentamicin Single 5 mg/kg IV dose on the day of surgery (maximum 480 mg)*	Gentamicin: Single 5 mg/kg IV dose on the day of surgery (maximum 480 mg)*
Surgical procedure	Antibiotics of choice	In case of an adverse event
Internal fixation following a hip fracture	Clindamycin: 600 mg IV pre-op (1 h before surgery), and every 6 h thereafter for 24 h	Referral to infectious disease specialist
Laminectomy		
Internal fixation with open or closed reduction in the knee, the hand or the foot	+	
Uninstrumented tumor surgery	Gentamicin**: Single 5 mg/kg IV dose on the day of surgery (maximum 480 mg)*	
Amputation surgery		
Tissue reconstruction surgery and surgical lavage with no fracture		
Knee, hand or foot procedures NOT involving instrumentation or implantation of foreign materials	No antibiotic prophylaxis required	
Arthroscopies without implant insertion		

*Regardless of the patient's renal function. NSAIDs should be avoided.

**The gentamicin dose should be based on the subject's weight, unless they are considered obese (patient's weight is >30% their ideal weight. In that case, the following formula should be used:

$$\text{Adjusted body weight (kg)} = \text{ideal weight} + 0.4 (\text{current weight} - \text{ideal weight}).$$

MRSA: methicillin-resistant staphylococcus aureus.

Source: Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México. Protocolo para el manejo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Ortopedia. San Jos, Costa Rica. 2018.

Table 2. Dosing, length of administration and re-dosing intervals for preoperative antibiotic prophylaxis

Antibiotic	Maximum recommended infusion rate	Recommended length of administration prior to the incision	Re-dosing interval (from the first preoperative dose)*
Clindamycin	300 mg/10 min	60 min	6 h
Gentamicin	5 mg/Kg/60 min	60 min	N/A
Vancomycin	1 g/60 min	120 min**	12 h

* Intraoperative re-dosing is used in cases of the surgical procedure lasting longer than 2 h (or when the duration exceeds two half-lives of the antibiotic) or if blood loss following the administration of fluids exceeds 1.5 L. This is not recommended if the patient has Clcr <30 mL/min.

** In a few exceptional cases where the vancomycin dose is higher than 1 g it is not necessary to administer the recommended 2 g prior to the incision. The generic recommendation is to administer 1 full gram previously, and the other gram gradually during the procedure.

Source: Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México. Protocolo para el manejo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Ortopedia. San José, Costa Rica. 2018.

According to onsite epidemiological analyses, the germs most frequently isolated at the Orthopedic Department of Hospital Mexico between 2017 and 2018 were *Staphylococcus aureus* and several gram-negative bacilli (GNBs) such as *Enterobacter cloacae*, *Providencia rettgeri*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri* and *Pseudomonas aeruginosa*. As cephalothin reached levels of resistance greater than 50% to these germs, it was considered justified the use of clindamycin and gentamicin concomitantly, in all cases except those with a methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA)-positive nasal swab, where vancomycin was indicated instead of clindamycin⁹.

The specific goals of our study were to analyze the level of compliance with the antibiotic prophylaxis protocol established by the ASP team and the Orthopedic Department between February and March 2019 and to determine the SSI rate in the studied population.

Methods

We carried out a retrospective observational study to analyze compliance by the orthopedics team with the established preoperative antibiotic prophylaxis. As the analysis covered the whole population, the total sample of clinical cases was defined in accordance with the period of time considered in the study. The studied population comprised the cases hospitalized from February 1st to March 31st 2019 who underwent an orthopedic surgical procedure.

Exclusion criteria comprised incomplete or unavailable patient data on the Single Digital Health Record platform (EDUS, for its acronym in Spanish) and/or cases where the procedure was not among those contemplated in the hospital's ASP. No distinctions were made in terms of age, sex, ethnicity, sexual orientation or any other factors. The study was approved by the hospital's ethics committee.

Study variables included age, sex, weight, presence of drug allergies, type of procedure, results of the MRSA nasal swab, antibiotic characteristics (type, dosing, frequency of administration, length of administration prior to the procedure, duration, and antibiotic prescription at discharge) and SSI rate. A record was kept of the degree of compliance with presurgical antibiotic prophylaxis and the presence of absence of SSI at 30 days post-op.

A Microsoft Excel[®] data collection form and a database were designed to record all the relevant information. The Labcore[®] system was used to document the results of the MRSA nasal swabs. In addition, the Costa Rican Integrated Pharmacy System (SIFA[®], for its acronym in Spanish) was used to evaluate the levels of dispensation of the required antibiotics. Both Labcore[®] and SIFA[®] are software solutions used by the Costa Rican Social Security (CCSS, for its acronym in Spanish).

We made a descriptive analysis of the sample. Qualitative variables were described with their frequency distributions (number and percentages). Quantitative variables were recorded as mean and standard deviation (SD). No comparison groups were used. In the course of the study, we made an analysis of the degree of compliance with all the aspects defined in the ASP (Tables 1 and 2). Finally, the SSI rate was calculated.

Results

The present study analyzed a total of 110 clinical cases, corresponding to 54 males (49.1%) and 56 females (50.9%). Mean age was 58.2 years (SD = 20.2); 48.5 years for the male subjects (SD = 20.7)

and 67.5 years for the female subjects (SD = 20.8). Mean patient weight was 71.3 kg (SD = 14.2).

Seven of the 110 clinical cases (6%) experienced drug allergies but none of them developed allergies to the medicines established in the protocol. The main procedures carried out were internal fixation with open or closed reduction in the knee, the hand or the foot (46%), hip or knee replacement surgery (25%), and instrumented spine surgery (14%). Although, it was deemed advisable to carry out a MRSA nasal swab in 47 of the 110 procedures performed, this was not documented in the patients' records.

Table 3 shows the number of patients who were prescribed the different antibiotics and the percentage they represented of the total sample. The different agents were prescribed alone or in combination depending on the characteristics of each patient. Table 4 shows the level of compliance with the protocol in terms of prescribed dose, frequency of administration, length of administration prior to surgery, and length of post-operative cover of the prescribed agent(s). Compliance with the *dosing appropriateness* criterion was calculated on the basis of 91 of the 110 subjects that made up the sample as 8 subjects whose body weight had not been documented had to be excluded from this calculation.

Table 3. Preoperative antibiotic prophylaxis prescribed during the study. The different agents were prescribed alone or in combination depending on the characteristics of each patient

Preoperative antibiotic prophylaxis	Nr of subjects	Percentage
Cephalothin	1	0.91%
Cephalothin + Clindamycin	1	0.91%
Cephalothin + Clindamycin + Gentamicin	1	0.91%
Cephalothin + Vancomycin	1	0.91%
Clindamycin	5	4.55%
Clindamycin + Amikacin	3	2.73%
Clindamycin + Gentamicin	98	89.09%
Total	110	100.00%

Table 4. Compliance with the preoperative antibiotic prophylaxis protocol established by the ASP team and the Orthopedics Department

Criteria of antibiotic prophylaxis	Nr of subjects	Percentage
Selection of antibiotics	98	89.1%
Dosing appropriateness*	13	14.3%
Frequency of administration	110	100.0%
Length of administration prior to surgery	110	100.0%
Length of post-op cover	110	100.0%
Prescription of antibiotic at discharge	70	65.8%

*An n = 91 was considered for the dosing appropriateness criterion.

The antibiotics prescribed as post-discharge treatment were trimethoprim-sulfamethoxazole (3%) and cephalexin 500 mg (33%). In the remaining 64% of cases no antibiotic was prescribed. The SSI rate over the whole study period was 5%.

Discussion

Preoperative antibiotic prophylaxis has traditionally been considered an effective tool to prevent and/or attenuate the development of SSI. For prophylaxis to work, enough concentrations of the appropriate antibiotic has to reach the tissues and other areas surrounding the surgical site and stay in place throughout the procedure¹⁰⁻¹². In this study, for every case where prophylaxis was prescribed there was a clear indication.

In accordance with the established protocol (Table 1), it was to be expected that clindamycin and gentamicin would be the most frequently prescribed antibiotics (Table 2), with the exception of some cases with MRSA-positive nasal swabs. However, in the cases analyzed no MRSA screening was performed.

In a similar study conducted in Australia by Chandrananth *et al.*, the antibiotic regimen selected as preoperative prophylaxis achieved a compliance rate of 98.5%. In Spain, del-Mora-Luque *et al.* reported a compliance rate of 92.3%, higher than the values obtained in our study (89.1%)^{3,14}. However, the compliance obtained in our study compares favorably with that reported by other authors. For example, a study from Qatar reports antibiotic selection compliance rates of 68.5% and length of antibiotic administration compliance rates of 40.7% with respect to the benchmark provided by the country's Nosocomial Infections Committee¹¹. Similar data were obtained by a study of 2,373 patients from Tokyo, where the compliance rate for antibiotic selection stood between 53% and 84%, while compliance with the required length of antibiotic administration ranged from 38% to 68%¹⁵.

Regarding the time of administration of preoperative prophylaxis, a similar study reported a compliance rate of 98.6%, which indicates that findings of the present study for such criteria are more encouraging than those conveyed by the literature³.

An important aspect to be considered is the compliance with the prescribed dose of gentamicin (14.3%). One of the main barriers to compliance with the regimens recommended in the protocol was the fact that most prescriptions did not take into consideration the patients' real or documented weight. It has recently been determined that the antibiotic dose administered should always fall within the upper range of the therapeutic dose, namely it should never be lower than the standard dose of the relevant drug. The dose must be repeated should the surgical procedure last more than double the antibiotic's half-life, or if blood loss following the administration of fluids exceeds 1.5 L¹⁶⁻¹⁸.

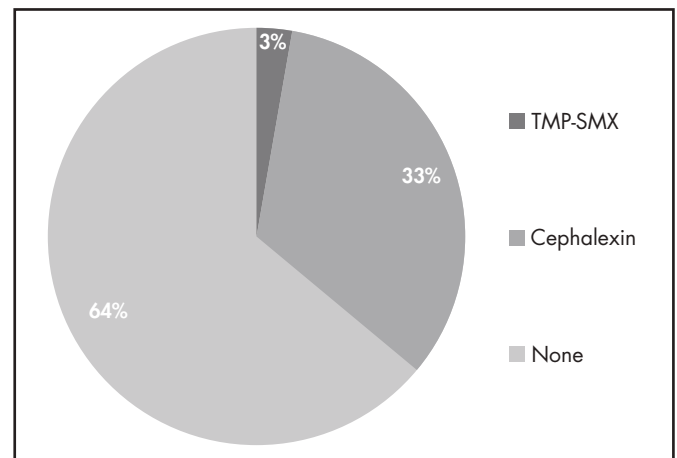
Based on the above, the main clinical consequence of administering less than the required dose of gentamicin is the risk of not reaching the serum concentration needed to trigger the drug's full bactericidal effect. In fact, in 71.6% of patients who were prescribed gentamicin the dose administered was lower than the dose that should have been prescribed according to the protocol, i.e. dependent on the patient's weight (the remaining 28.4% received a higher dose than established in the protocol). At the same time, as aminoglycosides are concentration-dependent drugs administering a lower dose than reported in the literature (5-7 mg/kg every 24 hours) could result in failure to achieve the desired therapeutic target^{19,20}.

The second most common non-compliance criterion was *antibiotic prescription at discharge*. Although the expected outcome was that few patients would have to keep taking antibiotics at discharge, as many as 33% were prescribed cephalexin (Figure 1), which, in addition, was not the drug of choice for any of the patients discharged. The reasons for non-compliance are not well understood, but analyzing such reasons was beyond the scope of this study.

Clearly, the best way of improving compliance with the antibiotic prophylaxis protocols is through continuous education and awareness-raising activities geared towards the orthopedics, nursing and pharmacy staff. It is indeed essential to regularly remind these practitioners, particularly resident physicians on rotations in these departments, about the contents of the ASP guidelines, as they often come from hospitals where different practices and guidelines are adhered to.

As far as pharmacists are concerned, being the ones in charge of validating medication prescriptions places them in an ideal position to request

Figure 1. Antibiotics prescribed at discharge.



that the patients' weight be included in all prescriptions for preoperative antibiotic prophylaxis. This would greatly facilitate calculations of the right dose of gentamicin to be administered. Moreover, pharmacists should also review patients' medical records to ensure they do not present with allergies; that the rate and time of administration of the antibiotic are the correct ones; and that postoperative doses are not administered for longer than 24 hours. Lastly, pharmacists should also monitor whether antibiotic therapy must be maintained in a given patient after discharge so that attending physicians can issue the relevant prescription in these cases.

According to studies monitoring the incidence of SSI, deep incisional and organ-space SSIs account for two-thirds of all SSIs. Antibiotic prophylaxis is an efficient tool to significantly reduce the incidence of these types of infections, shortening the patients' hospital stay and morbimortality, and the cost associated with caring for these patients^{14,21}.

The SSI rate in the studied population was 5%, which is within the range reported in the literature, which varies from 1 to 5%. This is indicative that the prophylaxis measures contained in our protocol have been successful in keeping SSIs within the normal range. Furthermore, studies performed in Singapore and the United States have also shown that overall adherence to preoperative prophylaxis guidelines can lead to a statistically significant reduction in the SSI rate²².

Its retrospective nature and its short duration (2 months) are important design-related limitations of this study. Another limitation has to do with the fact that the choice of preoperative antibiotic prophylaxis was considered correct even if no MARSAscreening was performed in patients who would have required it. This represents a bias not only with respect to the study itself but also to the whole clinical practice as the presence of pathogens such as MARSAs in a patient undergoing surgery radically changes their antibiotic cover requirements to the extent that not administering the correct prophylaxis exposes them not only to a potential failure of treatment but also to the possibility of developing an SSI.

At the same time, patient follow-up was limited to no more than 30 days post-op, failing to consider the SSIs that may have developed after that period such as late chronic SSIs²³. This should be taken into consideration when analyzing the complications observed as well as those arising at a later stage. Even so, as the main goal of the study, namely analyzing compliance with the preoperative antibiotic prophylaxis protocol, was successfully achieved, it could be said that the final results obtained were not impacted by that limitation.

Conclusions

The preoperative antibiotic prophylaxis protocol analyzed in this study, which resulted in a reduction in the time of exposure to postoperative antibiotics to only 24 hours, has a widespread acceptance and satisfactory compliance rates. Nonetheless, aspects such as dosing appropriateness and the prescription of antibiotics at discharge should be improved. Barriers to compliance with proposed protocol include failure to consider the real

patient's weight for the calculation of the dose of gentamicin to be administered and inappropriate prescription of antibiotic therapy at discharge.

The study emphasizes the significant role that pharmacists can play in monitoring compliance with the guidelines established by an antibiotic prophylaxis protocol, ensuring that prophylaxis is guaranteed across all surgical procedures. It also points to the need for such protocols be linked to educational activities geared towards all departments involved to ensure the application of antibiotic prescription and administration best practices, thereby minimizing any adverse effects associated to the use of antimicrobials.

The guidelines established in the protocol have contributed to maintaining the SSI rate at levels considered acceptable by the literature. This means that every patient undergoing an orthopedic procedure should receive a combination of clindamycin (or vancomycin, depending on the result of the MRSA nasal swab) and gentamicin to ensure that they benefit from effective and appropriate preoperative antibiotic prophylaxis.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Hospital Mexico's Pharmacy Department for allowing them access to the different databases used to

obtain the data used in this study. They would like to express their appreciation towards the different staff members of both Hospital Mexico and the School of Pharmacy for their support, particularly Dr. Carlos Ramírez Valverde for his invaluable advice.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The present study presents the hospital pharmacists as a facilitator in the design and evaluation of, and compliance with the guidelines established in an Antimicrobial Stewardship Program. As key components in the multidisciplinary teams responsible for patient management in Costa Rica's Social Security system, pharmacists play a vital role in ensuring the quality of antibiotic prophylaxis across all orthopedic procedures.

The results of the study confirm the need to supplement antimicrobial stewardship programs with continuing education programs geared toward all relevant healthcare providers to optimize best practices in terms of antibiotic prescription and administration and minimize any adverse effects associated with the use of antimicrobials.

Bibliography

- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Maccougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, *et al.* Executive summary: Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):1197-202. DOI: 10.1093/cid/ciw217
- Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am.* 2018;102(5):805-18. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.04.004
- Villegas MV, Zurita J, Quirós R, Hara L, Blanco MG, Cañete PG, *et al.* Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario. Quito: Asociación Panamericana de Infectología; 2016.
- Decreto 41385 S, de 4 enero 2019, para Oficialización y declaratoria de interés público y nacional del "Plan de acción nacional de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos. Costa Rica 2018-2025. Gobierno de Costa Rica. San Jose, Costa Rica; 2019.
- Salís-Téllez H, Mondragón-Pinzón EE, Ramírez-Marino M, Espinoza-López FR, Domínguez-Sosa F, Rubio-Suárez JF, *et al.* Análisis epidemiológico: profilaxis y multiresistencia en cirugía. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(2):115-22. DOI: 10.1016/j.rgm.2016.08.002
- Asensio Á. Infección de la localización quirúrgica. Profilaxis antimicrobiana en cirugía. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(1):48-53. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.11.003
- Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015;21(5):319-29. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.001
- Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Génova; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos>
- Programa de Optimización de Antibióticos-Hospital México. Protocolo para el manejo de profilaxis antibiótica en el Servicio de Ortopedia. San José, Costa Rica; 2018.
- Dellinger EP. Prophylactic Antibiotics: Administration and Timing before Operation Are More Important than Administration after Operation. *Clin Infect Dis.* 2007;44(7):928-30. DOI: 10.1086/512198
- Abdel-Aziz A, El-Menyar A, Al-Thani H, Zarour A, Parchani A, Asim M, *et al.* Adherence of surgeons to antimicrobial prophylaxis guidelines in a tertiary general hospital in a rapidly developing country. *Adv Pharmacol Sci.* 2013;2013:1-6. DOI: 10.1155/2013/842593
- Liu Z, Norman G, Iheozor-Ejiofor Z, Wong JKF, Crosbie EJ, Wilson P. Nasal decontamination for the prevention of surgical site infection in *Staphylococcus aureus* carriers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012462. DOI: 10.1002/14651858.CD012462.pub2
- Chandrananth J, Rabinovich A, Karahalios A, Guy S, Tran P. Impact of adherence to local antibiotic prophylaxis guidelines on infection outcome after total hip or knee arthroplasty. *J Hosp Infect.* 2016;93(4):423-7. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.02.019
- Del-Moral-Luque JA, Checa-García A, López-Hualda, Villar-del-Campo MC, Martínez-Martín J, Moreno-Coronas FJ, *et al.* Adecuación de la profilaxis antibiótica en la artroplastia de rodilla e infección del sitio quirúrgico: estudio de cohortes prospectivo. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2017;61(4):259-64. DOI: 10.1016/j.recot.2017.04.001
- Imai-Kamata S, Fushimi K. Factors associated with adherence to prophylactic antibiotic therapy for elective general surgeries in Japan. *Int J Qual Heal Care.* 2011;23(2):167-72. DOI: 10.1093/intqhc/mzq080
- Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Mensa J, Trilla A, Cainzos M. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(7). DOI: 335-340. DOI: 10.1016/S0213-005X(02)72812-7
- Sociedad Argentina de Infectología. Guía para la profilaxis antibiótica prequirúrgica [Internet]. Argentina; 2015. Disponible en: http://clinicainfectologica2hnc.webs.fcm.unc.edu.ar/files/2018/04/Guia_Profilaxis-Quirurgica.pdf
- De Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: Incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control.* 2009;37(5):387-97. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.12.010
- Carrillo ER, Zavaleta BM, Álvarez AH, Carrillo CDM, Carrillo CCA. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Rev Fac Med UNAM.* 2013;56(3):5-11.
- Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(1):27-36. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x
- Díaz-Agero Pérez C, Robustillo Rodela A, Pita López MJ, López Fresneña N, Monge Jodrá V. Surgical wound infection rates in Spain: Data summary, January 1997 through June 2012. *Am J Infect Control.* 2014;42(5):521-4. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.12.016
- Young B, Ng TM, Teng C, Ang B, Tai HY, Iye DC. Nonconcordance with surgical site infection prevention guidelines and rates of surgical site infections for general surgical, neurological, and orthopedic procedures. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(10):4659-63. DOI: 10.1128/AAC.00562-11
- Ariza J, Euba G, Murillo O. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(6):380-90. DOI: 10.1157/13123843



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis modal de fallos y efectos y análisis de minimización de costes de tres programas de entrega de medicamentos

Healthcare failure mode and effects analysis and cost-minimization analysis of three pharmaceutical services

Álvaro Caballero-Romero¹, Sergio Fernández¹, Ana Belén Morillo¹, Mariana Zaragoza-Rascón¹, Catalina Jaramillo-Pérez¹, Raúl Del Pozo-Rubio²

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, Málaga, España. ²Departamento de Análisis Económico y Finanzas, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España.

Autor para correspondencia

Álvaro Caballero Romero
Carretera Ronda-San Pedro, km 2
29400 Ronda (Málaga), España.

Correo electrónico:
alvaro.caballero.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 28 de junio de 2020;
aceptado el 28 de septiembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11532

Cómo citar este trabajo

Caballero-Romero A, Fernández S, Morillo AB, Zaragoza-Rascón M, Jaramillo-Pérez C, Del Pozo-Rubio R. Análisis modal de fallos y efectos y análisis de minimización de costes de tres programas de entrega de medicamentos. *Farm Hosp.* 2021;45(2):66-72.

Resumen

Objetivo: El objetivo principal fue evaluar y comparar tres programas de entrega de medicamentos requeridos por los pacientes atendidos en las consultas externas de farmacia hospitalaria: mediante centros de salud, empresa de mensajería externa y oficinas de farmacia. El objetivo secundario fue analizar el coste económico desde la perspectiva del sistema público de salud.

Método: Se utilizó el análisis modal de fallos y efectos para el objetivo principal. El análisis económico se realizó mediante un estudio de minimización de costes.

Resultados: Los resultados en índice de probabilidad de riesgo fueron 184 puntos para la entrega mediante centros de salud, 170 mediante mensajería y 126 mediante oficina de farmacia. El estudio económico mostró que actualmente el programa con menor coste económico fue la dispensación mediante oficina de farmacia respecto a mensajería y centros de salud (7.986,52 € versus 18.434,52 € y 11.417,08 €).

Conclusiones: La entrega mediante oficina de farmacia tiene el menor índice de probabilidad de riesgo debido en gran parte al papel del farmacéutico en la custodia y conservación del medicamento. Respecto

Abstract

Objective: The main purpose of this study was to analyze and compare three different medication delivery methods used by the outpatient care unit of a hospital pharmacy, namely health center collection, community pharmacy collection and home delivery. The secondary purpose was to compare the economic cost of those methods for the Spanish health service.

Method: A failure mode and effects analysis was carried out to attain the primary objective. For the secondary objective, an in-depth analysis was performed of the economic costs associated with each program using a cost-minimization analysis.

Results: The failure mode and effects analysis resulted in scores of 184, 170 and 126 points for the health center collection, home delivery and community pharmacy collection programs, respectively. The economic evaluation, for its part, rendered estimated costs of €18,434.52, €11,417.08 and €7,986.52 for home delivery, health center collection and community pharmacy collection services, respectively.

Conclusions: The results of the study indicated that collection at the community pharmacy was the program associated to the lowest risk, most likely due to the crucial role of the pharmacist regarding the custody and preservation of

PALABRAS CLAVE

Análisis modal de fallos y efectos; Análisis de minimización de costo; Prestación de atención de salud; Atención farmacéutica; Servicios farmacéuticos.

KEYWORDS

Healthcare failure mode and effects analysis; Cost minimization analysis; Delivery of health care; Pharmaceutical care; Pharmaceutical services.



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.

al estudio económico, también la dispensación mediante oficina de farmacia obtuvo el menor coste pero con una importante limitación: fue asignado un coste cero relativo a la empresa distribuidora y a la entrega del medicamento en las oficinas de farmacia por la colaboración altruista durante la pandemia. Si el coste fuese distinto de cero, serán necesarios nuevos estudios para evaluar el impacto económico el sistema público de salud.

Introducción

Actualmente, la asistencia telemática en las consultas médicas y en las de pacientes externos en los servicios de farmacia hospitalarios está adquiriendo un papel cada vez más relevante que está siendo potenciado a su vez por la necesidad de disminución del riesgo de transmisión del SARS-CoV-2^{1,2}.

El término telefarmacia ha sido recientemente consensuado y definido por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. La telefarmacia es la práctica farmacéutica a distancia a través del uso de tecnologías de la información y comunicación con cuatro aplicaciones principales: seguimiento farmacoterapéutico, formación/información a pacientes, coordinación entre el equipo asistencial y dispensación y entrega informada de medicamentos para facilitar la accesibilidad a los mismos a los pacientes. El modelo tradicional de atención farmacéutica, que estaba fundamentalmente centrado en el medicamento, ha sido prácticamente sustituido en pro de un nuevo modelo basado en la capacidad, motivación y oportunidad, en el que el farmacéutico se vincula con el paciente y el resto de profesionales sanitarios en función de las necesidades del paciente, para alcanzar objetivos concretos en relación con la farmacoterapia e incorporando las nuevas tecnologías que permitan una interacción continua con el mismo con el fin último de mejorar los resultados en salud teniendo en cuenta la eficiencia para el sistema (el nuevo modelo CMO). Por ello, la dispensación presencial al paciente en las consultas de pacientes externas de farmacia hospitalaria se encuentra en un punto de inflexión motivado por el flujo de pacientes cada vez mayor que ha dado lugar a la saturación de las consultas de muchos servicios de farmacia y que se ha visto restringido en la crisis sanitaria COVID-19, lo que ha motivado la puesta en marcha de diferentes programas para realizar la entrega de los medicamentos^{3,5}.

Es en este marco en el que ha surgido en nuestra Área de Gestión Sanitaria (AGS) la necesidad de replantear el modelo de dispensación y entrega/acercamiento de los medicamentos a través de la unidad de pacientes externos de un servicio de farmacia hospitalario (SFH) en busca de una estrategia de seguridad que minimice el riesgo epidemiológico derivado de la dispensación presencial de medicamentos al paciente. En este sentido, la metodología análisis modal de fallos y efectos (AMFE) ha sido ampliamente utilizada como método de análisis de riesgos en general y de forma específica, por ejemplo, en el ámbito de la dispensación de medicamentos. Dicho método está diseñado para la evaluación sistemática y prospectiva de un proceso complejo, permitiendo identificar fallos proactivamente y valorando su efecto mediante la probabilidad de ocurrencia, la gravedad del daño que produciría y la detectabilidad, proporcionando de esta forma la capacidad de anticipación a los riesgos potenciales para el paciente y para los profesionales con la finalidad de adoptar medidas de mejora y, por ende, adoptar la estrategia con menor riesgo^{6,7}.

Por tanto, el objetivo principal de este trabajo fue analizar y comparar tres programas de entrega de medicamentos dispensados desde un SFH mediante el método AMFE. El objetivo secundario fue analizar el coste económico desde la perspectiva del sistema público de salud, en nuestro caso el Sistema Andaluz de Salud (SAS).

Métodos

Estudio analítico de cohortes prospectivo de tres programas de entregas de medicamentos desde un SFH: mediante servicio externo de mensajería-paquetaría (EMP), en centros de salud (ECS) y a través de oficinas de farmacia (EOF).

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Embase combinando las palabras clave "Failure Mode and Effects Analysis", "dispensing", "pharmaceutical service" y "delivery of health care" para consultar artículos que utilizaran la metodología AMFE en el proceso de dispensación y

medicines. As regards cost, dispensation at the community pharmacy was also associated with the lowest cost. Nevertheless, this finding was biased by the fact that, given the generous collaboration of pharmaceutical distributors during the COVID-19 pandemic, the cost of transport and delivery to the pharmacy during the study period was zero. Further economic analyses are required to evaluate the costs of community pharmacy delivery and determine their impact on the public health system in cases where transport costs are different from zero.

entrega de medicamentos a domicilio/oficinas de farmacia (OF)/centros de salud (CS) desde el SFH. No se aplicó filtro de tiempo. Se analizaron los artículos en inglés y español.

Para la evaluación y comparación de los tres programas de entrega de medicamentos se utilizó el método AMFE. Ello precisó de la creación de un equipo formado y con experiencia en este campo. Se seleccionaron cinco farmacéuticos, dos de ellos con experiencia profesional en OF. La población objeto de estudio correspondió a los pacientes estimados que podrían ser candidatos a incluir en dichos programas. Mediante tormenta de ideas se identificaron los puntos críticos de dichos programas de entrega y posteriormente se determinaron los modos de fallo, las posibles causas y los posibles efectos potenciales. No se establecieron medidas de mejora debido a que el objetivo no fue mejorar un programa concreto, sino evaluar y comparar el riesgo de dichos programas. Para calcular el índice de prioridad de riesgos (IPR) de cada modo de fallo se obtuvo el producto de las categorías "P" probabilidad de que ocurra, "S" severidad del efecto y "D" detectabilidad, siendo $IPR = P \times S \times D$. A cada categoría se le asignó un valor entre 1 y 4, por lo que el valor de IPR para cada modo de fallo tendría un valor mínimo posible de 1 y máximo de 64. El índice de probabilidad mide la probabilidad de que el fallo ocurra con los controles existentes actualmente: desde 1 si la probabilidad de que ocurriese era remota hasta 4 si era frecuente. El índice de severidad mide la gravedad que tendría para el paciente o el SAS si ocurriese el modo de fallo: desde 1 si la severidad era leve hasta 4 si era catastrófica. El índice de detectabilidad mide la posibilidad de detectar el fallo ocurrido: desde 1 si es fácilmente detectable hasta 4 si es indetectable. Los valores de cada categoría fueron adjudicados mediante consenso entre todos los miembros del grupo. Posteriormente, se calculó para cada punto crítico el sumatorio de los IPR de cada modo de fallo. Finalmente, para poder comparar los tres programas de distribución se calculó el sumatorio de los IPR de cada punto crítico. Para establecer el punto de corte que determine si las diferencias de riesgo son relevantes para cada punto crítico de los tres programas, se utilizó la mediana de la diferencias obtenidas entre el mayor y menor valor de IPR.

Para la evaluación económica se realizó un análisis de minimización de costes utilizando la metodología propuesta por López Bastida *et al.*⁸. Se estimó que del total de pacientes atendidos en las consultas de pacientes externos de farmacia hospitalaria, un tercio podría beneficiarse de la inclusión en un programa de entrega de medicamentos. La perspectiva utilizada fue la perspectiva del SAS.

1. Recursos empleados.
 - 1.1. Recursos humanos: farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria, farmacéutico de OF, técnico de farmacia hospitalaria, administrativo y celador-conductor.
 - 1.2. Recursos materiales:
 - 1.2.1. Material de acondicionamiento consistente en sobres precintados con burbujas plásticas tamaño 180 x 260 mm y etiquetas tamaño 35 x 89 mm, termómetros y neveras frigoríficas.
2. Costes. Los costes estimados de los tres programas se realizaron en base a cuatro envíos de medicamentos por paciente y año. Se estimó que un 60% de los pacientes tenía tratamiento con medicamentos conservados en frío (entre 2 y 8 °C) y un 40% a temperatura ambiente (entre 8 y 25 °C). Se previeron un 5% de devoluciones del total de envíos.
 - 2.1. Coste de los recursos humanos. Se estimaron en función del tiempo empleado por cada personal implicado. Para ello se realizó una prueba de simulación consistente en la preparación, envío y recogida de cinco tratamientos farmacológicos de pacientes seleccionados al azar de entre el total de pacientes atendidos en consulta de pacientes externos y se calculó la media aritmética. También

se valoró el tiempo empleado por cada personal en gestionar las posibles devoluciones. Finalmente, los tiempos se transformaron a costes en unidades monetarias (€) utilizando los salarios estipulados en la Resolución 0004/2020 de Retribuciones del personal de Centros e Instituciones Sanitarias del Servicio Andaluz de Salud.

- 2.2. Costes material de acondicionamiento. Para ello se utilizó el PVP referenciado en el Sistema Integral de Gestión Logística del Servicio Andaluz de Salud (SIGLO).
- 2.3. Costes específicos de cada programa.
 - 2.3.1. Coste del envío del medicamento mediante mensajería-paquetería. Se utilizó el precio medio de las tarifas de envío facilitado por dos empresas de mensajería (EM) diferentes, para paquetes con peso inferior a 2 kg, diferenciando entre envíos a temperatura ambiente y en frío, dentro de nuestra AGS. Además, se estimó un coste adicional por un 5% de devoluciones de medicamentos.
 - 2.3.2. Coste del envío del medicamento mediante celador-conductor. Se estimó el gasto en combustible en función del kilometraje realizado por un vehículo de transporte de nuestra AGS. Para ello, se realizó la media del consumo de combustible anual. También se incluyó el coste de dos neveras frigoríficas portátiles de 25 litro y dos termómetros utilizando los precios referenciados en SIGLO.
 - 2.3.3. Coste del envío del medicamento mediante empresa distribuidora (ED) a la OF. Se obtuvo de la información aportada por hospitales del SAS que utilizan la EOF.

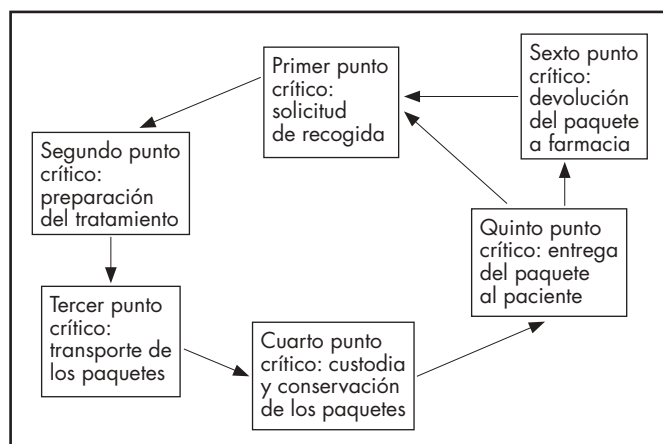
Resultados

No se encontraron artículos publicados que analizaran la dispensación y entrega de medicamentos desde el SFH al domicilio/OF/CS mediante el método AMFE.

El equipo evaluador identificó seis puntos críticos representados en el diagrama de flujo (Figura 1). Dichos puntos fueron: 1.º La solicitud y comunicación de recogida de medicamentos por parte del paciente al farmacéutico responsable del SFH; 2.º la preparación del tratamiento de cada paciente en paquetes correctamente identificados; 3.º el transporte de los paquetes conteniendo los medicamentos de cada paciente desde el SFH a los domicilios/OF/CS: mediante EM para EMP, mediante ED para EOF y celador para ECS; 4.º la custodia y conservación de los paquetes en las plataformas logísticas intermedias; 5.º la entrega de los paquetes al paciente, y 6.º la devolución de los paquetes, exclusivamente en aquellos casos en que el paciente no recoja el paquete.

El análisis AMFE evidenció que los tres procesos tienen un sumatorio total de IPR de 184, 170 y 126 puntos (Tabla 1), es decir, unas diferencias absolutas en IPR de 58, 14 y 44. Se obtuvo un valor de 18 para establecer el punto de corte de las diferencias de riesgo de los puntos críticos detectados. De este modo, las diferencias de riesgo entre los tres programas de distribución correspondieron a los puntos críticos 1, 5 y 6, con unas diferen-

Figura 1. Diagrama de flujo.



cias de IPR entre el mayor valor y el menor de 24, 12, 15, 21 y 34 puntos respectivamente (ver Tabla 1).

Los resultados de la evaluación económica se encuentran en las tablas 2 y 3. El programa con mayor coste fue EMP, seguido de ECS y EOF (18.434,52 €, 11.417,08 € y 7.986,52 €, respectivamente). El coste del farmacéutico y de la ED en la EOF fue 0 € debido a la colaboración altruista durante la pandemia. El coste del embalaje del medicamento fue mayor en ECS respecto de EMP y EOF debido a que en estos dos últimos programas no se incluyeron los costes de neveras ni termómetros.

Discusión

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer trabajo publicado que evalúa por el método AMFE tres programas diferentes de entrega de medicamentos dispensados en consulta de pacientes externos de un SFH, a la vez que analiza su impacto económico desde la perspectiva del sistema público de salud.

Los resultados de nuestro estudio indicaron que los tres programas de distribución son altamente parecidos en cuanto al nivel de riesgo con diferencias absolutas entre los programas de 58, 14 y 44 puntos. En el caso de que un programa tuviese en todos sus modos de fallo, la máxima probabilidad de ocurrir (4/4), la máxima gravedad (4/4) y la mínima capacidad para ser detectado (4/4), tendría un sumatorio de IPR de 1.600 puntos, mientras que en el extremo opuesto, si un programa fuera perfecto, tendría 1 punto sobre 4 en todos sus modos de fallo sumando en total 25 puntos, por lo que las diferencias absolutas de 58, 14 y 44 puntos, valoradas de forma relativa respecto a 1.600 puntos, se pueden considerar mínimas, siendo ECS y EMP extremadamente parecidos en IPR. Desde el punto de vista de cada punto crítico, las diferencias que fueron identificadas como relevantes correspondieron a los puntos 1, 5 y 6.

Respecto al primer punto crítico, es destacable que la no realización de la solicitud de recogida del tratamiento por el paciente es más probable que ocurra para EMP seguido de EOF y ECS y más fácilmente detectable para ECS seguido de EOF y EMP (ver Tabla 1) debido posiblemente a la colaboración CS y SFH mediante la historia clínica informatizada en el programa ECS, mientras que para EMP y EOF no existe en nuestra AGS una herramienta común que conecte el paciente con la EM y ED.

Respecto al quinto punto crítico, las diferencias en IPR se debieron a varios modos de fallo. En primer lugar, a la menor detectabilidad del modo de fallo "medicamento dispensado no corresponde con el tratamiento del paciente", ya que el farmacéutico de OF es personal cualificado y con competencias para informar acerca del medicamento, mientras que esa información no puede ser facilitada por el mensajero y administrativo o por personal designado para la entrega para los programas EMP y ECS, respectivamente. En segundo lugar, el flujo de información acerca de la recogida al SFH es más probable que se realice eficazmente y sea fácilmente detectable en ECS respecto a EMP y EOF, ya que el CS y el SFH pueden colaborar mediante la historia clínica informatizada. En este caso, para disminuir el IPR de los programas EMP y EOF sería necesario establecer herramientas tecnológicas comunes para facilitar el flujo de información (lo que posiblemente incrementase el coste económico). Por último, el equipo evaluador consideró que el riesgo de contagio por COVID-19 era menor para EMP, motivo por el que muchos hospitales de España han decidido enviar los medicamentos dispensados en las consultas de pacientes externos a los domicilios de los pacientes y a las OF³. Aunque es importante destacar que independientemente del programa de distribución, las medidas de prevención de contagio por COVID-19 deberían ser las recomendadas por las autoridades sanitarias en todo caso⁹.

Respecto al sexto punto crítico concerniente a la devolución de medicamentos cabe mencionar dos aspectos. El primero es relativo al no conocimiento por parte del farmacéutico hospitalario del cambio de dosis de los medicamentos de los pacientes. Esto fue valorado con un mayor IPR para los programas de EMP y ECS (27 versus 27 versus 6,) ya que consideramos que el personal farmacéutico de las OF puede actuar como canalizador de la información relativa a cualquier cambio en la posología, al ser personal licenciado en farmacia y al tener un contacto más habitual y de confianza con el paciente. El segundo, relativo a la devolución de medicamentos termolábiles, consideramos que la ECS tiene un mayor IPR respecto a EOF y EMP (12 versus 2 versus 2), ya que en caso EOF es personal farmacéutico licenciado y, por tanto, adecuadamente formado

Tabla 1. Análisis modal de fallos y efectos de los programas EMP, EOF y ECS

Puntos críticos	Modo de fallo	Causas	Efecto	Severidad			Probabilidad			Detectabilidad			IPR		
				ECS	EMP	EOF	ECS	EMP	EOF	ECS	EMP	EOF	ECS	EMP	EOF
1.º Solicitud de recogida tratamiento	No recepción, en SFH, de la solicitud de recogida de tratamiento por parte del paciente	Olvido del paciente	Omisión de la administración	2	2	2	2	2	2	1	3	2	4	12	8
		Fallo en tramitación de la información de solicitud	Omisión de la administración	2	2	2	1	3	2	1	3	2	2	18	8
		Total											6	30	16
2.º Preparación del tratamiento en paquetes individualizados	Medicación preparada no coincide con medicación prescrita	El paciente no comunica cambio de tratamiento	Error de dispensación	2	2	2	1	1	1	2	3	1	4	6	2
		Error lectura informe dispensación	Error de dispensación	2	2	2	1	1	1	2	3	1	4	6	2
		Error selección del medicamento	Error de dispensación	2	2	2	1	1	1	2	3	1	4	6	2
		Etiqueta identificativa realizada a mano	Error de dispensación	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2
	Identificación errónea del paciente	Selección errónea de la etiqueta en el embalaje secundario	Error de dispensación	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2
Omisión de la preparación del paquete individualizado		Programación errónea del paciente en prescripción electrónica asistida	Omisión de administración	2	2	2	1	1	1	2	2	2	4	4	4
Total	Vulneración de la intimidad del paciente	Información personal del paciente visible	Insatisfacción del paciente/reclamación	2	2	2	2	1	3	1	1	1	4	2	6
		Total											24	28	20
3.º Transporte de la medicación	Conservación no adecuada a condiciones recomendadas de almacenamiento del medicamento	Almacenamiento con temperatura por encima de la recomendada para el medicamento	Pérdida de estabilidad del principio activo	3	3	3	2	1	1	1	1	1	6	3	3
		Medicación no disponible para administrar el día correspondiente	Retraso en el transporte por tráfico	Retraso en la dispensación	1	1	1	2	1	1	3	3	3	6	3
	Pérdida de la medicación	El celador/mensajero extravía la medicación durante el transporte	Retraso en la dispensación	2	2	2	2	1	1	2	1	1	8	2	2
		Rotura de medicamento durante el transporte	Zona de caminos rurales	Omisión de administración	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2
Total												22	10	10	
4.º Custodia y conservación de la medicación en plataforma logística intermedia	Ausencia espacio físico para almacenamiento medicamentos	No disponibilidad de espacio físico para almacenar	Error conservación/custodia	2	2	2	2	1	1	1	1	1	4	2	2
		Incorrecta conservación	Ausencia de espacio en cámara frigorífica para medicamentos termolábiles	Pérdida de estabilidad del medicamento	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2	2
		Temperatura	Exceso/defecto temperatura de almacenamiento	Pérdida estabilidad principio activo	3	3	3	2	3	1	2	2	1	12	18
Total												18	22	7	
5.º Entrega de la medicación	Entrega errónea del paquete	Selección del paquete equivocado	Error de entrega	2	2	2	2	2	1	1	1	1	4	4	2
	No recogida del tratamiento	No acude a centro de salud el día de cita/no está en casa el día de la entrega/no acude a farmacia	Retraso administración	1	1	1	2	2	2	2	2	2	4	4	4
	Medicamento dispensado no corresponde con el tratamiento del paciente	Recogida del tratamiento por otra persona que no es el paciente que no conoce el tratamiento	Retraso en la administración	2	2	2	2	1	1	3	2	1	12	4	2
	No feedback de la recogida del paquete	No comunicación desde el centro de salud o mensajero a farmacia de la retirada del paquete	Consumo de tiempo en evaluar individualmente el caso	1	1	1	1	2	2	1	2	3	1	4	6
	Riesgo para el paciente de contagio por COVID-19	Insuficientes medidas preventivas	Contagio por COVID-19	4	4	4	3	2	3	4	4	4	48	32	48
Total												69	48	62	
6.º Devolución del tratamiento	No se devuelve la medicación no entregada al paciente	Error en la devolución por parte del personal administrativo/EM	Almacenaje indebido/pérdida de los medicamentos	1	2	2	2	1	1	2	1	1	4	2	2
		No concordancia del paquete devuelto con el paciente al que corresponde	Pérdida de la etiqueta identificativa del paciente en el paquete	Consumo de tiempo en evaluar individualmente el caso	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1
	Devolución de medicamento tras cambio de dosis	No conocimiento del cambio de dosis en farmacia	Error de dispensación	3	3	3	3	3	2	3	3	1	27	27	6
		No devolución de medicamentos termolábiles en condiciones de conservación adecuadas	No conocimiento de condiciones de conservación por parte de personal administrativo/mensajero	Medicamento a desechar	2	2	2	2	1	1	3	1	1	12	2
Total												45	32	11	
TOTAL													184	170	126

ECS: entrega en centros de salud; EM: empresa de mensajería; EMP: servicio externo de mensajería-paquetería; EOF: entrega a través de oficinas de farmacia; IPR: índice de prioridad de riesgos; SFH: servicio de farmacia hospitalario.

Tabla 2. Coste global

Coste evaluado	Entrega mediante mensajería-paquetería (EMP)	Entrega mediante centros de salud (ECS)	Entrega mediante oficina de farmacia (EOF)
Muestra			
Pacientes externos atendidos	1.200	1.200	1.200
Pacientes externos candidatos	400	400	400
Envíos y costes medios			
Envíos anuales/paciente	4	4	4
Envíos anuales totales	1.600	1.600	1.600
Envíos anuales totales tratamiento conservado temperatura estándar	640 (40%)	640 (40%)	640 (40%)
Envíos anuales totales tratamiento conservado a temperatura 2-8 °C	960 (60%)	960 (60%)	960 (60%)
Coste medio envío paquete temperatura 8-25 °C	4,15 €	N/A	N/D
Coste medio envío paquete temperatura 2-8 °C	7,11 €	N/A	N/D
Coste total anual de envíos	9.481,60 €	N/A	N/D
Devoluciones y costes medios			
Porcentaje de devoluciones	5,00%	5,00%	5,00%
Coste medio devolución temperatura 8-25 °C	4,72 €	N/A	N/D
Coste medio devolución temperatura 2-8 °C	7,11 €	N/A	N/D
Coste total anual devoluciones	492,32 €	N/A	N/D
Coste total anual de reenvíos	474,08 €	N/A	N/D
Costes totales de los envíos			
Coste total anual de envíos	9.481,60 € (51,43%)	N/A	N/D
Coste total anual devoluciones	492,32 € (2,67%)	N/A	N/D
Coste total anual de reenvíos	474,08 € (2,57%)	N/A	N/D
Costes totales de recursos humanos			
Coste anual personal farmacéutico hospitalario	3.409,10 € (18,49%)	3.409,10 € (31,08%)	3.409,10 € (42,69%)
Coste anual personal farmacéutico oficina farmacia	N/A	N/A	0,00€
Coste anual personal técnico	1.424,02 € (7,72%)	1.424,02 € (12,98%)	1.424,02 € (17,83%)
Coste anual personal administrativo	2.781,99 € (15,09%)	2.781,99 € (25,36%)	2.781,99 € (34,83%)
Coste anual personal celador	N/A	995,93 € (9,08%)	N/A
Otros costes			
Coste anual combustible vehículo celador	N/A	1.985,66 € (18,10%)	N/A
Coste anual en embalaje	371,41 € (2,01%)	820,37 € (7,47%)	371,41 € (4,65%)
Coste anual entrega paquete en oficina farmacia	N/A	N/A	0,00€*
Total			
Coste anual total	18.434,52 €	11.417,08 €	7.986,52 €

N/A: no aplicable. N/D: no disponible.

*Se estimó 0,00 € por la situación actual de pandemia en que existe una colaboración altruista.

acerca de las condiciones de estabilidad de los medicamentos, y en caso de EMP, la devolución sería instantánea bajo las mismas condiciones de entrega. Sin embargo, en el caso de ECS, la devolución sería gestionada por personal farmacéutico desde el SFH pero realizada y preparada por personal administrativo situado en CS y, por tanto, no supervisada por un farmacéutico.

Aunque las diferencias en IPR del tercer y cuarto punto crítico no fueron valoradas como relevantes consideramos que es importante tener en cuenta varios aspectos. En relación con el tercer punto crítico, observamos que la diferencia entre los programas radica en la mayor probabilidad de ocurrencia de los modos de fallo relacionados con una conservación no adecuada de los medicamentos para el programa ECS. Ello es debido a que la EOF y la EMP utilizan respectivamente ED y EM con capacidad logística para transportar en frío, a pesar de la dotación con neveras frigoríficas y termómetros para la monitorización de temperatura en el transporte realizado por el celador-conductor.

Respecto al cuarto punto crítico correspondiente al almacenamiento en el punto de entrega, la principal diferencia detectada fue en la probabilidad y detectabilidad de que se produzca una pérdida de estabilidad del medicamento por exceso/defecto de temperatura de almacenamiento. En este sentido, el programa EOF tenía el menor IPR, ya que las OF cuentan con personal farmacéutico cualificado que monitoriza la temperatura diariamente, así como con equipos de refrigeración. Si bien las OF y CS/ambulatorios disponen de procedimientos normalizados de trabajo que contribuyen a minimizar los riesgos del proceso, la disposición de equipos automáticos de monitorización continua de la temperatura presentes en la mayoría de las OF, no siempre están disponibles en las neveras de los CS, lo que contribuye al aumento de probabilidad y menor detectabilidad de este modo de fallo en dichos establecimientos sanitarios. Por otro lado, las EM tienen puntos de distribución intermedios de almacenamiento, en los que el medicamento sería almacenado durante un cierto tiempo antes de realizar la entrega al paciente, siendo requisito indispensable que en estos

Tabla 3. Coste recursos humanos

	Farmacéutico Hospitalario	Técnico	Administrativo	Celador
Muestra				
Pacientes	1.200	1.200	1.200	1.200
Candidatos	400	400	400	400
Envíos y devoluciones				
Envíos anuales	4	4	4	4
Devoluciones	80 (5%)	80 (5%)	80 (5%)	80 (5%)
Tiempos				
Tiempo validación dispensación	5 min 29 s	/	/	/
Tiempo preparación paquete	/	5 min 38 s	/	/
Tiempo gestión envío/recogida	/	/	9 min 49 s	/
Tiempo empleado recogida y entrega	/	/	/	4 min 00 s
Tiempo empleado total (segundos)	329	338	589	240
Tiempo empleado total anual (horas)	154	158	275	112
Información laboral				
Jornadas anuales de 7 horas	21,93	22,53	39,27	16,00
Salario percibido por cada 22 jornadas laborales	3.419,46 €	1.390,32 €	1.558,67 €	1.369,41 €
Coste total	3.409,10 €	1.424,02 €	2.781,99 €	995,93 €

puntos también se cumplan las garantías de almacenamiento cuyos requisitos deben estar recogidos en el pliego de prescripciones técnicas para la contratación de los servicios de transporte de mercancía.

El análisis económico de nuestro estudio mostró un mayor gasto anual para el SAS de EMP respecto a los otros dos modelos ECS y EOF (18.434,52 € versus 11.417,08 € y 7.986,52 €) debido principalmente al coste de las tarifas de envío que se utilizaron en el trabajo para evaluar el coste de EMP. En el caso de que el ámbito de aplicación del estudio correspondiese a un área de diferentes características geográficas y poblacionales, posiblemente podrían acordarse tarifas de menor coste de envío con la EM, por lo que las diferencias de coste serían inferiores. Asimismo, el coste de EOF es el menor debido a que se consideró una colaboración altruista de las OF y la ED durante la pandemia en el programa EOF.

Por último, nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones. Respecto al AMFE es importante señalar que la identificación de los puntos críticos y modos de fallo, así como la valoración de los IPR, fueron realizados de forma subjetiva por el personal evaluador sin existir ninguna referencia bibliográfica que orientase acerca de la aplicación del método AMFE en la entrega de medicamentos a domicilio/CS/OF. Respecto a la evaluación económica, cabe destacar limitaciones en la estimación de los costes de los programas de ECS y EOF. En el programa de ECS no se incluyeron el coste de mantenimiento del vehículo, debido a que el vehículo había sido adquirido recientemente y no se había realizado ningún mantenimiento, ni los costes de almacenamiento del medicamento en los CS y consultorios, debido a que el aprovechamiento de sinergias y economías de escala implicó la utilización de unos costes fijos ya existentes como fueron costes generales de energía, de mantenimiento de los almacenes y de cámaras frigoríficas y de oportunidad. Esta diferencia posiblemente sea despreciable pero debería ser determinada en estudios posteriores. En el programa EOF, el coste del personal farmacéutico de OF y la ED fue 0 € al considerarse la colaboración altruista durante la pandemia.

El AMFE de tres programas de entrega de medicamentos dispensados por el SFH (EMP, ECS, EOF) dio como resultado que el programa EOF tenía la menor puntuación en sumatorio de IPR, seguido de EMP y finalmente de ECS. Se detectaron diferencias relevantes en tres de los seis puntos críticos identificados. Estas diferencias principalmente fueron debidas a aspectos relacionados con el flujo de información entre el paciente y el SFH, considerando especialmente importante el uso de la historia clínica informatizada. Además, fueron considerados clave el papel del farmacéutico de OF en cuanto a la entrega informada, custodia y conservación del medicamento

durante su almacenamiento en la OF y devoluciones al SFH, y la participación de EM y ED en el mantenimiento de las condiciones de conservación durante el transporte.

Mediante el análisis de minimización de costes, el programa con menor coste económico fue EOF seguido de ECS y EMP. Sin embargo, es necesario matizar que el coste de la entrega y distribución de los medicamentos para el programa EOF fue 0 € en base al coste estipulado actualmente durante la pandemia por COVID-19. Por último, las diferencias económicas obtenidas han sido estimadas para nuestra AGS, que tiene unas características poblacionales y geográficas muy específicas. Serán necesarios nuevos estudios económicos si no existe una colaboración altruista para la EOF y/o si las características del área sanitaria son diferentes respecto al AGSSM.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Agradecimientos a Sonia Hernández Valverde, del departamento de Dirección Económica del Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, por su participación en la revisión crítica del presente trabajo con importantes contribuciones intelectuales y en la aprobación de la versión final para su publicación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de interés.

Aportación a la literatura científica

No se encontraron estudios que evaluaran los riesgos de entrega de medicamentos en consultas externas de farmacia hospitalaria mediante el método análisis modal de fallos y efectos. Por tanto, este artículo es el primero en España que analiza y compara tres de los programas de entrega de medicamentos más utilizados a nivel nacional. Además, aporta una evaluación económica que puede aplicarse a otras áreas sanitarias de similares características poblacionales y geográficas, siendo orientativa del impacto económico para el sistema público de salud que puede suponer adoptar cada programa de entrega.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Plan para la Transición hacia una nueva normalidad. 2020 [consultado 30/05/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/PlanTransicionNuevaNormalidad.pdf>
2. Dirección Gerencia Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía. Reorganización y normalización gradual de la Asistencia Sanitaria en el escenario de pandemia. 2020 [consultado 30/05/2020]. Disponible en: https://web.sas.junta-andalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-sas_normativa_mediafile/2020/RESOLUCIO%CC%81N%20N%C2%BA%20%2021%20de%2024%20abril%20de%202020%20Direccio%CC%81n%20Gerencia%20SAS.pdf
3. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Proyecto MAPEX: marco estratégico en telefarmacia [consultado 30/05/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/mapex/images/Telefarmacia_SEFH.pdf
4. Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R (coords.) El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2016.
5. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. El valor de la farmacia hospitalaria. Documento de información y posicionamiento. 2020 [consultado 30/05/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/El_valor_de_la_FH.pdf
6. Delgado Silveira E, Álvarez Díaz A, Pérez Menéndez-Conde C, Serna Pérez J, Rodríguez Sagrado MA, Bermejo Vicedo T. Análisis modal de fallos y efectos del proceso de prescripción, validación y dispensación de medicamentos. *Farm Hosp.* 2012;36(1):24-32. DOI: 10.1016/j.farma.2010.12.002
7. Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado-Silveira E, Carretero-Accame ME, Bermejo-Vicedo T. Using Healthcare Failure Mode and Effect Analysis to reduce medication errors in the process of drug prescription, validation and dispensing in hospitalised patients. *BMJ Qual Saf.* 2013;22(1):42-52. DOI: 10.1136/bmjqs-2012-000983
8. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, *et al.* Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70. DOI: 10.1016/j.gaceta.2009.07.011
9. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática. Gobierno de España. Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 163 (10 de junio de 2020).



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Healthcare failure mode and effects analysis and cost-minimization analysis of three pharmaceutical services

Análisis modal de fallos y efectos y análisis de minimización de costes de tres programas de entrega de medicamentos

Álvaro Caballero-Romero¹, Sergio Fernández¹, Ana Belén Morillo¹, Mariana Zaragoza-Rascón¹, Catalina Jaramillo-Pérez¹, Raúl Del Pozo-Rubio²

¹Hospital Pharmacy Department, Clinical Management Unit, Área de Gestión Sanitaria Serranía de Málaga, Málaga, Spain. ²Department of Economic Analysis and Finance, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain.

Author of correspondence

Álvaro Caballero Romero
Carretera Ronda-San Pedro, km 2
29400 Ronda (Málaga), Spain.

Email:
alvaro.caballero.sspa@juntadeandalucia.es

Received 28 June 2020;
Accepted 28 September 2020.
DOI: 10.7399/fh.11532

How to cite this paper

Caballero-Romero A, Fernández S, Morillo AB, Zaragoza-Rascón M, Jaramillo-Pérez C, Del Pozo-Rubio . Healthcare failure mode and effects analysis and cost-minimization analysis of three pharmaceutical services. Farm Hosp. 2021;45(2):66-72.

Abstract

Objective: The main purpose of this study was to analyze and compare three different medication delivery methods used by the outpatient care unit of a hospital pharmacy, namely health center collection, community pharmacy collection and home delivery. The secondary purpose was to compare the economic cost of those methods for the Spanish health service.

Method: A failure mode and effects analysis was carried out to attain the primary objective. For the secondary objective, an in-depth analysis was performed of the economic costs associated with each program using a cost-minimization analysis.

Results: The failure mode and effects analysis resulted in scores of 184, 170 and 126 points for the health center collection, home delivery and community pharmacy collection programs, respectively. The economic evaluation, for its part, rendered estimated costs of €18,434.52, €11,417.08 and €7,986.52 for home delivery, health center collection and community pharmacy collection services, respectively.

Conclusions: The results of the study indicated that collection at the community pharmacy was the program associated to the lowest risk, most likely due to the crucial role of the pharmacist regarding the custody and preservation of

Resumen

Objetivo: El objetivo principal fue evaluar y comparar tres programas de entrega de medicamentos requeridos por los pacientes atendidos en las consultas externas de farmacia hospitalaria: mediante centros de salud, empresa de mensajería externa y oficinas de farmacia. El objetivo secundario fue analizar el coste económico desde la perspectiva del sistema público de salud.

Método: Se utilizó el análisis modal de fallos y efectos para el objetivo principal. El análisis económico se realizó mediante un estudio de minimización de costes.

Resultados: Los resultados en índice de probabilidad de riesgo fueron 184 puntos para la entrega mediante centros de salud, 170 mediante mensajería y 126 mediante oficina de farmacia. El estudio económico mostró que actualmente el programa con menor coste económico fue la dispensación mediante oficina de farmacia respecto a mensajería y centros de salud (7.986,52 € versus 18.434,52 € y 11.417,08 €).

Conclusiones: La entrega mediante oficina de farmacia tiene el menor índice de probabilidad de riesgo debido en gran parte al papel del farmacéutico en la custodia y conservación del medicamento. Respecto

KEYWORDS

Healthcare failure mode and effects analysis;
Cost minimization analysis; Delivery of health care;
Pharmaceutical care; Pharmaceutical services.

PALABRAS CLAVE

Análisis modal de fallos y efectos; Análisis de minimización de costo; Prestación de atención de salud;
Atención farmacéutica; Servicios farmacéuticos.



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.

medicines. As regards cost, dispensation at the community pharmacy was also associated with the lowest cost. Nevertheless, this finding was biased by the fact that, given the generous collaboration of pharmaceutical distributors during the COVID-19 pandemic, the cost of transport and delivery to the pharmacy during the study period was zero. Further economic analyses are required to evaluate the costs of community pharmacy delivery and determine their impact on the public health system in cases where transport costs are different from zero.

Introduction

Nowadays, the use of telemedicine in medical consultations and in the outpatient care unit of hospital pharmacies is becoming increasingly widespread due to the need to reduce the risk of infection by SARS-CoV-2^{1,2}.

The term *telepharmacy* has recently been consensually defined by the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) as the delivery of pharmaceutical services at a distance through the use of information and telecommunication technologies. It is considered to have four main applications: pharmacotherapeutic follow-up; training of and information to patients; coordination between the members of the care team; and dispensation and informed delivery of drugs to make them more accessible to patients. The traditional pharmaceutical care model, centered mainly on medications themselves, has been all but replaced by a new model based on capacity, motivation, and opportunity (CMO model). By virtue of this model, interactions between the pharmacist, other healthcare providers and the patient revolve around the latter's needs and the attainment of specific pharmacotherapeutic goals and the incorporation of such new technologies as may allow continuous interaction with the patient and an improvement of health outcomes, with due consideration to the system's overall efficiency. At present, the dispensation of medicines onsite at the outpatient hospital pharmacy is being restricted by many hospitals as a result of the increasing influx of patients following the COVID 19 healthcare emergency, which has led to the overcrowding of many pharmacy departments. The crisis has indeed made it necessary to implement a series of alternative drug delivery programs^{3,5}.

Against this background, the Serrania de Malaga health area has seen the need to reformulate the drug dispensing and delivery model used by the outpatient care unit of its hospital pharmacy departments (HPDs) in an attempt to enhance patient safety and minimize the epidemiologic risk associated with onsite dispensing programs. The failure mode and effects analysis (FMEA) methodology has been widely used as a generic risk analysis tool and, more specifically, as a way to determine the risks inherent in different drug dispensing programs. This method, designed to allow a systematic and prospective evaluation of complex processes, is capable of preventively identifying failure modes and anticipating their effects based on their likelihood of occurrence, the potential severity of the damage caused, and their detectability. In the context of drug dispensation, FMEA helps anticipate the potential risks that different delivery strategies could entail for both patients and healthcare providers and select the one associated with the lowest risk^{6,7}.

The main goal of this study was to apply the FMEA methodology to determine the risks associated with three programs used by HPDs to dispense medications. The secondary goal was to analyze economic costs from the point of view of the public health system, specifically Andalusia's regional health system.

Methods

This is a prospective, analytical cohort study of three different drug dispensing programs implemented by an HPD: delivery by courier (COU), health center collection (HCC) and delivery at a community pharmacy (PHA).

A literature search was performed in Pubmed and Embase of the following keywords: "Failure Mode and Effects Analysis", "dispensing", "pharmaceutical service" and "delivery of health care." The idea was to find studies that looked into the dispensing and delivery of medications to the patients' doorstep, community pharmacies and health centers. No time filter was applied. Articles in both English and Spanish were analyzed.

The FMEA method was used to evaluate and compare the three medication dispensing methods considered in the study. This required setting

al estudio económico, también la dispensación mediante oficina de farmacia obtuvo el menor coste pero con una importante limitación: fue asignado un coste cero relativo a la empresa distribuidora y a la entrega del medicamento en las oficinas de farmacia por la colaboración altruista durante la pandemia. Si el coste fuese distinto de cero, serán necesarios nuevos estudios para evaluar el impacto económico el sistema público de salud.

up a well-trained team with experience in the field. The team was made up of five seasoned pharmacists, two of them with a community pharmacy background. The target population of the study corresponded to patients who were potential candidates for inclusion in the different medication dispensing programs. After conducting a brainstorming exercise to identify the critical steps in the dispensing programs under analysis, the potential modes of failure as well as the potential causes and effects of failure were determined. No corrective measures were defined as the goal was not to make improvements to any specific dispensing program but to evaluate and compare the risks associated to them. The risk priority number (RPN) for each failure mode was calculated by multiplying the values of the following three parameters: "P" (probability of failure), "S" (severity of the effect of a potential failure); and "D" (failure detectability) ($RPN=P \times S \times D$). Each parameter was assigned a score between 1 and 4, which means that the RPN for each failure mode ranged between a minimum of 1 and a maximum of 64. *Probability of failure* measured the likelihood that the currently existing controls might fail, a score of 1 denoting a remote probability and a score of 4 denoting a high probability. *Severity of the effect of a potential failure* measured the negative consequences the failure would have for the patient or the healthcare system, a score of 1 indicating a low impact and a score of 4 indicating a catastrophic effect. *Failure detectability* measured the likelihood of failure detection, a score of 1 indicating ease of detection and a score of 4 indicating undetectability. For each of the three programs, the members of the group consensually assigned a score to the different parameters corresponding to the failure modes associated with each critical step and calculated the RPN of the different failure modes in each program. Subsequently, the RPN for each critical step was calculated. Finally, the RPNs of the different critical steps in each program were added up to allow a comparison across the three programs. The median of the differences between the higher and the lower RPN value was used to establish a cutoff point to determine whether the risk of failure differences observed were significant for each of the critical steps in the three programs.

The economic assessment was made through a cost minimization analysis based on the methodology proposed by López Bastida *et al.*⁸ It was estimated that one-third of all patients seen to at the outpatient care unit of an HPD could benefit from being included in a medications delivery program. The analysis was carried out from the point of view of Andalusia's public health system.

1. Resources used.

1.1. Human resources: a specialist hospital pharmacist, a community pharmacist, a hospital pharmacy technician, an administrative clerk, and an orderly/driver.

1.2. Material resources:

1.2.1. Packaging material consisting in sealed 180 x 260 mm padded envelopes, 35 x 89 mm labels, thermometers, and medicine refrigerators.

2. Costs. The estimated cost of the three medication delivery programs was calculated based on a frequency of 4 shipments per patient/year. It was estimated that 60% of patients required treatment with cold-stored medicines (between 2 and 8 °C) and 40% required treatment with medicines stored at room temperature (between 8 and 25 °C). It was estimated that 5% of all drugs shipped would be returned.

2.1. Cost of human resources. These costs were estimated as a function of the time dedicated by each person involved. For this purpose, a simulation was put together consisting in the preparation, shipment, and collection of 5 drug treatments corresponding to five patients randomly selected from all the patients seen to at the outpatient care unit. Subsequently, the arithmetic mean of the time consumed

by each process was calculated. The time dedicated by each staff member to manage potential returns was also considered. Finally, time units were transformed into cost units (expressed in euros), using the pay scales stipulated in Resolution 0004/2020, which establishes the remuneration of the staff working for Andalusia's health system.

- 2.2. Cost of the packaging materials. To calculate this cost, we used the retail prices contemplated in the Integrated Logistics Management System of Andalusia's health system (SIGLO).
- 2.3. Specific cost of each dispensing program.
 - 2.3.1. The cost of shipping the medication through a courier service was estimated using the mean price charged by two different courier firms for shipping packages under 2 kg within our health area, making a distinction between room-temperature and refrigerated shipments. An additional 5% cost was included for returns.
 - 2.3.2. To estimate the cost of shipping the medication by means of an orderly/driver, we considered the cost of fuel as a function of the number of kilometers traveled by a transport vehicle within our health area. This required the calculation of the mean annual fuel consumption. The cost of two 25 L portable medicine refrigerators and two thermometers was also included, using the prices listed in the SIGLO system.
 - 2.3.3. The cost of shipping the medication to a community pharmacy through a pharmaceutical distributor was obtained from the hospitals in Andalusia's health system that use the PHA delivery program.

Results

No FMEA analyses of the dispensing and delivery of medicines from an HPD to the patient's home, a community pharmacy or a health center were found in the literature.

The evaluating team identified six critical steps, common to the three dispensing and delivery programs, namely: 1) ordering of the medicines by patients from the pharmacist responsible for the HPD; 2) insertion of each patient's treatment in clearly identified envelopes; 3) transportation of packages containing each patient's medicines from the HPD to the patient's home, community pharmacy or health center, using a courier company, a pharmaceutical distributor, or an orderly/driver, respectively; 4) care and custody of packages at intermediate logistics platforms; 5) delivery of the packages to patients; and 6) return of undelivered packages (Figure 1).

The FMEA analysis revealed that the three dispensing programs (HCC, COU, PHA) had a cumulative RPN of 184, 170 and 126 points, respectively (Table 1), i.e. absolute RPN differences were 58, 14 and 44. For each critical step, an RPN cut-off point of 18 was obtained above which failure risk differences between the programs were to be regarded as significant. This means that the three dispensing programs were set significantly apart by the risk of failure of critical steps 1, 5 y 6, with RPN differences between

the highest and the lowest scores of 24, 12, 15, 21 and 34 points, respectively (see Table 1).

Tables 2 and 3 show the results of the economic evaluation. The most costly delivery program was COU, followed by HCC and PHA (€18,434.52, €11,417.08 and €7,986.52, respectively). The cost of the pharmacist and the pharmaceutical distributor in the PHA program was 0 because of their altruistic collaboration during the COVID-19 pandemic. Packaging costs were higher in the HCC program than in COU and PHA because the latter two programs did not include refrigerators or thermometers.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study in the literature to apply the FMEA methodology to three different programs used by an HPD to dispense medications to outpatients. The study also analyses the economic impact of such programs from the point of view of Andalusia's public health system.

The study shows that the three medication dispensing programs are very similar in terms of their associated risk of failure, with absolute differences between the programs of 58, 14 and 44 points. In the hypothetical case that all modes of failure under a given program were extremely likely to occur (4/4), with maximum severity (4/4) and maximum detectability (4/4), the cumulative RPN would be 1,600 points whereas, at the opposite end of the spectrum, a perfect program would be assigned a 1/4 score across all failure modes, which would give a total of 25 points. This means that the 58, 14 and 44-point differences mentioned above can be considered negligible if compared with the maximum 1,600 points that could hypothetically be scored by the programs, with HCC and COU obtaining very similar RPNs. From the point of view of each critical step, relevant differences were obtained in steps 1, 5 and 6.

As regards the first critical step, as shown in table 1, a patient's failure to place an order for their required medications was most likely to occur in the COU program, followed by PHA and HCC, and was more easily detectable in the HCC program, followed by PHA and COU, probably because of the continuous interaction between health centers and the HPD under the HCC program through the patients' electronic medical records. Unfortunately, as our health area does not possess a tool that connects patients with courier companies and pharmaceutical distributors, patients' failures to place their medication orders were less easy to detect in our COU and PHA programs.

With respect to the fifth critical step, RPN differences were due to several failure modes. Firstly, the *medicines dispensed do not correspond to those prescribed to the patient* failure mode was easier to detect in the PHA program as community pharmacists are qualified to provide information about the drug whereas couriers and the transportation staff in charge of the deliveries under the COU and HCC programs, respectively, are not. Secondly, the information flow regarding collections from the HPD is more likely to be more efficient and more easily detectable in the HCC program than in the COU and PHA programs, as health centers and the HPD can collaborate through the electronic medical record. Reducing the RPN of the COU and PHA programs in this respect will require the introduction of common technological tools that facilitate the exchange of information, which would probably result in increased costs. Lastly, the evaluating team found that after the outbreak of the COVID-19 pandemic, many HPDs started consigning drugs to patients' homes and community pharmacies as they considered that this would reduce the risk of COVID-19 infection³. It must be pointed out, however, that regardless of the delivery program used the measures used to prevent COVID-19 infection must always be those recommended by the health authorities⁹.

Two remarks must be made regarding the sixth critical step (return of the consigned medicines). The first one has to do with the fact that hospital pharmacists may be unaware of changes in patients' medication regimens. The risk associated with this failure mode was considered higher in the COU and HCC programs, which were assigned an RPN of 27 points each, than in the PHA program (RPN = 6) as it is believed that community pharmacists can act as vehicles to convey information about any dosage change given their specialization and the fact that they have a more regular and trust-based relationship with patients. The second is related to the return of thermolabile medicines. The HCC program obtained a higher RPN than

Figure 1. Flow chart.

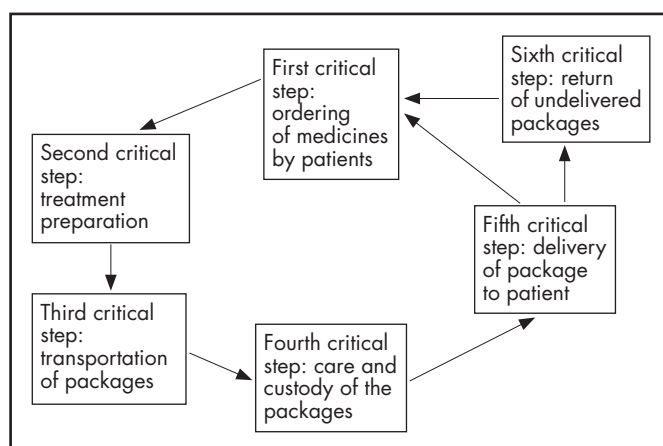


Table 1. Failure Mode and Effects Analysis of the COU, HCC and PHA programs

Critical step	Failure mode	Causes	Effects	Severity			Probability			Detectability			RPN				
				HCC	COU	PHA	HCC	COU	PHA	HCC	COU	PHA	HCC	COU	PHA		
1°. Ordering of the medicines by patients	The HPD does not receive the patient's medication order	Patient fails to submit their medication order to the HPD	Medication cannot be administered	2	2	2	2	2	2	1	3	2	4	12	8		
		Patient's medication order is not properly processed	Medication cannot be administered	2	2	2	1	3	2	1	3	2	2	18	8		
		Total											6	30	16		
2°. Preparation of each patient's treatment in individual packages	The medication prepared does not coincide with the medication prescribed	Patient does not inform about a change in the treatment	Dispensation error	2	2	2	1	1	1	2	3	1	4	6	2		
		Misreading of dispensation report	Dispensation error	2	2	2	1	1	1	2	3	1	4	6	2		
		Incorrect drug selection	Dispensation error	2	2	2	1	1	1	2	3	1	4	6	2		
	Erroneous patient identification	Handwritten identification label	Dispensation error	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2		
		Incorrect selection of the label on the secondary package	Dispensation error	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2		
	Failure to prepare an individualized package	Incorrect patient programming on the assisted electronic prescription system	Medication cannot be administered	2	2	2	1	1	1	2	2	2	4	4	4		
	Infringement of patient's right to privacy	Patients' personal details are visible	Patient dissatisfaction/complaint	2	2	2	2	1	3	1	1	1	4	2	6		
Total													24	28	20		
3°. Transportation of the medication	Inappropriate storage of the medication	Storage at a temperature above the recommended temperature	Loss of stability of active ingredient	3	3	3	2	1	1	1	1	1	6	3	3		
		Medication not available to be administered on the right day	Transport delays as a result of heavy traffic	Delayed dispensation	1	1	1	2	1	1	3	3	3	6	3	3	
		Medication gets lost during transportation	Orderly/courier lose the medication during transportation	Delayed dispensation	2	2	2	2	1	1	2	1	1	8	2	2	
		Medication damaged during transportation	Transit through rural areas	Medication cannot be administered	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	
Total													22	10	10		
4°. Care and custody of packages at intermediate logistic platform	Lack of a physical space to store medications	The physical space available for storage is insufficient	Preservation/custody error	2	2	2	2	1	1	1	1	1	4	2	2		
		Inappropriate storage	Loss of stability of medication	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2		
		Temperature	Excessively high/low storage temperature	Loss of stability of active ingredient	3	3	3	2	3	1	2	2	1	12	18	3	
Total													18	22	7		
5°. Delivery of medication	Delivery of the wrong package	Selection of the wrong package	Delivery error	2	2	2	2	2	1	1	1	1	4	4	2		
		Patient does not present to the health center on the date of their appointment/ is not at home on the delivery date/ does not present to the pharmacy	Delayed administration	1	1	1	2	2	2	2	2	2	4	4	4		
	The medicines dispensed do not correspond to those prescribed to the patient	Medicines collected by someone other than the patient and who is not au fait with the treatment	Delayed administration	2	2	2	2	1	1	3	2	1	12	4	2		
		The health center, community pharmacy or courier do not inform that the package has been delivered	Time needs to be devoted to an individual evaluation of the case	1	1	1	1	2	2	1	2	3	1	4	6		
	Risk that the patient may get infected with COVID19	Insufficient preventive measures	COVID19 infection	4	4	4	3	2	3	4	4	4	48	32	48		
Total														69	48	62	
6°. Return of the consigned medicines	Failure to return the medication not delivered to the patient	Return error on the part of the administrative staff or the courier company	Inappropriate storage/ loss of the medicines	1	2	2	2	1	1	2	1	1	4	2	2		
		The package returned does not correspond to the patient whose medication had to be returned	Time needs to be devoted to an individual evaluation of the case	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1		
	Medication returned following a change in dosage	Pharmacy not aware of the change in dosage	Dispensation error	3	3	3	3	3	2	3	3	1	27	27	6		
	Thermolabile medications returned in inappropriate preservation conditions	Administrative staff/courier are unaware of the right preservation conditions	Medication must be discarded	2	2	2	2	1	1	3	1	1	12	2	2		
Total														45	32	11	
TOTAL															184	170	126

COU: delivery by courier; HCC: health center collection; HPD: hospital pharmacy department; PHA: delivery at a community pharmacy; RPN: risk priority number.

Table 2. Overall costs

Cost evaluated	Delivery by courier (COU)	Health center collection (HCC)	Delivery at community pharmacy (PHA)
Sample			
Outpatients served	1,200	1,200	1,200
Candidate outpatients	400	400	400
Shipments and mean costs			
Annual shipments/patient	4	4	4
Total annual shipments	1,600	1,600	1,600
Total annual shipments of medicines transported at standard temperature	640 (40%)	640 (40%)	640 (40%)
Total annual shipments of medicines transported between 2-8°C	960 (60%)	960 (60%)	960 (60%)
Mean shipping cost at 8-25°C	€ 4.15	N/A	N/K
Mean shipping cost at 2-8°C	€ 7.11	N/A	N/K
Total annual shipping costs	€ 9,481.60	N/A	N/K
Returns and mean costs			
Return rate	5,00%	5,00%	5,00%
Mean return cost of medicines transported at 8-25°C	€ 4.72	N/A	N/K
Mean return cost of medicines transported at 2-8°C	€ 7,11	N/A	N/K
Total annual return cost	€ 492.32	N/A	N/K
Total annual re-shipment costs	€ 474.08	N/A	N/K
Total shipment costs			
Total annual shipping costs	€ 9,481.60 (51.43%)	N/A	N/K
Total annual return cost	€ 492.32 (2.67%)	N/A	N/K
Total annual re-shipment costs	€ 474.08 (2.57%)	N/A	N/K
Total human resource costs			
Annual cost of hospital pharmacists	€ 3,409.10 (18.49%)	€ 3,409.10 (31.08%)	€ 3,409.10 (42.69%)
Annual cost of community pharmacists	N/A	N/A	0,00€
Annual cost of technical staff	€ 1,424.02 (7.72%)	€ 1,424.02 (12.98%)	€ 1,424.02 (17.83%)
Annual cost of clerical staff	€ 2,781.99 (15.09%)	€ 2,781.99 (25.36%)	€ 2,781.99 (34.83%)
Annual cost of orderlies	N/A	€ 995.93 (9.08%)	N/A
Other costs			
Annual vehicle cost (orderlies-drivers)	N/A	€ 1,985.66 (18.10%)	N/A
Annual packaging cost	€ 371.41 (2.01%)	€ 820.37 (7.47%)	€ 371.41 (4.65%)
Annual cost of deliveries at the community pharmacy	N/A	N/A	0.00€*
Total			
Total annual cost	€ 18,434.52	€ 11,417.08	€ 7,986.52

N/A: not applicable. N/K: not known.

*A cost of 0 EUR was estimated due to altruistic collaboration during the COVID-19 pandemic.

PHA and COU (12 vs 2 vs 2) on this failure mode. Indeed, community pharmacists possess the required training regarding the ways to preserve the stability of drug and, under the COU program, medications are returned instantaneously in the same conditions as they were delivered, whereas returns under the HCC are processed by the health centers' administrative staff without the supervision of a pharmacist.

Although RPN differences in the third and fourth critical steps were not considered significant, we believe that several aspects ought to be taken into consideration. As regards the third critical step, differences across programs lie in the higher likelihood of occurrence of modes of failure related to inappropriate medication storage conditions in the HCC program. This is because the PHA and COU programs avail themselves of pharmaceutical distributors and courier companies, respectively, which are able to transport refrigerated goods much more effectively than orderlies/drivers, even if the latter do make use of refrigerators and temperature-monitoring thermometers.

With respect to the fourth critical step, which corresponded to storage at the point of delivery, the main difference observed had to do with the likelihood that medications could suffer a loss of stability because of an excessively high/low storage temperature, and with the detectability of such a loss. In this regard, the PHA program had the lowest RPN given that community pharmacies are run by qualified pharmacists who carry out daily temperature checks and make use of refrigeration equipment. Although health centers also have standardized protocols aimed at minimizing any risks in their work processes, they often lack the automated continuous temperature monitoring equipment commonly used by community pharmacies, which contributes to increasing the likelihood and reducing the detectability of this failure mode in health centers. For their part, courier companies use intermediate distribution points where medicines are stored for a certain period of time before being delivered to the patient. These intermediate sites must meet a series of requirements, which are mandatorily included

Table 3. Personnel costs

	Hospital pharmacist	Technician	Admin clerk	Orderly
Sample				
Patients	1,200	1,200	1,200	1,200
Candidates	400	400	400	400
Shipments and returns				
Annual shipments	4	4	4	4
Returns	80 (5%)	80 (5%)	80 (5%)	80 (5%)
Time				
Prescription validation time	5 min 29 sec	/	/	/
Package preparation time	/	5 min 38 sec	/	/
Shipment/return management time	/	/	9 min 49 sec	/
Pick-up and delivery time (excl. transport time)	/	/	/	4 min 00 sec
Total time (sec)	329	338	589	240
Total annual time (hrs.)	154	158	275	112
Staffing costs				
Annual 7-hour working days	21.93	22.53	39.27	16.00
Pay per every 22 working days	€ 3,419.46	€ 1,390.32	€ 1,558.67	€ 1,369.41
Total cost	€ 3,409.10	€ 1,424.02	€ 2,781.99	€ 995.93

in the technical specifications of all tender processes for pharmaceutical transport services.

The economic analysis carried out as part of this study showed that the COU program was more costly to Andalusia's health system than HCC and PHA (€18,434.52 vs €11,417.08 and €7,986.52), which is probably attributable to the shipment rates used to calculate the cost of the COU program. In health areas with different geographic and demographic characteristics, lower shipment rates could be agreed with the courier company, which would reduce cost differences. Moreover, the cost of PHA was the lowest given the altruistic collaboration of community pharmacies and pharmaceutical distributors during the COVID-19 pandemic.

Lastly, our study presents with some limitations. With respect to FMEA, it must be pointed out that the identification of critical steps and modes of failure, as well as the determination of RPNs, were carried out subjectively by the evaluating team in the absence of any bibliographic references that could guide them as to how to best apply the FMEA methodology to home dispensing, health center dispensing and dispensing at a community pharmacy. As regards the economic evaluation, the limitations are related to the way the costs of the HCC and PHA programs were estimated. In the HCC program for example, the maintenance costs of the transport vehicle were not included as it had been acquired recently and no maintenance had as yet been necessary. Nor were the costs of storing the medicines in health centers included as the power, storeroom and cold-storage facility, and opportunity costs were part of the health center overheads, which made it possible to take advantage of existing economies of scale. Although the actual costs would probably come to a negligible amount, they should be included in future studies. In the PHA program, the cost of the pharmaceutical staff and the pharmaceutical distribution was zero given their altruistic collaboration during the COVID-19 pandemic.

The FMEA analysis applied to three medication dispensing programs (COU, HCC and PHA) awarded the lowest RPN score to the PHA program, followed by COU and HCC. Significant differences were observed in three of the six critical steps identified. These differences were due to aspects related to the exchange of information between patients and the HPD, where use of the electronic medical record played an important role. Moreover, the role of the community pharmacist was considered essential in terms of informed delivery, care, and custody of the medication at the community pharmacy, and of returns to the HPD. Participation of courier companies and pharmaceutical distributors was also key in ensuring proper preservation of the drugs during transportation.

A cost minimization analysis identified PHA as the least costly delivery program, followed by HCC and COU. However, it should be noted that the delivery and distribution costs in this case were estimated at zero given the altruistic collaboration of pharmacists and distributors during the COVID-19 pandemic. Lastly, it must be underscored that the economic differences obtained correspond to the Serranía de Málaga health area, characterized by a very specific demographic and geographic profile. Fresh economic studies should be undertaken for cases where there is no altruistic collaboration under the PHA program and/or the characteristics of the area under study are different from those of the Serranía de Málaga health area.

Funding

No funding.

Acknowledgements

We would like to thank Sonia Hernández Valverde, from the Financial Management Unit of the Serranía de Málaga health care for performing a critical review of the manuscript and making important intellectual contributions, which were decisive for the approval of the final version submitted for publication.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

There being no studies evaluating the risks inherent in the dispensation and delivery of medicines by the outpatient care units of hospital pharmacies using the FMEA methodology, this work, which analyzes and compares the three most commonly-used medication delivery programs in the Spanish context, constitutes an original contribution. In addition, it includes an economic evaluation that may be replicated in other health areas of similar demographic and geographic characteristics to gain an appreciation of the economic burden that adopting each delivery program could entail for the public health system.

Bibliography

1. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Plan para la Transición hacia una nueva normalidad. 2020 [accessed 05/30/2020]. Available at: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/PlanTransicionNuevaNormalidad.pdf>
2. Dirección Gerencia Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía. Reorganización y normalización gradual de la Asistencia Sanitaria en el escenario de pandemia. 2020 [accessed 05/30/2020]. Available at: https://web.sas.junta-andalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-sas_normativa_mediafile/2020/RESOLUCIO%CC%81N%20N%C2%BA%20%2021%20de%2024%20abril%20de%202020%20Direccio%CC%81n%20Gerencia%20SAS.pdf
3. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Proyecto MAPEX: marco estratégico en telefarmacia [accessed 05/30/2020]. Available at: https://www.sefh.es/mapex/images/Telefarmacia_SEFH.pdf
4. Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R (coords.) El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2016.
5. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. El valor de la farmacia hospitalaria. Documento de información y posicionamiento. 2020 [accessed 05/30/2020]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/El_valor_de_la_FH.pdf
6. Delgado Silveira E, Álvarez Díaz A, Pérez Menéndez-Conde C, Serna Pérez J, Rodríguez Sagrado MA, Bermejo Vicedo T. Análisis modal de fallos y efectos del proceso de prescripción, validación y dispensación de medicamentos. *Farm Hosp.* 2012;36(1):24-32. DOI: 10.1016/j.farma.2010.12.002
7. Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado-Silveira E, Carretero-Accame ME, Bermejo-Vicedo T. Using Healthcare Failure Mode and Effect Analysis to reduce medication errors in the process of drug prescription, validation and dispensing in hospitalised patients. *BMJ Qual Saf.* 2013;22(1):42-52. DOI: 10.1136/bmjqs-2012-000983
8. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, *et al.* Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70. DOI: 10.1016/j.gaceta.2009.07.011
9. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática. Gobierno de España. Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 163 (10 de junio de 2020).



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Seguridad y persistencia del dimetilfumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente

Safety and persistence of dimethyl fumarate as a treatment for relapsing-remitting multiple-sclerosis

Silvia Boullosa-Lale¹, Lara González-Freire^{1,2}, Luciano Martínez-Martínez¹, Carlos Crespo-Diz^{1,2}¹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. ²Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Fundación Biomédica Galicia Sur, Vigo. España.

Autor para correspondencia

Silvia Boullosa Lale
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario
Universitario Pontevedra
Avda. Mourente s/n.
36164 Mourente (Pontevedra), España.Correo electrónico:
silvia.boullosa.lale@sergas.esRecibido el 7 de octubre de 2020;
aceptado el 27 de octubre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11567

Cómo citar este trabajo

Boullosa-Lale S, González-Freire L, Martínez-Martínez L, Crespo-Diz C. Seguridad y persistencia del dimetilfumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Farm Hosp. 2021;45(2):73-6.

Resumen

Objetivo: Dimetilfumarato es un fármaco autorizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente. El objetivo es evaluar la seguridad y persistencia del dimetilfumarato en la práctica clínica, y analizar la evolución de las linfopenias en pacientes en tratamiento con dimetilfumarato un mínimo de 6 meses.

Método: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo entre agosto de 2015 y marzo de 2019. Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento durante un periodo mínimo de 6 meses. Se recogieron los datos de recuento linfocitario a diferentes tiempos: pretratamiento, a los 3, 6, 12 meses y al final del periodo de estudio. Como modelo estadístico se utilizó la regresión logística para analizar la evolución de las linfopenias. Se estudió la relación entre el descenso del recuento linfocitario los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo a tiempo final del estudio de linfopenias grado II/III que podrían ser motivo de suspensión. Además, se evaluaron otros indicadores de seguridad: reacciones adversas, suspensiones y abandonos de tratamiento. Para el análisis de la persistencia se contabilizaron los meses transcurridos desde el inicio hasta la suspensión del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 55 pacientes. El 80% fueron mujeres. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: linfopenia (27), rubefacción (16), molestias digestivas (11), fatiga (9), cefalea (3) y alteraciones del sueño (2). Durante el periodo considerado hubo 11 abandonos/suspensiones.

Abstract

Objective: Dimethyl fumarate is a medication approved for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. The purpose of the study was to evaluate the safety and persistence of dimethyl fumarate in clinical practice and analyze the occurrence of lymphopenia in patients treated with dimethyl fumarate over a period of at least 6 months.

Method: This is a retrospective longitudinal observational study carried out between August 2015 and March 2019. The study cohort was made up of patients who had been treated with dimethyl fumarate for at least 6 months. Lymphocyte counts were recorded at different points of time (pre-treatment, at 3, 6, 12 months, and at the end of the study period). The evolution of lymphopenia was evaluated by means of a logistic regression statistical model. An analysis was performed of the relationship between a decreased lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development, by the end of the study, of grade II-III lymphopenia necessitating discontinuation of dimethyl fumarate. Other safety indicators were also evaluated including adverse events and interruptions or discontinuations of treatment. Persistence was determined by measuring the time to discontinuation of treatment.

Results: The study included a total of 55 patients, of whom 80% were female. The most common adverse events were lymphopenia (27), rubefaction (16), digestive symptoms (11), fatigue (9), headache (3) and sleep disturbances (2). Eleven subjects interrupted/discontinued their treatment.

PALABRAS CLAVE

Dimetilfumarato; Esclerosis múltiple remitente-recurrente; Seguridad; Linfopenia; Reacciones adversas; Toxicidad.

KEYWORDS

Dimethyl fumarate; Relapsing remitting multiple sclerosis; Drug safety; Lymphopenia; Adverse drug events; Toxicity.



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.

siones de tratamiento, las razones fueron: embarazo (2), decisión propia (2), infección por virus John Cunningham (1), alergia al fármaco (2) y linfopenia (4). La mediana de duración de tratamiento fue de 23 meses (4-43 meses). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la relación entre el descenso de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias graves a tiempo final del estudio, con una *odds ratio* de 1,34, un intervalo de confianza del 95% de 1,27-11,41 y un valor de *p* de 0,001.

Conclusiones: Las reacciones adversas observadas siguen la línea de ensayos y estudios previos. La linfopenia fue la reacción adversa más frecuente. Los resultados muestran una persistencia del tratamiento similar a la de los ensayos pivotales. Las diferencias significativas observadas entre la reducción de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias graves al final del estudio, sugieren una relación entre ambas variables y la posibilidad de predecir y evitar la aparición de dichas linfopenias.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica inflamatoria crónica en la que se produce la desmielinización multifocal del sistema nervioso central. Su etiología no está completamente establecida, pero se acepta la existencia de una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral, desencadenada por un estímulo desconocido en un sujeto genéticamente predispuesto¹.

Se considera que la enfermedad consta de dos aspectos bien definidos: uno inflamatorio autoinmune que aparece en los años iniciales de la enfermedad y se manifiesta por brotes y lesiones desmielinizantes que afectan tanto a la sustancia blanca como a la gris; y otro aspecto degenerativo provocado por un daño irreversible en axones y neuronas, que si bien existe desde las primeras etapas, cobra mayor relevancia en las fases progresiva y tardía².

La EM es considerada una enfermedad con un alto impacto social y sanitario por su frecuencia, su tendencia a producir discapacidades en el adulto joven, su repercusión laboral, las elevadas necesidades de cuidados y los costes del tratamiento².

Tradicionalmente la EM se ha clasificado en cuatro categorías³:

- Esclerosis múltiple recurrente-remite (EMRR).
- Esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS).
- Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP).
- Esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR).

Hoy en día, sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, se tiende a hablar de formas de EM que cursan con o sin brotes³.

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo. En los últimos años se han aprobado diferentes medicamentos para el tratamiento del curso de la enfermedad. El objetivo de estos tratamientos es disminuir el número de brotes y mejorar la evolución de la enfermedad.

El dimetilfumarato (DMF) es uno de estos fármacos y está autorizado en España desde 2015 para la EMRR en primera línea de tratamiento¹.

El DMF es un éster del ácido fumárico cuyo mecanismo de acción, aunque no es del todo conocido, se sabe que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2; esta vía representaría un sistema de defensa celular ante estímulos potencialmente tóxicos, incluyendo el estrés inflamatorio y el oxidativo, ambos presuntamente involucrados en la patogenia de la EM¹.

Este fármaco posee un perfil de reacciones adversas (RA) que puede ser causa de abandono o suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes registradas en ficha técnica incluyen: rubefacción, trastornos gastrointestinales, alteración de la función hepática con elevación de transaminasas y linfopenia⁴.

Los objetivos de este estudio son evaluar la seguridad y persistencia del tratamiento con DMF en la práctica clínica de nuestro hospital, evaluando la progresión de las linfopenias en los pacientes con EMRR que hayan estado en tratamiento un mínimo de 6 meses desde el año 2015.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, para evaluar la seguridad y duración del tratamiento con DMF en

during the study period; reasons were as follows: pregnancy (2), personal decision (2), John Cunningham virus infection (1), allergy to the drug (2), and lymphopenia (4). Median duration of treatment was 23 months (4-43 months). A statistically significant association was found between a lower lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development of severe lymphopenia by the end of the study [OR = 1.34 (1.27-11.41); 95% CI (*p* = 0.001)].

Conclusions: The adverse events observed in the present study are in line with those reported in previous analyses. Lymphopenia was the most common adverse event. The persistence of the medication was similar to that found in pivotal trials. The significant association found between a decreased lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development of severe lymphopenia by the end of the study suggests a connection between both variables, which could be instrumental in being able to predict and even prevent the occurrence of such lymphopenias.

todos los pacientes en tratamiento durante al menos 6 meses en nuestro hospital.

Se procedió a la recogida de datos mediante la historia clínica electrónica (HCE) y el aplicativo informático de dispensación a pacientes externos utilizado en el Servicio de Farmacia del hospital. Todos los datos fueron anonimizados según el procedimiento establecido por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica⁵.

Las variables recogidas fueron: sexo, edad, fechas de inicio y de fin de tratamiento, motivo de suspensión de tratamiento, detección de RA debidas al fármaco y recuento linfocitario.

Se recogieron los niveles de linfocitos en diferentes tiempos (T): TO (previo al inicio del tratamiento con DMF), a los 3 (T3), 6 (T6), 12 (T12) meses y a tiempo final (TF) del estudio.

La variable del nivel de linfocitos a TF se codificó como variable dicotómica: por un lado las linfopenias grado 0 y I, y por otro las linfopenias grado II y III, estas últimas fueron las que provocaron suspensión de tratamiento. Se creó una nueva variable con la diferencia de linfocitos entre TO y T6 meses (TO-T6). Esta variable TO-T6 se recodificó en tres niveles estratificados.

Se realizó un test de independencia entre ambas variables utilizando la prueba chi (X²).

Posteriormente se analizó la relación entre la reducción de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento (TO-T6) y el desarrollo de linfopenia a tiempo final del estudio, con la intención de predecir la evolución de la linfopenia hacia los grados más graves, que podrían ser causa de suspensión del tratamiento. Se realizó un modelo de regresión logística binaria para analizar dicha relación. El nivel de significación estadística establecido fue del 95%.

Para el tratamiento de los datos estadísticos se utilizó el *software* R-Commander (versión Rx64 3.6.1).

La seguridad se evaluó mediante la presencia de RA, suspensiones y abandonos de tratamiento. La linfopenia se valoró según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Tabla 1)⁶.

Para analizar la persistencia se contabilizó el tiempo transcurrido en meses desde el inicio del tratamiento hasta la suspensión del mismo por cualquier causa.

Resultados

Se incluyeron 55 pacientes a tratamiento con DMF. La dosis administrada fue la recogida en ficha técnica: 120 mg dos veces al día durante la primera semana y posteriormente 240 mg cada 12 horas¹. Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se encuentran recogidas en la tabla 2.

Las RA observadas más frecuentes fueron: linfopenia en 27 pacientes, rubefacción en 16, 11 pacientes tuvieron molestias digestivas, 9 refirieron fatiga, 3 cefalea y 2 alteraciones del sueño.

Del total de pacientes que desarrollaron linfopenia, 16 de ellos presentaron linfopenia grado I, 7 linfopenia grado II y 4 pacientes linfopenia grado III⁶. Todas las RA se encuentran recogidas en la tabla 3.

Tabla 1. Escala de Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos: Disminución del recuento linfocitario⁶

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Disminución del recuento linfocitario	< LLN-800/mm ³ ; < LLN-0,8 x 10 ⁹ /L	800-500/mm ³ ; 0,8-0,5 x 10 ⁹ /L	500-200/mm ³ ; 0,5-0,2 x 10 ⁹ /L	< 200/mm ³ ; < 0,2 x 10 ⁹ /L

LLN: Límite inferior al normal.

Definición: Hallazgo basado en los resultados de las pruebas de laboratorio que indican una disminución en el recuento de linfocitos en una muestra de sangre.

Tabla 2. Características basales de los pacientes

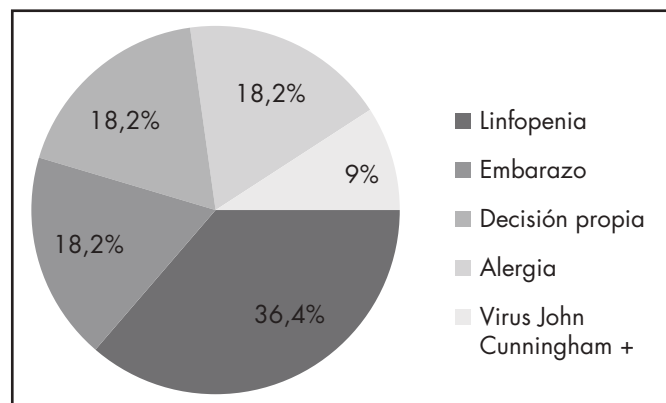
N° pacientes	55	
Edad (mediana)	37,5 (18-61) años	
Edad (media)	38 años	
Sexo	N	%
Hombres	11	20%
Mujeres	44	80%
Duración de tratamiento (mediana)	23 (4-43) meses	

Tabla 3. Reacciones adversas

Linfopenia	27 (39,7%)	
Grado I	16 (59,2%)	
Grado II	7 (26,0%)	
Grado III	4 (14,8%)	
Rubefacción	16 (23,5%)	
Molestias digestivas	11 (16,2%)	
Fatiga	9 (13,2%)	
Cefalea	3 (4,4%)	
Alteraciones del sueño	2 (3,0%)	

Las RA fueron motivo de suspensión en 4 pacientes: 3 por desarrollo de linfopenia grado III mantenida durante al menos 6 meses y 1 paciente desarrolló una linfopenia grado II repentina unida a infección urinaria.

El tratamiento fue discontinuado en los siguientes pacientes: 2 abandonaron el tratamiento por embarazo a los 21 y 35 meses, respectivamente, ambas se encontraban clínicamente estables, sin progresión y sin RA en el momento de la suspensión; 2 lo abandonaron por decisión propia a los 4 y a los 28 meses y en la actualidad continúan con rechazo a cualquier tipo de terapia; 1 paciente desarrolló infección por virus John Cunningham positivo (VJC) al cabo de 22 meses, sin haber presentado progresión ni presencia de RA en el momento de la suspensión, y 2 pacientes presentaron alergia al DMF (Figura 1).

Figura 1. Motivo de suspensión del tratamiento.

El análisis de regresión logística binaria realizado entre la reducción del nivel de linfocitos durante los primeros 6 meses de tratamiento (T0-T6) y la linfopenia al final del estudio (TF) mostró unos resultados estadísticamente significativos ($p = 0,001$), con una *odds ratio* (OR) = 1,34, intervalo del confianza del 95 (IC 95%) de 1,27-11,41. De acuerdo con este análisis, la reducción del recuento linfocitario en los primeros 6 meses podría ayudar a predecir el desarrollo de linfopenia durante el tratamiento con DMF.

La prueba de independencia χ^2 realizada entre ambas variables demostró su independencia, con los resultados: $X^2 = 3,84$ y $p = 0,14$.

Discusión

La EM es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que se caracteriza por la existencia de inflamación, desmielinización, cicatrización glial y daño neuroaxonal. Todo esto produce grados variables de lesión neurológica persistente².

El DMF es un fármaco de administración oral autorizado en 2015 para el tratamiento de modalidades clínicas de EMRR. Se administra en forma de cápsulas de 120 mg cada 12 horas para el inicio del tratamiento y 240 mg cada 12 horas como dosis de mantenimiento¹.

Los ensayos pivotaes del fármaco, DEFINE y CONFIRM, incluyeron pacientes de edades comprendidas entre 18-55 años, con unas edades medias de 39-37 años respectivamente y un periodo de seguimiento de 24 meses. Todo ello es similar a lo reflejado en el presente estudio, con una media de edad de 38 años [mediana de 37,5 (18-61)] y una mediana de duración de tratamiento de 23 meses.

El perfil de seguridad de DMF se basa en los cuatro estudios clínicos principales C-1900, 109MS301, 109MS302 y 109MS303. Según estos estudios, las RA más frecuentes ocurridas con DMF fueron rubefacción y acontecimientos gastrointestinales. Otras menos habituales fueron: leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, prurito y proteinuria¹. Sin embargo, en nuestro estudio hemos observado como RA de mayor frecuencia la linfopenia en diferentes grados, con un 49,1%, y la rubefacción y trastornos gastrointestinales en segundo y tercer lugar, con un 29,1% y 20%, respectivamente.

La linfopenia constituye además una RA que debe ser vigilada a largo plazo por riesgo de persistencia. Zecca C *et al.* presentaron el caso de un paciente a la que se le suspendió el DMF después de 4 meses de tratamiento y tras 3 meses de linfopenia grado III mantenida. Al cabo de 6 meses post-suspensión del DMF comprobaron que persistía una linfopenia grado II⁷. Por lo tanto, los estudios postcomercialización son importantes para evaluar la seguridad a medio y largo plazo del fármaco.

Diferentes estudios han analizado el perfil de efectos adversos del DMF con resultados similares a los ensayos pivotaes.

Ralf Gold *et al.* concluyeron, al igual que los estudios pivotaes, en un estudio fase III con 1.237 pacientes en seguimiento durante 96 semanas, aleatorizado doble ciego controlado con placebo, que los efectos adversos observados incluían rubor, trastornos gastrointestinales, proteinuria, prurito, linfopenia y elevaciones en los niveles de aminotransferasa hepática⁸. El recuento linfocitario disminuyó durante el primer año de tratamiento, en el 4% de los pacientes se detectó al menos una determinación linfocitaria menor de $0,5 \times 10^9/L$, lo cual correspondería con una linfopenia grado III. Sin embargo, posteriormente se produjo una estabilización y los niveles se mantuvieron dentro de los límites normales. En ningún caso supuso suspensión de tratamiento.

Una revisión de la Cochrane del año 2015 de ensayos clínicos aleatorizados, controlados de grupos paralelos, que evaluaban el DMF como monoterapia o como tratamiento de combinación *versus* placebo u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), concluyó que los eventos adversos más frecuentes incluían sofocos y eventos gastrointestinales. La linfopenia y la leucopenia se incluyeron como eventos adversos menos frecuentes, al contrario que nuestro estudio, el cual mostró como RA más habitual la linfopenia.

Además, al comparar la administración de DMF 240 mg cada 12 horas versus placebo se encontró un aumento de riesgo de desarrollo de linfopenia grado III y grado I en los pacientes en tratamiento con DMF a los 2 años (riesgo relativo [RR] 5,69; IC 95%: 2,40 a 13,46; $p < 0,0001$ y RR 6,53; IC 95%: 3,13 a 13,64; $p < 0,00001$, respectivamente)⁹.

En 2018, en un estudio llevado a cabo con 1.089 pacientes, Mirabella *et al.* muestran en sus resultados que un 16,5% de los pacientes presentaron linfopenia. Un 12% desarrolló linfopenia grado II y un 4,5% linfopenia grado III. El tiempo medio transcurrido hasta el inicio de la linfopenia fue de $9,8 \pm 6,8$ meses. En un 2,5% de los pacientes se suspendió el DMF por linfopenia grado III persistente¹⁰. En nuestro caso, fueron hasta el 49,1% de los pacientes los que desarrollaron algún grado de linfopenia, un 41,8% grado II y un 7,3% grado III. La linfopenia grado III persistente fue causa de suspensión en un 5,4% (3) de los pacientes.

Miclea *et al.* llevaron a cabo un estudio analítico retrospectivo en 644 pacientes y mostraron que a un 5,3% de los pacientes analizados se les había retirado el DMF debido a la linfopenia. El tiempo medio transcurrido, desde inicio del DMF hasta la suspensión del tratamiento, fue de 0,52 años¹¹. En nuestro estudio fue a un 7,27% de los pacientes a los que se les suspendió el DMF por linfopenia en diferentes grados.

En 2017 Raed Alroughani *et al.* publicaron un estudio prospectivo de 6 meses de duración, con 119 pacientes diagnosticados de EMRR a tratamiento con DMF, cuyo objetivo fue evaluar su efectividad, tolerabilidad y seguridad, además de la tasa de aparición de linfopenia. Al igual que en nuestro estudio, asignaron los grados de linfopenia de acuerdo con la CTCAE. Concluyeron que un 8,4% de los pacientes desarrollaron una linfopenia de grado II-III, en su mayoría transitorias, y un 2,5% de los casos desarrollaron una linfopenia de grado III persistente que implicó la interrupción del tratamiento con DMF¹². Como se dijo anteriormente, en nuestro caso el porcentaje de pacientes al que se le suspendió el tratamiento por el desarrollo de una linfopenia grado III persistente fue del 5,4%.

Comparando los resultados publicados en los diferentes estudios frente a los obtenidos en el presente estudio, en éste se observa una mayor incidencia de linfopenia de cualquier grado, convirtiéndose en la RA de mayor frecuencia.

En comparación con los otros estudios también se aprecia mayor incidencia de pacientes que desarrollaron una linfopenia grado III y una mayor proporción de pacientes a los que se les suspendió el tratamiento a causa de la misma.

Las diferencias significativas observadas entre las variables (T0-T6) y TF sugieren la existencia de una relación entre el descenso del nivel de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias grado II/III al final del estudio. Si esta hipótesis se confirmara, permitiría predecir y evitar desde el momento T6 meses la evolución de dichas linfopenias hacia grados más graves.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la ausencia de algún dato en las historias clínicas. Es el caso de la falta de homogeneidad

observada en las determinaciones del recuento linfocitario tras el primer año de tratamiento. Los pacientes con niveles de linfocitos inferiores son sometidos a controles analíticos más estrictos, mientras que en los pacientes con el recuento linfocitario en rango los controles son menos frecuentes. Este aspecto debería tenerse en cuenta para estudios futuros y realizar controles linfocitarios anuales a todos los pacientes en tratamiento con DMF.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran en una población similar a la de los estudios pivotales, un perfil de reacciones adversas que sigue la línea de ensayos y estudios previos. La linfopenia fue la reacción adversa más frecuente y se perfila además como la causa más importante de suspensión del tratamiento, siendo su incidencia mayor en los grados más leves. Además, la relación encontrada entre el descenso del recuento linfocitario los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias grado II/III al final del estudio, sugiere la posibilidad de implantar protocolos capaces de predecir la evolución de estas linfopenias y evitar su progresión hacia grados más severos que pueden ser motivo de suspensión del tratamiento.

La persistencia del tratamiento con DMF en nuestro hospital también fue similar a la de los ensayos pivotales.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica crónica en la cual se produce una desmielinización del sistema nervioso central. Actualmente no existe tratamiento curativo. Los tratamientos actuales se basan en intentar reducir la frecuencia de los brotes y en mejorar la evolución de la enfermedad, buscando así aumentar la calidad de vida del paciente. El dimetilfumarato es un fármaco autorizado en España desde el año 2015 para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Entre sus reacciones adversas destaca la linfopenia como causa de interrupción o suspensión de tratamiento.

Este trabajo aporta datos de vida real evaluando la presencia de estas reacciones adversas, su distribución, frecuencia, evolución y relación con la suspensión del tratamiento en la práctica clínica. Se profundiza en la linfopenia, su evolución durante el periodo de tratamiento, su gravedad y la relación con la suspensión del tratamiento con dimetilfumarato. Los resultados obtenidos podrían abrir una línea de trabajo a seguir, dirigida a predecir el desarrollo de linfopenias graves y a prevenir su aparición en el tratamiento de la esclerosis múltiple con dimetilfumarato.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Tecfidera®). Madrid; 2015 [consultado 01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetilfumarato-tecfidera.pdf>
2. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. Neurología. 2017;32(2):113-9. DOI: 10.1016/j.neu.2016.02.026
3. AEDEM-COCEMFE [página web]. Asociación Española de Esclerosis Múltiple [consultado 02/2020]. Disponible en: <https://aedem.org/>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Tecfidera® [Internet]. Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [consultado 02/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11718002/FT_11718002.html#6-datos-farmac-uticos
5. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, n.º 274, [15 noviembre 2022] [consultado 02/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41>
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Publicación Date: May 28, 2009 [consultado 02/2020]. Disponible en: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf
7. Zecca C, Antozzi CG, Torri Clerici V, Ferrazzini M, Mantegazza RE, Rossi S, *et al.* Severe multiple sclerosis reactivation during prolonged lymphopenia after dimethyl fumarate discontinuation. Acta Neurol Scand. 2018;137(6):623-5. DOI: 10.1111/ane.12882
8. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1098-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287
9. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD011076. DOI: 10.1002/14651858.CD011076.pub2
10. Mirabella M, Prosperini L, Matteo Lucchini M, Boffa L, Borriello G, Buscarinu MC, *et al.* Safety and Efficacy of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis: An Italian, Multicenter, Real-World Study. CNS Drugs. 2018;32(10):963-70. DOI: 10.1007/s40263-018-0543-3
11. Miclea A, Leussink VI, Hartung HP, Gold R, Hoepner R. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. J Neurol. 2016;263(8):1626-32. DOI: 10.1007/s00415-016-8175-3
12. Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. Effectiveness and Safety of Dimethyl Fumarate Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients: Real-World Evidence. Neurol Ther. 2017;6(2):189-96. DOI: 10.1007/s40120-017-0080-x



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Safety and persistence of dimethyl fumarate as a treatment for relapsing-remitting multiple-sclerosis

Seguridad y persistencia del dimetilfumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente

Silvia Boullosa-Lale¹, Lara González-Freire^{1,2}, Luciano Martínez-Martínez¹, Carlos Crespo-Diz^{1,2}

¹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, Spain. ²Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Fundación Biomédica Galicia Sur, Vigo, Spain.

Author of correspondence

Silvia Boullosa Lale
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario
Universitario Pontevedra
Avda. Mourente s/n.
36164 Mourente (Pontevedra), Spain.

Email:
silvia.boullosa.lale@sergas.es

Received 7 October 2020;
Accepted 27 October 2020.
DOI: 10.7399/fh.11567

How to cite this paper

Boullosa-Lale S, González-Freire L, Martínez-Martínez L, Crespo-Diz C. Safety and persistence of dimethyl fumarate as a treatment for relapsing-remitting multiple-sclerosis. *Farm Hosp.* 2021;45(2):73-6.

Abstract

Objective: Dimethyl fumarate is a medication approved for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. The purpose of the study was to evaluate the safety and persistence of dimethyl fumarate in clinical practice and analyze the occurrence of lymphopenia in patients treated with dimethyl fumarate over a period of at least 6 months.

Method: This is a retrospective longitudinal observational study carried out between August 2015 and March 2019. The study cohort was made up of patients who had been treated with dimethyl fumarate for at least 6 months. Lymphocyte counts were recorded at different points of time (pre-treatment, at 3, 6, 12 months, and at the end of the study period). The evolution of lymphopenia was evaluated by means of a logistic regression statistical model. An analysis was performed of the relationship between a decreased lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development, by the end of the study, of grade II-III lymphopenia necessitating discontinuation of dimethyl fumarate. Other safety indicators were also evaluated including adverse events and interruptions or discontinuations of treatment. Persistence was determined by measuring the time to discontinuation of treatment.

Results: The study included a total of 55 patients, of whom 80% were female. The most common adverse events were lymphopenia (27), rubefaction (16), digestive symptoms (11), fatigue (9), headache (3) and sleep disturbances (2). Eleven subjects interrupted/discontinued their treatment

Resumen

Objetivo: Dimetilfumarato es un fármaco autorizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente. El objetivo es evaluar la seguridad y persistencia del dimetilfumarato en la práctica clínica, y analizar la evolución de las linfopenias en pacientes en tratamiento con dimetilfumarato un mínimo de 6 meses.

Método: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo entre agosto de 2015 y marzo de 2019. Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento durante un periodo mínimo de 6 meses. Se recogieron los datos de recuento linfocitario a diferentes tiempos: pretratamiento, a los 3, 6, 12 meses y al final del periodo de estudio. Como modelo estadístico se utilizó la regresión logística para analizar la evolución de las linfopenias. Se estudió la relación entre el descenso del recuento linfocitario los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo a tiempo final del estudio de linfopenias grado II/III que podrían ser motivo de suspensión. Además, se evaluaron otros indicadores de seguridad: reacciones adversas, suspensiones y abandonos de tratamiento. Para el análisis de la persistencia se contabilizaron los meses transcurridos desde el inicio hasta la suspensión del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 55 pacientes. El 80% fueron mujeres. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: linfopenia (27), rubefacción (16), molestias digestivas (11), fatiga (9), cefalea (3) y alteraciones del sueño (2). Durante el periodo considerado hubo 11 abandonos/suspensiones.

KEYWORDS

Dimethyl fumarate; Relapsing remitting multiple sclerosis; Drug safety; Lymphopenia; Adverse drug events; Toxicity.

PALABRAS CLAVE

Dimetilfumarato; Esclerosis múltiple remitente-recurrente; Seguridad; Linfopenia; Reacciones adversas; Toxicidad.



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.

during the study period; reasons were as follows: pregnancy (2), personal decision (2), John Cunningham virus infection (1), allergy to the drug (2), and lymphopenia (4). Median duration of treatment was 23 months (4-43 months). A statistically significant association was found between a lower lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development of severe lymphopenia by the end of the study [OR = 1.34 (1.27-11.41); 95% CI ($p = 0.001$)].

Conclusions: The adverse events observed in the present study are in line with those reported in previous analyses. Lymphopenia was the most common adverse event. The persistence of the medication was similar to that found in pivotal trials. The significant association found between a decreased lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development of severe lymphopenia by the end of the study suggests a connection between both variables, which could be instrumental in being able to predict and even prevent the occurrence of such lymphopenias.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory neurological disease that causes multifocal demyelination of the central nervous system (CNS). Although the condition's etiology has not been fully ascertained, it is believed to be an autoimmune disease triggered by an unknown stimulus in genetically predisposed individuals, involving cellular and humoral immunological abnormalities¹.

The disease is thought to consist of two well-defined mechanisms: an autoimmune inflammatory mechanism that manifests itself in the first few years following the onset of the disease and is characterized by flare-ups and demyelinating lesions affecting both the white and the grey matter; and a degenerative mechanism triggered by irreversible axonal and neuronal damage which, although present from the initial stages of the disease, becomes more significant at later phases².

MS a condition associated with a high social and healthcare burden due to its high incidence, its tendency to result in significant disability in young adults, its occupational repercussions, the high level of care required by patients and the high cost of treatment².

MS has traditionally been categorized into four types³:

- Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).
- Secondary-progressive multiple sclerosis (SPMS).
- Primary-progressive multiple sclerosis (PPMS).
- Recurring progressive multiple sclerosis (RPMS).

Nowadays, however, a simpler, therapeutically-oriented classification has gained considerable acceptance, which classifies MS into forms with and without exacerbation potential¹.

There is currently no curative treatment for the disease. Different medications have been approved in the last few years to be administered throughout the evolution of the disease which are aimed at decreasing the incidence of flare-ups and improving patients' quality of life. One such drug is dimethyl fumarate (DMF), the use of which was approved in Spain in 2015 for first-line treatment of RRMS¹.

DMF is a fumaric acid ester whose not-yet-fully-understood mechanism of action is known to activate the transcription pathway of nuclear factor NRF2. This pathway is presumed to be an important cellular defense mechanism against potentially toxic stimuli, including oxidative and inflammatory stress, both of them potentially implicated in MS pathogenesis¹. DMF's adverse event (EA) profile could make it necessary for its administration to be interrupted or discontinued. The most common adverse effects recorded to date include rubefaction, gastrointestinal disturbances, and impaired hepatic function with high transaminase levels and lymphopenia⁴.

The aim of this study is to determine the safety and persistence of DMF therapy in our hospital's clinical practice, with special regard to the development of lymphopenia in patients with RRMS treated for at least 6 months.

Methods

A retrospective longitudinal observational study was undertaken to evaluate therapeutic safety and duration of symptoms in patients from our hospital treated with DMF for at least 6 months.

siones de tratamiento, las razones fueron: embarazo (2), decisión propia (2), infección por virus John Cunningham (1), alergia al fármaco (2) y linfopenia (4). La mediana de duración de tratamiento fue de 23 meses (4-43 meses). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la relación entre el descenso de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias graves a tiempo final del estudio, con una *odds ratio* de 1,34, un intervalo de confianza del 95% de 1,27-11,41 y un valor de p de 0,001.

Conclusiones: Las reacciones adversas observadas siguen la línea de ensayos y estudios previos. La linfopenia fue la reacción adversa más frecuente. Los resultados muestran una persistencia del tratamiento similar a la de los ensayos pivotaes. Las diferencias significativas observadas entre la reducción de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias graves al final del estudio, sugieren una relación entre ambas variables y la posibilidad de predecir y evitar la aparición de dichas linfopenias.

Data were obtained from the patients' electronic medical record (EMR) and the hospital's pharmacy department's outpatient medication dispensing application. The data were anonymized in accordance with the procedure stipulated by Law 41/2002, of 14 November 2002, which regulates patient autonomy and clinical information and documentation-related rights and obligations⁵.

The variables analyzed included sex, age, date of treatment initiation and discontinuation, reason for discontinuation, identification of DMF-related AEs, and lymphocyte count.

Lymphocyte levels were measured at different points of time (T): prior to DMF treatment (T0), at 3 months (T3), at 6 months (T6), at 12 months (T12) and at completion of the study (TC).

Lymphocyte count at TC was considered a dichotomous variable (grade 0-I lymphopenia/grade II-III lymphopenia), the latter kind being the one leading to treatment discontinuation. An additional variable was used, which reflected the lymphocyte count difference between months T0 and T6 (T0-T6). This variable was recoded on three stratified levels.

An Independence test was performed between both variables using the chi-square value. In order to predict the evolution of lymphopenia toward more severe forms that could result in treatment discontinuation, an analysis was also made of the correlation between a decrease in lymphocyte count over the first 6 months of treatment (T0-T6) and the development of lymphopenia by the end of the study (TC). A logistic regression model was constructed to determine that correlation. Statistical significance was 95%. Statistical data were processed using the R Commander software package (version R x64 3.6.1).

Safety was evaluated as a function of the presence (or absence) of AEs and interruptions/discontinuatiOns of treatment. Lymphopenia was measured using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Table 1)⁶. Persistence was determined by measuring the number of months elapsed from initiation to discontinuation of treatment for any cause.

Results

A total of 55 patients were included in the study, all of them on treatment with DMF. All patients received the dose recommended on the drug's label, i.e. 120 mg twice daily during the first week, followed by 240 mg every 12 hours¹. The baseline characteristics of patients included in the study are presented in table 2.

The most common AEs were lymphopenia (27 patients), rubefaction (16), digestive symptoms (11), fatigue (9), headache (3) and sleep disturbances (2). Of the total of patients who developed lymphopenia, 16 presented with grade I lymphopenia, 7 with grade II lymphopenia and 4 patients with grade III lymphopenia⁶. Table 3 includes all AEs identified in the study.

AEs resulted in discontinuation of treatment in four patients: three of them developed grade III lymphopenia, which persisted for at least 6 months; the other developed a sudden grade II lymphopenia as well as a urinary infection.

Treatment discontinuations were due to the following reasons: two patients discontinued at 21 and 35 months, respectively, because they

Table 1. CTCAE scale: Lymphocyte count decreased⁶

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Lymphocyte count decreased	< LLN-800/mm ³ ; < LLN-0.8 × 10 ⁹ /L	800-500/mm ³ ; 0.8-0.5 × 10 ⁹ /L	500-200/mm ³ ; 0.5-0.2 × 10 ⁹ /L	< 200/mm ³ ; < 0.2 × 10 ⁹ /L

LLN: lower limit of normal.

Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of lymphocytes in a blood specimen.

Table 2. Baseline patient characteristics

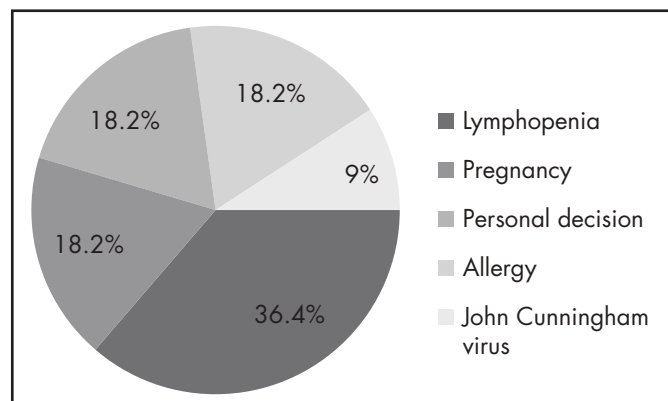
Nr. patients	55	
Age (median)	37.5 (18-61) years	
Age (mean)	38 years	
Sex	N	%
Males	11	20%
Females	44	80%
Duration of treatment (median)	23 (4-43) months	

Table 3. Adverse events

Lymphopenia	27 (39.7%)	
Grade I	16 (59.2%)	
Grade II	7 (26.0%)	
Grade III	4 (14.8%)	
Rubefaction	16 (23.5%)	
Digestive symptoms	11 (16.2%)	
Fatigue	9 (13.2%)	
Headache	3 (4.4%)	
Sleep disturbances	2 (3.0%)	

because they became pregnant. Both were clinically stable, with no signs of progression or any AEs at the time of interruption; two abandoned their treatment of their own accord, at 4 and 28 months, respectively, and are at present still reluctant to undergo any kind of therapy; one patient developed a John Cunningham virus (JCV) infection at 22 months and presented with no signs of progression or AEs at the time of discontinuation; and one patient developed an allergy to the drug (see Figure 1).

The binary logistic regression analysis conducted between the detection of lower lymphocyte levels during the first 6 months of treatment (T0-T6) and at the onset of lymphopenia by the end of the study (TC) showed statistically significant results ($p = 0.001$), with an odds ratio of 1.34 (1.27-11.41) (95% CI). According to this analysis, a decrease in the lymphocyte count

Figure 1. Reasons for treatment discontinuation.

over the first 6 months of treatment could be indicative of the development of lymphopenia in the course of treatment with DMF.

A chi-square test of independence performed between the two variables showed them to be independent, with chi-square 3.84, $p = 0.14$.

Discussion

MS is a chronic disease of the CNS characterized by inflammation, demyelination, glial scar formation and neuroaxonal damage leading to variable degrees of persistent neurological impairment².

DMF is an oral agent approved in 2015 for treatment of the various clinical forms of RRMS. The drug is administered as a 120 mg capsule every 12 hours at the beginning of treatment, followed by a maintenance dose of 240 mg twice daily¹.

The patient cohort included in this study had a mean age of 38 years [median: 37.5 (18-61)] and a mean duration of treatment of 23 months, which is in line with the DEFINE and CONFIRM pivotal trials, which included patients aged between 18 and 55 years (mean ages were 39 and 37 years, respectively) and a follow-up period of 24 months.

DMF's safety profile was established on the basis of the findings of the main clinical trials performed on the drug (C-1900, 109MS301, 109MS302 and 109MS303). The most common AEs identified by these trials were rubefaction and gastrointestinal symptoms. Less frequent AEs included leukopenia, elevated hepatic enzymes, itching and proteinuria¹. In contrast, the most frequent AE observed in our study (in 49.1% of patients) was lymphopenia in its varying degrees of severity, followed by rubefaction and gastrointestinal symptoms, found in 29.1% and 20% of patients, respectively.

Lymphopenia is an AE that must be followed up over the long term due to the risk of persistence. Zecca C *et al.* reported the case of a patient where DMF had to be discontinued at 4 months of treatment following 3 months of persistent grade III lymphopenia. At 6 months from suspension, lymphopenia persisted at grade II⁷. For this reason, pre-marketing studies are essential to determine medium- and long-term safety.

Different studies have analyzed the AE profile of DMF with similar results to those of pivotal studies. Similarly to the pivotal trials, a randomized double-blind placebo-controlled phase III trial by Ralf Gold *et al.* involving 1,237 patients followed up for 96 weeks found the following AEs: flushing, gastrointestinal symptoms, proteinuria, itching, lymphopenia and elevated hepatic aminotransferase⁸. Lymphocyte levels decreased during the first year of treatment, with 4% of patients exhibiting a fall in lymphocyte levels to below 0.5 × 10⁹/L, which corresponds to grade III lymphopenia. Subsequently, however, the lymphocyte count stabilized and remained within the normal range thereafter. No cases required discontinuation of treatment.

A 2015 Cochrane review of parallel-group randomized clinical trials evaluating the use of DMF as monotherapy, or in combination with other drugs versus placebo or other DMDs, concluded that the most common AEs included hot flushes and gastrointestinal disturbances. Lymphopenia and leukopenia were reported to be less common AEs, which differs from the findings of our study where lymphopenia was the most common AE. Moreover, a comparison of 240 mg of DMF every 12 hours vs. placebo revealed an increased risk of developing grade III and grade I lymphopenia in patients treated with DMF at two years (RR 5.69; 95% CI: [2.40-13.46]; $p < 0.0001$ and RR 6.53; 95% CI: [3.13-13.64]; $p < 0.00001$, respectively)⁹.

In a study of 1,089 patients published in 2018, Mirabella M. *et al.* observed that 16.5% of their subjects developed lymphopenia. A total of 12% developed grade II lymphopenia and 4.5% developed grade III lymphopenia. Mean time to onset of lymphopenia was 9.8 ± 6.8 months.

DMF had to be suspended in 2.5% of patients due to persistent grade III lymphopenia¹⁰. In our study, up to 49.1% of patients developed lymphopenia of some severity (41.8% grade I-II and 7.3% grade III). Persistent grade III lymphopenia was responsible for discontinuation in 5.4% (3) of patients.

Miclea A. *et al.* carried out a retrospective analytical study of 644 patients and showed that 5.3% had to discontinue DMF due to lymphopenia. Mean time to discontinuation of DMF was 0.52 years¹¹. A total of 7.27% of patients had to discontinue DMF due to lymphopenia of different degrees of severity.

In 2017, Raed Alroughani *et al.* published a 6-months prospective study of 119 patients diagnosed with RRMS and treated with DMF. Their aim was to evaluate the drug's effectiveness, tolerability, and safety, in addition to its effect on the occurrence of lymphopenia. Similarly to our study, they used the CTCAE scale to grade the severity of lymphopenia. They found that 8.4% of patients developed grade I-II, mostly transient, lymphopenia, and 2.5% of patients developed persistent grade III lymphopenia that resulted in discontinuation of DMF treatment¹². As mentioned above, the percentage of patients in our study where treatment had to be suspended due to the development of persistent grade III lymphopenia was 5.4%.

A comparison of the results published in the literature with those obtained in the present study shows a higher incidence of lymphopenia of any grade among the patients in our study. Indeed, lymphopenia was the most common AE in our series. The comparison also reveals a higher incidence of grade III lymphopenia in our patients as well as a higher proportion of treatment discontinuations resulting from lymphopenia.

The statistically significant differences observed between T0-T6 and TC suggest a correlation between a lower lymphocyte count during the first 6 months of treatment and the development of grade II-III lymphopenia by the end of the study. Should this hypothesis be borne out, it would mean that the development of lymphopenia toward more severe forms could be predicted (and prevented) from the sixth (T6) month of treatment.

The limitations of this study include the absence of data from the patients' EMRs. This resulted in the lack of homogeneity observed in the lymphocyte counts measured following the first year of treatment. Patients with lower lymphocyte counts tend to be subjected to stricter analytical controls than those where the lymphocyte count is within the normal range. Future studies should take this into consideration and subject all patients treated with DMF to annual lymphocyte tests.

Bibliography

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Tecfidera®). Madrid; 2015 [accessed 01/2020]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetilfumarato-tecfidera.pdf>
2. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarranz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. Neurología. 2017;32(2):113-9. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.02.026
3. AEDEM-COCEMFE [web page]. Asociación Española de Esclerosis Múltiple [accessed 02/2020]. Available at: <https://aedem.org/>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Tecfidera® [Internet]. Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [accessed 02/2020]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11718002/FT_11718002.html#6-datos-farmac-uticos
5. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, nr. 274, (15 november 2022) [accessed 02/2020]. Available at: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41>
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Publication Date: May 28, 2009 [accessed 02/2020]. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf
7. Zecca C, Antozzi CG, Torri Clerici V, Ferrazzini M, Mantegazza RE, Rossi S, *et al.* Severe multiple sclerosis reactivation during prolonged lymphopenia after dimethyl fumarate discontinuation. *Acta Neurol Scand.* 2018;137(6):623-5. DOI: 10.1111/ane.12882
8. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1098-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287
9. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD011076. DOI: 10.1002/14651858.CD011076.pub2
10. Mirabella M, Prosperini L, Matteo Lucchini M, Boffa L, Borriello G, Buscarinu MC, *et al.* Safety and Efficacy of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis: An Italian, Multicenter, Real-World Study. *CNS Drugs.* 2018;32(10):963-70. DOI: 10.1007/s40263-018-0543-3
11. Miclea A, Leussink VI, Hartung HP, Gold R, Hoepner R. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. *J Neurol.* 2016;263(8):1626-32. DOI: 10.1007/s00415-016-8175-3
12. Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. Effectiveness and Safety of Dimethyl Fumarate Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients: Real-World Evidence. *Neurol Ther.* 2017;6(2):189-96. DOI: 10.1007/s40120-017-0080-x

In a nutshell, the results of this study, which included patients of similar characteristics to those participating in pivotal studies, show a similar AE profile to the one reported by previous studies. Lymphopenia was the most common AE and the most likely cause for treatment discontinuation, with a higher incidence of the less severe forms. Moreover, the correlation identified between a decrease in the lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development of grade II-III lymphopenia by the end of the study suggests that it could be possible to introduce protocols capable of predicting the evolution of lymphopenia and preventing its progression toward the more severe forms that tend to result in discontinuation of treatment.

The persistence of DMF therapy found in our study was similar to that observed in the pivotal trials.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

Multiple sclerosis is a chronic neurologic condition that causes demyelination of the central nervous system. There is currently no curative treatment for the disease; available treatments are aimed at reducing the frequency of flare-ups and improve patients' overall quality of life. Dimethyl fumarate was approved in Spain in 2015 for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. The drug's adverse events include lymphopenia, which often requires discontinuation of treatment.

This study provides real-life data, evaluating the adverse events observed in patients with the disease in terms of their distribution, frequency, evolution, and their role in treatment discontinuation. Special consideration is given to lymphopenia and, particularly, to its evolution during the study period, its severity, and its role in the discontinuation of treatment with dimethyl fumarate. The results obtained from this study could constitute the basis for future efforts aimed at predicting the development of severe lymphopenia and preventing its occurrence in patients with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación de la neutropenia secundaria a micofenolato de mofetilo asociado a valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos

Evaluation of neutropenia secondary to mycophenolate mofetil associated with valganciclovir in liver transplant patients

Alejandro Ferrer-Machín¹, Martín Vera-Cabrera¹, Inmaculada Plasencia-García¹, Antonia Moreno-García², Lina I. Pérez-Méndez³, Javier Merino-Alonso¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ²Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ³Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Autor para correspondencia

Alejandro Ferrer Machín
Ctra. Gral. del Rosario, 145
38010 Santa Cruz de Tenerife, España.Correo electrónico:
Alefermac1989@gmail.com

Recibido el 17 de octubre de 2020;
aceptado el 15 de diciembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11571

Cómo citar este trabajo

Ferrer-Machín A, Vera-Cabrera M, Plasencia-García I, Moreno-García A, Pérez-Méndez LI, Merino-Alonso J. Evaluación de la neutropenia secundaria a micofenolato de mofetilo asociado a valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos. *Farm Hosp*. 2021;45(2):77-81.

Resumen

Objetivo: Los fármacos inmunosupresores son necesarios para evitar o reducir el riesgo de rechazo de órganos trasplantados. La inmunosupresión generada puede dar lugar a que estos pacientes necesiten recibir antibióticos y antiviricos con los inmunosupresores para evitar el riesgo de infecciones. Esto ha generado un incremento de neutropenia en pacientes tratados conjuntamente con micofenolato de mofetilo y valganciclovir. El objetivo de este estudio es estimar el riesgo de neutropenia atribuible al tratamiento concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos.

Método: Estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes receptores de hígado entre 2012 y 2017 tratados con micofenolato de mofetilo o con la combinación de micofenolato de mofetilo y valganciclovir, con al menos 100 días de seguimiento postrasplante. Se excluyeron menores de 16 años y pacientes fallecidos durante el seguimiento. El análisis de regresión logística binaria se utilizó para determinar la asociación del riesgo de neutropenia con el sexo, edad, diabetes, creatinina basal y al alta, y tratamiento concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir. El riesgo relativo y los IC 95% se calcularon mediante los coeficientes de regresión logística.

Abstract

Objective: Immunosuppressive drugs are necessary to avoid or reduce the risk of rejection of transplanted organs. The immunosuppression generated may result in these patients needing antibiotics and antivirals to be prescribed to them in conjunction with their immunosuppressants to avoid the risk of infection. This has generated an increase in neutropenia in patients treated with mycophenolate mofetil in combination with valganciclovir. The purpose of this study is to estimate the risk of neutropenia attributable to combination treatment of mycophenolate mofetil with valganciclovir in patients with a transplanted liver.

Method: This is a retrospective cohort study. It included patients who received a liver transplant between 2012 and 2017 and who were treated with mycophenolate mofetil or with a combination of mycophenolate mofetil and valganciclovir. Minimum follow-up was 100 days post-transplantation. Children under 16 years of age and patients who died during follow-up were excluded. Binary logistic regression analysis was used to determine the association of neutropenia with sex, age, diabetes, creatinine at baseline and at discharge, and concomitant treatment of mycophenolate mofetil with valganciclovir. Relative risk and 95% CI were calculated using logistic regression coefficients.

PALABRAS CLAVE

Micofenolato de mofetilo; Valganciclovir; Neutropenia; Trasplante hepático.

KEYWORDS

Mycophenolate mofetil; Valganciclovir; Neutropenia; Liver transplant.



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

Resultados: Un total de 144 pacientes fueron analizados, 87 se trataron con micofenolato de mofetilo y 57 recibieron conjuntamente micofenolato de mofetilo y valganciclovir, observándose un riesgo de neutropenia del 37%, IC 95% [29-45]. Este riesgo fue significativamente mayor en pacientes que recibieron la combinación de micofenolato de mofetilo y valganciclovir (56%) respecto a los tratados solo con micofenolato de mofetilo (24%), $p = 0,001$. El análisis de regresión logística binaria reveló que el uso concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir se asociaba a un mayor riesgo de neutropenia: riesgo relativo = 4,97, IC 95% [2,25-11,00].

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra que el uso concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir aumenta el riesgo de neutropenia en pacientes trasplantados hepáticos.

Introducción

El trasplante hepático es una opción terapéutica que ha permitido a los pacientes con enfermedades hepáticas progresivas e irreversibles alargar su esperanza de vida con una calidad de vida satisfactoria. Existen múltiples causas que pueden generar la disfunción irreversible de este órgano, entre las que destacan la cirrosis alcohólica (30%), la cirrosis causada por el virus de la hepatitis C (23%) y el hepatocarcinoma (21%).

Los inicios del trasplante hepático se remontan al año 1963, cuando el Dr. Starzl realizó el primer trasplante hepático en humanos. No obstante, en sus inicios la supervivencia de estos pacientes era muy corta, como consecuencia de la dificultad y falta de experiencia en este proceso quirúrgico y de la instauración inadecuada de un tratamiento inmunosupresor que evitase el rechazo de los hígados trasplantados. Sin embargo, en los años 80, gracias al descubrimiento de la ciclosporina se generó un incremento a largo plazo de la supervivencia de estos pacientes².

La posterior aparición de nuevos inmunosupresores supuso una revolución en el mundo de los trasplantes, convirtiéndose en el grupo de fármacos clave para el éxito terapéutico de la intervención. Esto, unido a la mejora de los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico y selección de candidatos de trasplante, ha logrado en la actualidad la obtención de unas tasas de supervivencia de los trasplantados hepáticos al año, a los 5 y a los 10 años que se sitúan en el 85%, el 72%, y el 61%, respectivamente³.

La terapia inmunosupresora de los pacientes trasplantados consta habitualmente de la combinación de tres fármacos: un corticoide, un inhibidor de la calcineurina, siendo de elección el tacrólimus, y un inhibidor de la proliferación, el micofenolato de mofetilo (MMF). Como consecuencia de la inmunosupresión generada por estos fármacos, estos pacientes presentan un mayor riesgo de sufrir infecciones, por lo que es habitual la prescripción de diferentes antibióticos y antivíricos en régimen de profilaxis o tratamiento en combinación con los fármacos inmunosupresores. Existiendo, por ello, la posibilidad de que se generen, además de las propias de los medicamentos inmunosupresores, la aparición de reacciones adversas provocadas por la interacción de los diferentes medicamentos⁴.

Uno de los antivirales más empleados en los pacientes trasplantados es el valganciclovir (VGC). Se trata de un profármaco del ganciclovir que se administra por vía oral empleado para el tratamiento o profilaxis de infecciones por citomegalovirus y que presenta entre sus reacciones adversas la neutropenia, al igual que el MMF⁵.

En los últimos años, se ha observado un incremento de neutropenias en aquellos pacientes que recibían concomitantemente VGC y MMF^{5,9}. Se presupone que este riesgo aumente también en pacientes trasplantados de hígado que usen concomitantemente estos dos fármacos, siendo esta nuestra hipótesis. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es estimar el riesgo de desarrollar neutropenia atribuible al tratamiento concomitante de MMF y VGC en pacientes trasplantados hepáticos.

Métodos

Estudio observacional de cohorte retrospectiva en un hospital de tercer nivel asistencial. Se incluyeron pacientes receptores de hígado que fueron tratados con MMF o con la combinación de MMF y VGC entre 2012 y 2017, con al menos 100 días de seguimiento postrasplante.

El ámbito de nuestro estudio es un hospital de tercer nivel de asistencia sanitaria en Tenerife. Se trata del hospital de referencia de trasplante hepático de Canarias.

Results: 144 patients were analyzed, 87 were treated with mycophenolate mofetil and 57 received mycophenolate mofetil and valganciclovir together. An overall risk of neutropenia of 37% [95% CI (29-45)] was observed. The risk was significantly higher in patients who received the combination of mycophenolate mofetil and valganciclovir (56%) than in those treated with mycophenolate mofetil alone (24%), $p = 0.001$. Binary logistic-regression analysis revealed that concomitant use of mycophenolate mofetil with valganciclovir was associated with an increased risk of neutropenia: Relative risk = 4.97, 95% CI [2.25-11.00].

Conclusions: Our study shows that concomitant use of mycophenolate mofetil and valganciclovir increases the risk of neutropenia in patients with a transplanted liver.

Se seleccionaron aquellos pacientes mayores de 16 años que fueron sometidos a trasplante hepático en el periodo de diciembre de 2012 hasta junio de 2017. Se excluyeron los menores de 16 años y los pacientes fallecidos durante el tiempo de seguimiento. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta el desarrollo del evento o hasta la finalización del periodo de estudio.

Realizamos retrospectivamente una recogida de datos clínicos y analíticos, a través historia clínica informatizada, en pacientes receptores de hígado que fueron tratados con MMF y VGC durante el periodo de estudio según práctica clínica habitual.

La terapia inmunosupresora de los pacientes trasplantados de hígado al alta, según el protocolo del hospital, consta habitualmente de la combinación de tres fármacos: un corticoide, un inhibidor de la calcineurina, siendo de elección el tacrólimus, y un inhibidor de la proliferación, el MMF. La dosis estándar de MMF es 2 g/día, repartidos en dos dosis de 1 g, aunque podría incrementarse hasta los 3 g/día. En caso de toxicidad hematológica (fundamentalmente leucopenia) o de otro tipo, puede ser necesario disminuir la dosis e incluso suspender el tratamiento, lo que es obligado cuando el recuento de neutrófilos es menor de 1.300/ μ l. En el caso de la toxicidad gastrointestinal puede ser suficiente con fraccionar la dosis (500 mg/6 h) en primer lugar, o con su disminución. Siempre que se pueda se empleará la vía oral.

La dosis recomendada de VGC como profilaxis para el citomegalovirus en el caso de pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido (hígado), es de 900 mg de VGC una vez al día, siempre que presenten un filtrado glomerular > 60 ml/min, comenzando dentro de los 10 días postrasplante hasta los 100 días postrasplante (bajo riesgo) o 200 días postrasplante (alto riesgo).

Las variables principales de nuestro estudio son:

- Tratamiento combinado (factor de exposición): variable dicotómica en la cual se identifica si se usó el MMF solo o en combinación con el VGC.
- Neutropenia (variable respuesta): variable dicotómica en la cual se mide si se produjo o no neutropenia. Se consideró como neutropenia un valor inferior a $1,5 \times 10^3/\mu$ l¹⁰.

Las covariables de nuestro estudio son:

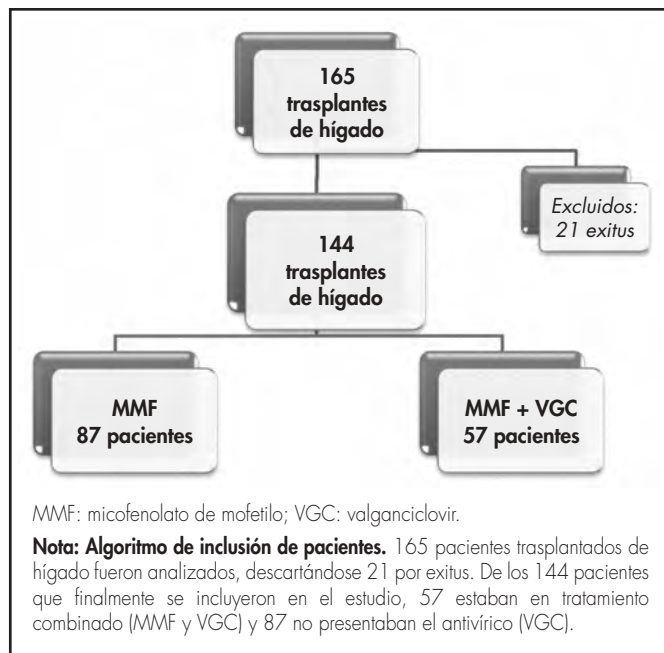
- Parámetros demográficos: edad, sexo.
- Creatinina basal (antes del trasplante hepático) y al alta del episodio.
- Presencia de hipertensión arterial y diabetes.
- Aclaramiento basal (antes del trasplante hepático) y al alta del episodio: los datos se calcularon según la fórmula de Cockcroft-Gault.

Assumiendo una prevalencia de exposición del 40%, riesgo en no expuestos del 28% y riesgo de expuestos del 42%, se estima un tamaño muestral de 375 pacientes (150 expuestos y 225 no expuestos), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y una potencia del 80%^{8,9}.

Se realizó un análisis descriptivo inicial a través de la media \pm desviación estándar (DE) o mediana y recorrido intercuartílico [P25-P75] para las variables numéricas, o el porcentaje (%) para las cualitativas.

El riesgo de neutropenia se estimó con un IC 95%. Todas las pruebas de contraste de hipótesis fueron bilaterales, para un nivel de significación del 5%, mediante chi-cuadrado de Pearson para las variables nominales, U de Mann-Whitney para las ordinales y no paramétricas y el test de T-student para variables de distribución normal. El análisis de regresión logística binaria se utilizó para determinar la asociación del riesgo de neutropenia con

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

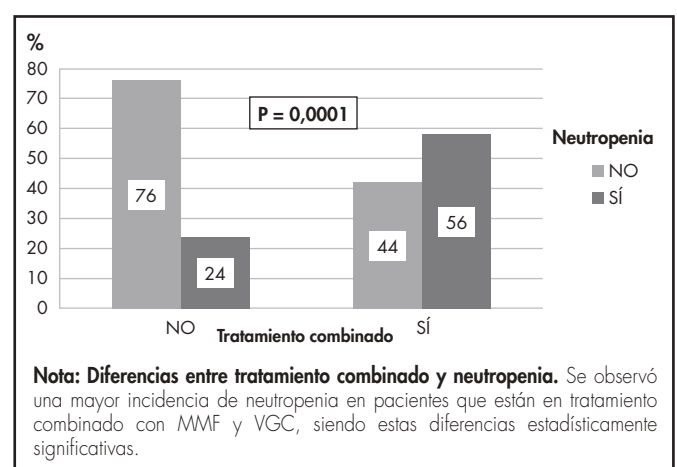


las variables sexo, edad, diabetes, creatinina basal y al alta, y tratamiento concomitante de MMF y VGC. El riesgo relativo (RR) y los IC 95% se calcularon mediante los coeficientes de regresión logística.

Los análisis se realizaron mediante los programas EPIDAT (versión 3.0, Consellería de Sanidad de Xunta de Galicia y la Organización Panamericana de la Salud, OPS-OMS) y el programa estadístico SPSS/PC (versión 24.0 para Windows, SPSS, Inc, Chicago, IL).

Este estudio cumple los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio. Por ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) ha emitido un dictamen favorable para la realización de dicho estudio observacional en el siguiente centro.

Figura 2. Porcentaje de neutropenia según grupos de tratamiento.



Resultados

Se realizaron 165 trasplantes hepáticos entre 2012 y 2017, de los cuales se excluyeron 21 por éxitus, analizando finalmente una muestra de 144 pacientes (Figura 1).

Las causas del trasplante hepático fueron: cirrosis hepática (113), cirrosis biliar (10), hepatitis autoinmune (10), otros (11). Dentro de las cirrosis hepáticas, la etiología más frecuente es: alcohólica (36%), virus de la hepatitis C (19%) y combinada (13%).

De todos los pacientes, 99 (69%) tuvieron que abandonar el tratamiento con MMF. Las causas por las que se abandonó el tratamiento fueron: neutropenia (54%), cambio a biterapia inmunosupresora por criterio médico (15%), tumor (10%) y otras causas (21%).

Las características de la población de estudio se resumen en la tabla 1.

De los 144 pacientes, 87 no recibieron VGC y 57 recibieron el tratamiento de manera conjunta (MMF + VGC). El tiempo hasta neutropenia fue menor en los pacientes que estaban en tratamiento combinado, $p = 0,001$.

Del total de pacientes, el 37% (IC 95% = 29-45) desarrolló neutropenia durante el periodo de seguimiento. De los que estaban en tratamiento combinado (MMF + VGC), el 56% desarrolló neutropenia, frente al 24% que presentaron los pacientes a los que no se les asoció ambos fármacos (Figura 2).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población

Variables	MMF + VGC (N = 57)	MMF (N = 87)	p
Sexo			
Hombre	45 (79%)	61 (70%)	0,04
Mujer	12 (21%)	26 (30%)	
Edad (años)	54	58	0,423
Hipertensión arterial			
Sí	9 (16%)	18 (21%)	0,461
No	48 (84%)	69 (79%)	
Diabetes			
Sí	19 (33%)	29 (33%)	0,999
No	38 (67%)	58 (67%)	
Creatinina basal (mg/dl)	0,98	0,94	0,805
Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	80 ± 29	79 ± 28	0,944
Creatinina al alta (mg/dl)	0,93	0,90	0,924
Aclaramiento de creatinina al alta (ml/min)	85 ± 29	82 ± 25	0,512
Tiempo hasta neutropenia (días)	113	351	0,001
Neutropenia	32 (56%)	25 (24%)	0,0001

MMF: micofenolato de mofetilo; VGC: valganciclovir.

Tabla 2. Variables del estudio ajustadas por un modelo de regresión logística binaria

Variable	RR	IC 95%	P
Sexo (Mujer)	3,13	1,24-7,21	0,016
MMF + VGC	4,97	2,25-11,00	0,0001
Diabetes	1,02	0,43-2,31	0,968
Edad	0,98	0,94-1,02	0,237
Creatinina basal	0,99	0,98-1,01	0,437
Creatinina al alta	1,01	0,99-1,03	0,328

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MMF: micofenolato de mofetil; VGC: valganciclovir.

Se realizó un análisis multivariado ajustado por las variables sexo, edad, diabetes, creatinina basal y al alta, y tratamiento concomitante de MMF y VGC para observar su asociación con el riesgo de neutropenia. El modelo de regresión logística binaria confirmó que el riesgo de neutropenia estaba asociado al sexo del paciente y al empleo conjunto de MMF y VGC. Concretamente, se observó que con el uso concomitante de MMF y VGC había 4,97 veces más riesgo de desarrollar neutropenia con respecto a no asociar estos fármacos (RR: 4,97; IC 95%: 2,25-11,00). En cuanto al sexo, se observó que las mujeres tenían un 3,13 veces más probabilidades de presentar neutropenia en comparación con los varones (RR: 3,13; IC 95%: 1,24-7,21) (Tabla 2).

Discusión

El aumento del riesgo de neutropenia con el uso concomitante de MMF y VGC ha sido descrito en estudios previos^{5,9}. Sin embargo, a diferencia del estudio de Molina *et al.*, en este caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de estos dos fármacos y el desarrollo de neutropenia. La discordancia en los resultados puede deberse a la diferencia en la edad de los pacientes, que en nuestro estudio fue mayor (54 ± 10 años) en comparación con el estudio de Molina *et al.* (49,7 ± 12,7 años). Otro factor que diferencia ambos estudios fue la dosis de VGC usada como profilaxis, que en el estudio de Molina *et al.* fue de 1.440 mg/24 h de media, mientras que en el nuestro fue de 900 mg/24 h.

En los estudios de Brum⁶ *et al.* y Zafrani *et al.*⁸ se observa un incremento de la neutropenia en pacientes con uso concomitante de MMF y VGC en pacientes con trasplante renal. Cabría esperar el mismo comportamiento en los pacientes trasplantados de hígado como los incluidos en nuestro estudio.

Nuestro estudio muestra que el uso conjunto de MMF y VGC aumenta el riesgo de neutropenia en pacientes trasplantados de hígado, lo que puede incrementar la incidencia de infecciones¹¹. Esto es particularmente importante en pacientes trasplantados, ya que la aparición de una infección puede provocar la pérdida del órgano¹². El conocimiento de la interacción entre estos dos fármacos por parte de los especialistas puede hacer que se tomen medidas para prevenirlo, como podría ser una reducción de dosis de VGC^{6,13,14}, la sustitución de MMF por otro inmunosupresor¹⁵ o la suspensión/reducción de MMF con el reajuste de los demás inmunosupresores.

Existen estudios en los que se habla sobre las posibles soluciones para reducir la neutropenia^{13,16}. En el estudio de Savvidaki *et al.* proponen la sustitución de MMF por everólimus, un inmunosupresor con mecanismo de acción distinto (inhibidor selectivo de mTOR), y que se asoció a un menor riesgo de neutropenia. Por otro lado, en los estudios de Imamura *et al.*, Halim *et al.* y Kalil *et al.* concluyeron que bajas dosis de VGC (450 mg/24 h) eran igual

de eficaces para prevenir la infección de citomegalovirus que dosis altas (900 mg/24 h) y además se asociaba a una menor incidencia de neutropenia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ninguno de estos estudios era específico de pacientes con trasplante hepático.

Las limitaciones de este estudio son las propias de un estudio de cohorte retrospectiva, entre las que destacamos el sesgo de selección. Esto se debe a que al inicio de este tipo de estudios el evento ya había ocurrido en la mayoría de los participantes y esto pudo influir en la probabilidad de participación en el estudio. Otra de las limitaciones es que los pacientes estaban en tratamiento concomitante con múltiples fármacos, lo que pudo haber influido en el desarrollo de neutropenia. Además, no se analizaron variables como etiología, índice de masa corporal (IMC) y episodios de rechazo. Por último, hay que destacar que el tamaño de la muestra no es el adecuado para conseguir la potencia estimada al inicio del estudio.

Son necesarias futuras investigaciones con estudios aleatorizados para poder demostrar nuestra hipótesis. Sería preciso establecer qué intervención terapéutica se consideraría más eficaz y segura para intentar reducir la aparición de neutropenia, especialmente en pacientes que reciben MMF y VGC: reducción de dosis o duración de VGC, o bien la reducción de dosis de MMF, con o sin modificación del resto del tratamiento inmunosupresor. Esto debe demostrar, además, que no modifica la eficacia y seguridad del tratamiento inmunosupresor y de la profilaxis frente al citomegalovirus.

Por último, cabe destacar la mayor incidencia de neutropenia en mujeres, acontecimiento que se observó para el cual no existe bibliografía previa. Este suceso debería ser constatado en investigaciones futuras con estudios bien diseñados.

En conclusión, nuestro estudio nos muestra que la incidencia de neutropenia en pacientes trasplantados de hígado es del 37% (IC 95%: 29-45), siendo mayor en pacientes que usan concomitantemente MMF y VGC (56% versus 24%; p = 0,001). Por lo tanto, se demuestra que el uso concomitante de MMF y VGC aumenta el riesgo de neutropenia (RR: 4,97; IC 95%: 2,25-11,00). Además, se observó que el sexo femenino podría influir en la aparición de neutropenia (RR: 3,13; IC 95%: 1,24-7,21).

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Presentación en congresos

Este trabajo ha sido previamente presentado al 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aportación a la literatura científica

En este manuscrito se muestra que el uso concomitante de micofenolato de mofetil y valganciclovir aumenta el riesgo de neutropenia en nuestra población de pacientes trasplantados hepáticos. Este hecho ya ha sido estudiado en pacientes con trasplante renal pero no en receptores hepáticos. La neutropenia es una reacción adversa característica de los dos fármacos estudiados; el estudio demuestra que existe un efecto sinérgico cuando se usan en combinación.

Los fármacos implicados son de manejo común en los pacientes que han requerido un trasplante hepático y conocer el riesgo de padecer neutropenia puede influir en la práctica clínica de los profesionales implicados en el posterior manejo del paciente.

Bibliografía

- Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A, Fabregat Prous J, *et al.* Actividad y resultados del trasplante hepático durante el período 1984-2012. Análisis del Registro Español de Trasplante Hepático. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(8):337-47. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.07.036
- Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiolo CE, *et al.* Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3164

3. Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, Sapisochin G, Moreiras C, Campos-Varela I, *et al.* Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatol Int.* 2015;9(3):461-70. DOI: 10.1007/s12072-014-9577-x
4. Serrano Aulló MT, Parra Moncasi E, Lorente Pérez S. Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(6):422-7. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.12.009
5. Molina Pérez E, Fernández Castroagudín J, Seijo Ríos S, Mera Calviño J, Tomé Martínez de Rituerto S, Otero Antón E, *et al.* Valganciclovir-induced leukopenia in liver transplant recipients: influence of concomitant use of mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2009;41(3):1047-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.02.033
6. Brum S, Nolasco F, Sousa J, Ferreira A, Possante M, Pinto JR, *et al.* Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2008;40(3):752-4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.02.048
7. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, *et al.* Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(4):611-20. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x
8. Zafrani L, Truffaut L, Kreis H, Etienne D, Rafat C, Lechaton S, *et al.* Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1816-25. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02699.x
9. Royer B, Zanetta G, Bérard M, Davani S, Tanter Y, Riffe G, *et al.* A neutropenia suggesting an interaction between valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Clin Transplant.* 2003;17(2):158-61. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2003.00052.x
10. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):198-206. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.010
11. Clairoux S, Fournier M, Amiel J, Tremblay M, Vinh D, *et al.* Risk Factors, Rejection and Infections Associated with Neutropenia in Solid Organ Transplantation: A Retrospective Study [abstract]. *Am J Transplant.* 2013 [consultado 22/03/2020];13(suppl 5). Disponible en: <https://atcmmeetingabstracts.com/abstract/risk-factors-rejection-and-infections-associated-with-neutropenia-in-solid-organ-transplantation-a-retrospective-study/>
12. Hosseini-Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, Dufresne SF, Boucher A, Jevnikar A, *et al.* A Multicenter Case-control Study of the Effect of Acute Rejection and Cytomegalovirus Infection on Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1320-6. DOI: 10.1093/cid/ciy682
13. Halim MA, Al-Otaibi T, Gheith O, Adel H, Mosaad A, Hasaneen AA, *et al.* Efficacy and Safety of Low-Dose Versus Standard-Dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Intermediate-Risk Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(5):526-34. DOI: 10.6002/ect.2015.0305
14. Halim MA, Al-Otaibi T, Gheith O, Adel H, Mosaad A, Hasaneen AA, *et al.* Efficacy and Safety of Low-Dose Versus Standard-Dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Intermediate-Risk Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(5):526-34. DOI: 10.6002/ect.2015.0305
15. Imamura T, Shiga T, Kinugawa K, Kato N, Endo M, Inaba T, *et al.* Successful conversion to everolimus after cytomegalovirus infection in a heart transplant recipient. *Int Heart J.* 2012;53(3):199-201. DOI: 10.1536/ihj.53.199
16. Savvidaki E, Kazakopoulos P, Papachristou E, Karavias D, Zavvos V, Voliotis G, *et al.* Replacement of mycophenolate acid with everolimus in patients who became neutropenic after renal transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(1):31-6. DOI: 10.6002/ect.2013.0109



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Evaluation of neutropenia secondary to mycophenolate mofetil associated with valganciclovir in liver transplant patients

Evaluación de la neutropenia secundaria a micofenolato de mofetilo asociado a valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos

Alejandro Ferrer-Machín¹, Martín Vera-Cabrera¹, Inmaculada Plasencia-García¹,
Antonia Moreno-García², Lina I. Pérez-Méndez³, Javier Merino-Alonso¹

¹Hospital Pharmacy Department, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain. ²Gastro-Intestinal Unit, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain. ³Research Unit, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain.

Author of correspondence

Alejandro Ferrer Machín
Ctra. Gral. del Rosario, 145
38010 Santa Cruz de Tenerife, Spain.

Email:
Alefermac1989@gmail.com

Received 17 October 2020;
Accepted 15 December 2020.
DOI: 10.7399/fh.11571

How to cite this paper

Ferrer-Machín A, Vera-Cabrera M, Plasencia-García I, Moreno-García A, Pérez-Méndez LI, Merino-Alonso J. Evaluation of neutropenia secondary to mycophenolate mofetil associated with valganciclovir in liver transplant patients. Farm Hosp. 2021;45(2):77-81.

Abstract

Objective: Immunosuppressive drugs are necessary to avoid or reduce the risk of rejection of transplanted organs. The immunosuppression generated may result in these patients needing antibiotics and antivirals to be prescribed to them in conjunction with their immunosuppressants to avoid the risk of infection. This has generated an increase in neutropenia in patients treated with mycophenolate mofetil in combination with valganciclovir. The purpose of this study is to estimate the risk of neutropenia attributable to combination treatment of mycophenolate mofetil with valganciclovir in patients with a transplanted liver.

Method: This is a retrospective cohort study. It included patients who received a liver transplant between 2012 and 2017 and who were treated with mycophenolate mofetil or with a combination of mycophenolate mofetil and valganciclovir. Minimum follow-up was 100 days post-transplantation. Children under 16 years of age and patients who died during follow-up were excluded. Binary logistic regression analysis was used to determine the association of neutropenia with sex, age, diabetes, creatinine at baseline and at discharge, and concomitant treatment of mycophenolate mofetil with valganciclovir. Relative risk and 95% CI were calculated using logistic regression coefficients.

Resumen

Objetivo: Los fármacos inmunosupresores son necesarios para evitar o reducir el riesgo de rechazo de órganos trasplantados. La inmunosupresión generada puede dar lugar a que estos pacientes necesiten recibir antibióticos y antivíricos con los inmunosupresores para evitar el riesgo de infecciones. Esto ha generado un incremento de neutropenia en pacientes tratados conjuntamente con micofenolato de mofetilo y valganciclovir. El objetivo de este estudio es estimar el riesgo de neutropenia atribuible al tratamiento concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir en pacientes trasplantados hepáticos.

Método: Estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes receptores de hígado entre 2012 y 2017 tratados con micofenolato de mofetilo o con la combinación de micofenolato de mofetilo y valganciclovir, con al menos 100 días de seguimiento postrasplante. Se excluyeron menores de 16 años y pacientes fallecidos durante el seguimiento. El análisis de regresión logística binaria se utilizó para determinar la asociación del riesgo de neutropenia con el sexo, edad, diabetes, creatinina basal y al alta, y tratamiento concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir. El riesgo relativo y los IC 95% se calcularon mediante los coeficientes de regresión logística.

KEYWORDS

Mycophenolate mofetil; Valganciclovir; Neutropenia;
Liver trasplant.

PALABRAS CLAVE

Micofenolato de mofetilo; Valganciclovir; Neutropenia;
Trasplante hepático.



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: 144 patients were analyzed, 87 were treated with mycophenolate mofetil and 57 received mycophenolate mofetil and valganciclovir together. An overall risk of neutropenia of 37% [95% CI [29-45]] was observed. The risk was significantly higher in patients who received the combination of mycophenolate mofetil and valganciclovir (56%) than in those treated with mycophenolate mofetil alone (24%), $p = 0.001$. Binary-logistic-regression analysis revealed that concomitant use of mycophenolate mofetil with valganciclovir was associated with an increased risk of neutropenia: Relative risk = 4.97, 95% CI [2.25-11.00].

Conclusions: Our study shows that concomitant use of mycophenolate mofetil and valganciclovir increases the risk of neutropenia in patients with a transplanted liver.

Introduction

Liver transplantation has allowed patients with progressive and irreversible liver conditions to extend their life expectancy with a satisfactory quality of life. There are multiple factors that may result in an irreversible dysfunction of the liver, including alcoholic cirrhosis (30%), hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis (23%), and hepatocarcinoma (21%)¹.

The beginnings of liver transplantation date back to 1963 when Dr. Starzl performed the first liver transplant in humans. In those years, survival of these patients was extremely short due to the complexities inherent in the procedure, the lack of experience of the surgeons who performed it, and the failure to indicate an appropriate immunosuppressive treatment capable of preventing rejection of the transplanted liver. In the 1980's, however, thanks to the advent of cyclosporine, the long-term survival of these patients started to gradually increase².

A few years later, the development of new immunosuppressors marked a true revolution in the realm of organ transplantation, these drugs becoming key to the success of these procedures. Moreover, the subsequent honing of surgical and diagnostic procedures together with a more rigorous selection of transplant candidates led to a significant increase in 1, 5 and 10-year survival rates, which currently stand at 85%, 72% and 61%, respectively³.

Immunosuppressive treatment in transplanted patients usually consists in a combination of three drugs: a corticosteroid, a calcineurin inhibitor (CNI), usually tacrolimus, and mycophenolate mofetil (MMF), an antiproliferative agent. However, as a result of the immunosuppression induced by these drugs, patients are at a higher risk of infection, which often leads to the (prophylactic or therapeutic) prescription of a wide range of antibiotics and antivirals together with the immunosuppressive medication. This often leads to the appearance of adverse events caused by the interactions between the different antibiotics and antivirals, which come on top of the adverse reactions brought about by the immunosuppressive drugs themselves⁴.

One of the most widely used antivirals in transplanted patients is valganciclovir (VGC). VGC is an orally administered prodrug of ganciclovir that is prophylactically or therapeutically used for cytomegalovirus infections. One of the potential adverse reactions of VGC is neutropenia, which has also been reported following administration of MMF⁵.

An increased incidence of neutropenia has been observed in the last few years in patients receiving VGC and MMF concomitantly^{6,9}. The risk of neutropenia has been shown to be even higher if these patients have received a liver transplant. The purpose of this study is to estimate the risk of neutropenia attributable to concomitant treatment with MMF and VGC in patients with a transplanted liver.

Methods

This was a retrospective observational cohort study performed at Nuestra Señora de La Candelaria University Hospital, a third-level center located in Tenerife, Spain, which has the largest transplantation program in the Canary Islands. Subjects were liver transplant recipients treated with MMF or a combination of MMF and VGC between 2012 and 2017, with at least 100 days' post-transplantation follow-up.

To be included in the study, subjects had to be over 16 years of age and had to have been subjected to a liver transplant between December 2012 and June 2017. Patients under 16 years of age and those who passed

Resultados: Un total de 144 pacientes fueron analizados, 87 se trataron con micofenolato de mofetilo y 57 recibieron conjuntamente micofenolato de mofetilo y valganciclovir, observándose un riesgo de neutropenia del 37%, IC 95% [29-45]. Este riesgo fue significativamente mayor en pacientes que recibieron la combinación de micofenolato de mofetilo y valganciclovir (56%) respecto a los tratados solo con micofenolato de mofetilo (24%), $p = 0,001$. El análisis de regresión logística binaria reveló que el uso concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir se asociaba a un mayor riesgo de neutropenia: riesgo relativo = 4,97, IC 95% [2,25-11,00].

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra que el uso concomitante de micofenolato de mofetilo y valganciclovir aumenta el riesgo de neutropenia en pacientes trasplantados hepáticos.

away during follow-up were excluded from the study. Patients were followed up until the appearance of the event of interest or until the end of the study period.

The subjects' clinical and analytical data were retrospectively collected from their electronic medical records. All of them were liver transplant recipients concomitantly treated with MMF and VGC during the study period, following routine clinical practice.

According to the hospital's protocol, the immunosuppressive treatment prescribed to liver transplant recipients at discharge usually comprises three kinds of drugs: a corticosteroid, a CNI, usually tacrolimus, and MMF, an antiproliferative agent. The standard dose of MMF is 2 g daily, distributed in 2 doses of 1 g each, although 3 g/day regimens are also common. In the event of hematologic toxicity (particularly leukopenia), or of any other kind of toxicity, a dose reduction may be required. Should the neutrophil count fall below $1,300/\mu\text{L}$ the treatment must be discontinued. In cases of gastrointestinal toxicity, fractionation of the dose (500 mg/6 h) may be attempted. If this is not enough, the dose must be reduced. Administration should be oral whenever possible.

The recommended dose of VGC to be used as prophylaxis against cytomegalovirus in patients transplanted with a solid organ such as a liver is 900 mg once a day, provided that their glomerular filtration rate from the tenth to the 100th day post-transplantation (or 200th day in high-risk patients) is $>60 \text{ mL/min}$.

The main variables of the study were as follows:

- Combination treatment (exposure factor): this was a dichotomous variable that identified whether MMF was used alone or in combination with VGC.
- Neutropenia (response variable): this was a dichotomous variable that measured whether neutropenia occurred or not. Neutropenia was considered to have occurred when the neutrophil count fell below $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ¹⁰.

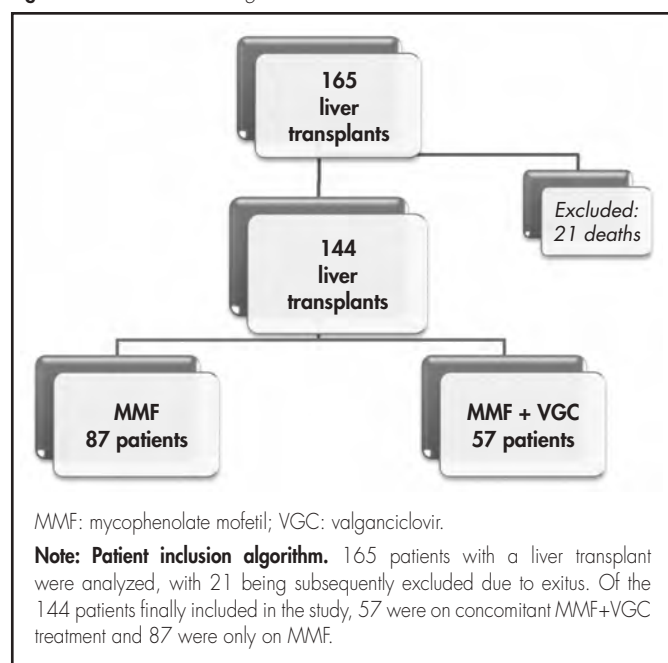
The co-variables of our studies included:

- Demographic parameters: age and sex.
- Creatinine levels at baseline (before transplantation) and at discharge.
- Presence of hypertension and diabetes.
- Clearance values at baseline (before transplantation) and at discharge: values were obtained using the Cockcroft-Gault formula.

Assuming an exposure prevalence of 40%, a 28% risk in the unexposed group and a 42% risk in the exposed group resulted in a sample size of 375 subjects (150 exposed and 225 unexposed) with a 95% confidence interval (95% CI), and a statistical power of 80%^{8,9}.

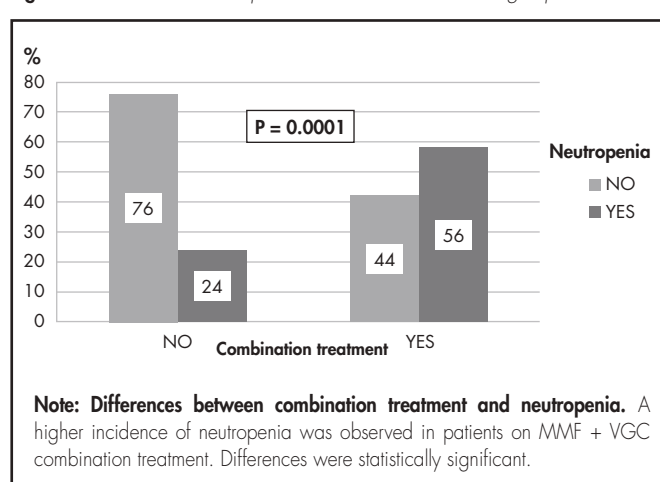
An initial descriptive analysis was performed by calculating the mean and median standard deviation (SD) and the interquartile range (IQR) [P25-P75] for numerical variables, and the percentages (%) for qualitative variables.

The risk of neutropenia was estimated using a 95% CI. All hypothesis tests were bilateral and considered statistically significant at $p = 5\%$. Pearson's chi-squared test was used for nominal variables, Mann-Whitney's U test for ordinal variables, and Student's t test for normally distributed data. A binary logistic regression analysis was performed to determine the association of neutropenia with sex, age, diabetes, creatinine levels (at baseline and at discharge), and MMF and VGC concomitant treatment. Relative risk (RR) and 95% CIs were calculated by means of logistic regression coefficients.

Figure 1. Patient inclusion algorithm.

The analyses were carried out using the EPIDAT software package v.3 (Regional Ministry of Health of Galicia and Pan American Health Organization, PAHO-WHO), and the SPSS/PC for Windows statistical package v.24 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

The study meets the ethical requirements laid down in Order SAS 3470/2009 and the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles to be followed by medical research involving humans, and its subsequent amendments. It also complies with the regulations applicable to studies of its characteristics. For those reasons, the Ethics Committee for Research with Medicinal Products of the University Hospital Complex of the Canary Islands (Tenerife Province) gave its consent to the performance of the study.

Figure 2. Incidence of neutropenia in the different treatment groups.

Results

One hundred sixty-five liver transplants were performed between 2012 and 2017, of which 21 were excluded following the patients' death. This means that the final sample of our study was made up of 144 subjects (Figure 1).

Reasons for transplantation included cirrhosis of the liver (113), biliary cirrhosis (10), autoimmune hepatitis (10), and others (11). The most usual etiology in the hepatic cirrhosis group was alcoholic (36%), followed by HCV (19%) and compound etiology (13%).

Of all patients, 99 (69%) had to discontinue treatment with MMF. Causes for discontinuation included neutropenia (54%), change to a dual immunosuppressive regimen on medical orders (15%), tumor (10%) and other causes (21%).

The characteristics of the studied population are summarized in Table 1.

Of the 144 patients, 87 did not receive VGC and 57 were put on concomitant MMF + VGC treatment. Time to neutropenia was shorter in patients on combination treatment, $p = 0.001$. Thirty-seven percent of all patients (95% CI = 29-45) developed neutropenia during follow-up. Of those on MMF + VGC combination treatment, 56% developed neutropenia as compared with 24% in patients who only took MMF (Figure 2).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the sample

Variables	MMF + VGC (n = 57)	MMF (n = 87)	p
Sex			
Males	45 (79%)	61 (70%)	0.04
Females	12 (21%)	26 (30%)	
Age (years)	54	58	0.423
Hypertension			
Yes	9 (16%)	18 (21%)	0.461
No	48 (84%)	69 (79%)	
Diabetes			
Yes	19 (33%)	29 (33%)	0.999
No	38 (67%)	58 (67%)	
Baseline creatinine (mg/dL)	0.98	0.94	0.805
Creatinine clearance at baseline (mL/min)	80 ± 29	79 ± 28	0.944
Creatinine at discharge (mg/dL)	0.93	0.90	0.924
Creatinine clearance at discharge (mL/min)	85 ± 29	82 ± 25	0.512
Time to neutropenia (days)	113	351	0.001
Neutropenia	32 (56%)	25 (24%)	0.0001

MMF: mycophenolate mofetil; VGC: valganciclovir.

Table 2. Variables of the study adjusted to a binary logistic regression model

Variable	RR	95% CI	P
Sex (female)	3.13	1.24-7.21	0.016
MMF + VGC	4.97	2.25-11.00	0.0001
Diabetes	1.02	0.43-2.31	0.968
Age	0.98	0.94-1.02	0.237
Creatinine at baseline	0.99	0.98-1.01	0.437
Creatinine at discharge	1.01	0.99-1.03	0.328

RR: relative risk; CI: confidence interval; MMF: mycophenolate mofetil; VGC: valganciclovir.

A multivariate analysis adjusted for sex, age, diabetes, creatinine levels (at baseline and at discharge) and concomitant MMF and VGC treatment was conducted to determine the association of these variables with the risk of neutropenia. The binary logistic regression analysis confirmed that the risk of neutropenia was associated with the patients' sex and with concomitant use of MMF and VGC. Specifically, it was found that the risk of neutropenia involved in treating transplanted patients with MMF and VGC together was 4.97 times higher than that of treating them without that combination of drugs (RR: 4.97; IC95%: 2.25-11.00). As regards sex, it was found that females were 3.13 more likely to develop neutropenia than males (RR: 3.13; 95% CI: 1.24-7.21) (Table 2).

Discussion

The increased risk of neutropenia posed by concomitant use of MMF and VGC has been reported in previous studies^{5,9}. Our study, however, unlike Molina *et al.*, found statistically significant differences between concomitant use of these drugs and the appearance of neutropenia. This discrepancy could be due to the differences in patient ages, which in our study were higher (54 ± 10 years) than in Molina *et al.* (49.7 ± 12.7 years). Another factor that differs between the two studies was the VGC dose used as prophylaxis, which in Molina *et al.* was 1,440 mg/24 h on average, whereas in our study it was 900 mg/24 h.

Brum *et al.*⁶ and Zafrani *et al.*⁹ observed an increased incidence of neutropenia in patients with a renal transplant receiving concomitant treatment of MMF and VGC. It is to be expected that these same findings would apply to patients with a liver transplant like those included in our study.

Our study shows that concomitant use of MMF and VGC increases the risk of neutropenia in patients receiving a liver transplant, which may place them at a higher infection risk¹¹. This is particularly significant in transplanted patients as the development of an infection could result in the loss of the transplanted organ¹². An understanding of the interactions between MMF and VGC could prompt specialists to take steps to prevent the risks posed by their concomitant use. These could involve a reduction of the VGC dose^{6,13,14}, the replacement of MMF by another immunosuppressor¹⁵, or the reduction/discontinuation of MMF with a concomitant readjustment of the dosing of the other immunosuppressors.

Some studies propose potential solutions to reduce neutropenia¹³⁻¹⁶. Savvidaki *et al.* suggest substituting MMF with everolimus, an immunosuppressor with a different mechanism of action (selective mTOR inhibitor), which was shown to be associated to a lower risk of neutropenia. For their part, Imamura *et al.*, Halim *et al.* and Kalil *et al.* concluded that low doses of VGC (450 mg/24 h) were as efficient as high doses (900 mg/24 h) of the drug at preventing a cytomegalovirus infection. Moreover, those high doses resulted in a lower incidence of neutropenia. However, it must

be considered that none of these studies was specifically dedicated to patients with a liver transplant.

Limitations of this study have to do with the general limitations inherent in any retrospective cohort study, particularly selection bias. The reason for this is that these studies are typically commenced when the majority of patients have already experienced the event of interest, which is likely to increase the likelihood that such patients might participate in the study. Another limitation has to do with the fact that patients were receiving concomitant treatment with multiple drugs, which could have influenced the development of neutropenia. Moreover, variables such as etiology, BMI, and rejection episodes were not evaluated. Lastly, the size of the sample was not large enough to achieve the power estimated at the beginning of the study.

Performance of randomized studies will be necessary in the future to demonstrate our hypothesis. Future research should determine which therapeutic intervention can more safely and effectively decrease the risk of neutropenia, especially in patients receiving concomitant treatment with MMF and VGC: a reduction in the dose or duration of VGC, or a reduction in the dose of MMF with or without changing the rest of the immunosuppressive treatment. Whichever the decision, the alternative selected should not alter the effectiveness of the immunosuppressive treatment and of prophylaxis against cytomegalovirus.

It should also be underscored that this study found a higher incidence of neutropenia in females, which had not been observed by other authors. This finding should be corroborated in the future by larger well-designed studies.

In a nutshell, our study shows that the overall incidence of neutropenia in patients with a liver transplant is of 37% (95% CI = 29-45), with transplanted patients using MMF and VGC concomitantly showing the highest risk (56% vs 24% in patients receiving MMF alone; p = 0.001). This demonstrates that concomitant use of MMF and VGC increases the risk of neutropenia (RR: 4.97; IC95%: 2.25-11.00). Moreover, it was observed that female sex could play a role in the development of neutropenia (RR: 3.13; IC95%: 1.24-7.21).

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Presentation at congresses

This study was presented at the 63rd National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacists.

Contribution to the scientific literature

This manuscript shows that concomitant use of mycophenolate mofetil with valganciclovir increases the risk of neutropenia in patients with a hepatic transplant. This increased risk of neutropenia has been studied in patients with a renal transplant but not in liver transplant recipients. Neutropenia is a characteristic reaction to the two drugs analyzed. The study demonstrates that a synergistic effect occurs when they are used concomitantly.

Both drugs analyzed are part of the therapeutic arsenal commonly used in patients who have undergone liver transplantation. This means that understanding the risk faced by patients of developing neutropenia could be used by healthcare providers to adjust their clinical practice.

Bibliography

- Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A, Fabregat Prous J, *et al.* Actividad y resultados del trasplante hepático durante el período 1984-2012. Análisis del Registro Español de Trasplante Hepático. Med Clin (Barc). 2015;144(8):337-47. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.07.036
- Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiolo CE, *et al.* Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. Einstein (Sao Paulo). 2015;13(1):149-52. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3164

3. Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, Sapisochin G, Moreiras C, Campos-Varela I, *et al.* Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatol Int.* 2015;9(3):461-70. DOI: 10.1007/s12072-014-9577-x
4. Serrano Aullóa MT, Parra Moncasi E, Lorente Pérez S. Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(6):422-7. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.12.009
5. Molina Pérez E, Fernández Castroagudín J, Seijo Ríos S, Mera Calviño J, Tomé Martínez de Rituerto S, Otero Antón E, *et al.* Valganciclovir-induced leukopenia in liver transplant recipients: influence of concomitant use of mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2009;41(3):1047-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.02.033
6. Brum S, Nolasco F, Sousa J, Ferreira A, Possante M, Pinto JR, *et al.* Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2008;40(3):752-4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.02.048
7. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, *et al.* Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(4):611-20. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x
8. Zafrani L, Truffaut L, Kreis H, Etienne D, Rafat C, Lechaton S, *et al.* Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1816-25. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02699.x
9. Royer B, Zanetta G, Bérard M, Davani S, Tanter Y, Riffe G, *et al.* A neutropenia suggesting an interaction between valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Clin Transplant.* 2003;17(2):158-61. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2003.00052.x
10. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):198-206. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.010
11. Clairoux S, Fournier M, Amiel J, Tremblay M, Vinh D, *et al.* Risk Factors, Rejection and Infections Associated with Neutropenia in Solid Organ Transplantation: A Retrospective Study [abstract]. *Am J Transplant.* 2013 [accessed 03/2/2020];13(suppl 5). Available at: <https://atcmmeetingabstracts.com/abstract/risk-factors-rejection-and-infections-associated-with-neutropenia-in-solid-organ-transplantation-a-retrospective-study/>
12. Hosseini-Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, Dufresne SF, Boucher A, Jevnikar A, *et al.* A Multicenter Case-control Study of the Effect of Acute Rejection and Cytomegalovirus Infection on Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1320-6. DOI: 10.1093/cid/ciy682
13. Halim MA, Al-Otaibi T, Gheith O, Adel H, Mosaad A, Hasaneen AA, *et al.* Efficacy and Safety of Low-Dose Versus Standard-Dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Intermediate-Risk Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(5):526-34. DOI: 10.6002/ect.2015.0305
14. Halim MA, Al-Otaibi T, Gheith O, Adel H, Mosaad A, Hasaneen AA, *et al.* Efficacy and Safety of Low-Dose Versus Standard-Dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Intermediate-Risk Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(5):526-34. DOI: 10.6002/ect.2015.0305
15. Imamura T, Shiga T, Kinugawa K, Kato N, Endo M, Inaba T, *et al.* Successful conversion to everolimus after cytomegalovirus infection in a heart transplant recipient. *Int Heart J.* 2012;53(3):199-201. DOI: 10.1536/ihj.53.199
16. Savvidaki E, Kazakopoulos P, Papachristou E, Karavias D, Zavvos V, Voliotis G, *et al.* Replacement of mycophenolate acid with everolimus in patients who became neutropenic after renal transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(1):31-6. DOI: 10.6002/ect.2013.0109



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Adaptación nacional de la herramienta *Start Smart-Then Focus* para la optimización del uso de antimicrobianos

Spanish adaptation of the *Start Smart-Then Focus* tool for optimizing the use of antimicrobials

María Victoria Gil-Navarro¹, José María Gutiérrez-Urbón², Nabil El Fahimi³,
José Miguel Cisneros-Herreros⁴

¹Unidad Clínica de Farmacia, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario La Coruña, La Coruña, España. ³Servicio de Farmacia, United Lincolnshire Hospitals NHS Trust, Reino Unido. ⁴Unidad Clínica de Enfermedades infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Autor para correspondencia

María Victoria Gil-Navarro
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Hospital General. Servicio de Farmacia.
Semisótano
Avda. Manuel Siurot s/n.
41013 Sevilla, España.

Correo electrónico:
mariav.gil.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 28 de junio de 2020;
aceptado el 12 de octubre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11535

Cómo citar este trabajo

Gil-Navarro MV, Gutiérrez-Urbón JM, El Fahimi N, Cisneros-Herreros JM. Adaptación nacional de la herramienta *Start Smart-Then Focus* para la optimización del uso de antimicrobianos. *Farm Hosp*. 2021;45(2):82-8.

Resumen

Objetivo: La herramienta *Start Smart-Then Focus* del Sistema Nacional de Salud de Reino Unido es una herramienta de ayuda de los programas de optimización de antibióticos. El objetivo de este trabajo es la adaptación de la herramienta *Start Smart-Then Focus* al sistema de salud español.

Método: Se utilizó la metodología Delphi, mediante dos rondas de evaluación por correo electrónico. En la primera se envió un cuestionario con los criterios de la herramienta, estos fueron evaluados de forma independiente por 16 expertos. Puntuaron de 1-9 la idoneidad y aplicabilidad de cada criterio, y realizaron comentarios libres. La herramienta fue modificada y enviada de nuevo a todos los expertos, volvieron a puntuar individualmente, pero conociendo los resultados de la primera ronda.

Resultados: El primer cuestionario estaba constituido por 19 indicadores; 16 indicadores obtuvieron una mediana mayor de 7 en idoneidad y aplicabilidad, 3 indicadores obtuvieron mediana menor de 7 y 10 indicadores con mínimos menores de 5 en aplicabilidad. De 19 indicadores iniciales pasamos a 8; con 8 opciones dentro del sexto indicador.

Conclusiones: La adaptación de la herramienta *Start Smart-Then Focus* a nivel nacional puede ser de utilidad para implantarla en los programas de optimización de antibióticos y contribuir a la mejora del uso de los antimicrobianos.

PALABRAS CLAVE

Programas de optimización del uso de antimicrobianos;
Antiinfecciosos; Resistencias antimicrobianas;
Estudios de utilización de medicamentos;
Indicadores de calidad de la atención de la salud.

KEYWORDS

Antimicrobial stewardship; Anti-infective agents; Drug resistance;
Drug utilization; Quality indicators, health care.

Abstract

Objective: The *Start Smart-Then Focus* tool of the United Kingdom's National Health System is a tool to be implemented in antimicrobial stewardship programs. The objective of this work is the adaptation of *Start Smart-Then Focus* tool to the Spanish health system.

Method: Delphi methodology was used. Two rounds were conducted by email. In the first, a questionnaire was sent out that included the criteria of the tool. These criteria were independently assessed by 16 experts. They rated the suitability and applicability of each criterion on a scale from 1 to 9 and made free comments on each one. The tool was modified and sent out again to all the experts. They re-scored the questionnaire individually, while aware of the anonymized results of the first round.

Results: The first questionnaire was made up of 19 indicators. Of these, 16 indicators had a median of more than 7 in suitability and applicability. However, regarding applicability, 3 indicators had a median of less than 7 and 10 had a minimum of less than 5. From the initial 19 indicators, we obtained 8 final indicators and 8 options were added to the sixth indicator.

Conclusions: It would be very useful to implement the Spanish adaptation of the *Start Smart-Then Focus* tool in antimicrobial stewardship programs at a national level. It would also contribute to improving the use of antimicrobials.



Introducción

La selección y propagación de resistencias microbianas a los antibióticos es un problema a nivel mundial, siendo una de sus causas el inadecuado uso de los antimicrobianos¹. Una de las estrategias de los últimos años para mejorar el uso de los mismos ha sido la implantación de programas de optimización de antimicrobianos (PROA) en los hospitales y en el ámbito de la comunidad^{2,4}. Múltiples estudios han demostrado la eficacia de la implantación de PROA, consiguiendo mejorar el uso de los antibióticos, mostrando algunos estudios una reducción de resistencias y mejora de resultados en salud, como la disminución de infecciones por *Clostridioides difficile*, bacteriemias por microorganismos multirresistentes y candidemias^{5,7}.

Sin embargo, el problema del incremento de resistencias no está resuelto. Por este motivo, algunos sistemas de salud están desarrollando otras herramientas para implantarlas en los PROA. Este es el caso de la herramienta *Start Smart-Then Focus* (SSf), desarrollada por el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS)⁸. Con la implantación de esta herramienta han conseguido mejorar el uso de antimicrobianos en centros hospitalarios y ambulatorios⁹.

Para poder implantar herramientas de mejora del uso de antimicrobianos, desarrolladas en sistemas de salud diferentes, es necesario hacer una adaptación previa al medio en el que se quiere extrapolar^{10,11}.

El objetivo de este proyecto es la adaptación de la herramienta SSf al sistema de salud español a través del consenso entre un grupo de expertos.

Métodos

Se formó un comité coordinador de cuatro personas, formado por miembros de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad de Farmacia de Reino Unido y Sociedad Europea de Farmacia Hospitalaria. Posteriormente, uno de los farmacéuticos del comité coordinador realizó una estancia formativa en un hospital de Reino Unido para conocer el manejo e implantación de la herramienta.

Al mismo tiempo, se formó un grupo de expertos para participar en la fase de consenso de la herramienta. Los criterios de selección de los mismos fueron: expertos en PROA a nivel nacional, ser especialistas en farmacia hospitalaria, en enfermedades infecciosas, microbiología, pediatría, medicina intensiva o preventiva, o ser farmacéutico de atención primaria. El número de profesionales a seleccionar en cada perfil profesional fue en función de los profesionales más involucrados en PROA y los usuarios finales de esta herramienta. La selección fue representativa en función del tamaño y complejidad de sus centros de trabajo. Se seleccionaron inicialmente 18 profesionales, a través de sociedades científicas nacionales y grupos

PROA españoles. De estos 18 profesionales seleccionados, aceptaron 17 y los que finalmente contestaron ambas rondas fueron 16.

En la fase del consenso se utilizó la metodología Delphi con dos rondas de evaluación. En la primera ronda se envió un cuestionario por correo electrónico. En dicho cuestionario cada evaluador de forma independiente tenía que puntuar del 1 al 9 cada ítem, en idoneidad y en aplicabilidad. El valor 1 significaba estar completamente en desacuerdo, 9 estar completamente de acuerdo y 5 indicaba que era dudoso. También podían añadir comentarios en cada apartado.

La idoneidad se definió como "el indicador da respuesta a lo que queremos medir".

La aplicabilidad se definió como "el indicador es factible de implantar en los centros".

En la segunda ronda se envió otro cuestionario con modificaciones en función de los resultados de la primera ronda y en el que cada experto realizó una nueva valoración individual, pero conociendo los resultados de la primera ronda de forma anónima.

Las puntuaciones obtenidas del panel de expertos se analizaron según el procedimiento RAND/UCLA¹².

Cada criterio se clasificó como apropiado, inapropiado o dudoso en función de la mediana de las puntuaciones y el grado de desacuerdo.

Para definir el desacuerdo se utilizó la relación entre el rango entre percentiles (IPR) y el rango entre percentiles ajustado en función de la simetría (IPRAS). Un indicador se clasificó como con desacuerdo cuando el IPR era mayor que el IPRAS. El IPR se calculó como la diferencia entre el percentil 70 y el percentil 30 y el IPRAS según la fórmula: $IPRAS = 2,35 + 1,5 \cdot IA$, en la que IA es el índice de asimetría, que representa la distancia entre el punto central del IPR y el punto central (valor 5).

la constitución del grupo coordinador y comienzo de la estancia formativa fue en mayo de 2019.

El primer envío y análisis de resultados fue en septiembre y octubre 2019, y el segundo envío y análisis final en noviembre y diciembre de 2019.

Resultados

En base a los criterios de la herramienta SSf, el Comité propuso inicialmente 19 indicadores dentro del cuestionario, 16 indicadores para ser incluidos en la historia clínica y/o en los programas de prescripción electrónica y 3 indicadores más para llevar a cabo las auditorías y analizar el grado de adherencia a la herramienta (Tabla 1). Esta encuesta fue enviada en la primera ronda. La primera columna contiene los criterios de la herramienta, en la segunda columna se muestran los indicadores propuestos por el grupo coordinador (numerados del 1 al 19), la tercera y última columna son comentarios sobre los mismos.

Tabla 1. Primer cuestionario enviado al panel de expertos:

INDICADORES QUE DEBEN ESTAR DOCUMENTADOS EN LA HISTORIA CLÍNICA Y/O PROGRAMA DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

Criterios START-SMART	Indicador necesario a incluir en la historia clínica	Comentarios
<i>Do not start antimicrobial therapy unless there is clear evidence of infection</i>	1. Indicación (Justificación del inicio del tratamiento antimicrobiano)	Si existe evidencia de infección, existe una indicación para el tratamiento antibiótico (tratamiento empírico o dirigido)
<i>Take a thorough drug allergy history</i>	2. Registro y confirmación de alergias si no está confirmada	Revisar alergias es necesario cuando se realiza cualquier prescripción, ya sea un antibiótico u otro fármaco. En caso de sospecha se debe confirmar mediante petición de prueba
<i>Initiate prompt effective antibiotic treatment within one hour of diagnosis (or as soon as possible) in patients with severe sepsis or life-threatening infections. Avoid inappropriate use of broad-spectrum antibiotics</i>	3. Indicación (en historia clínica) y prescripción del antibiótico (en programa de prescripción electrónica)	Con la indicación podremos saber si el paciente ha tenido una infección grave. Para saber si se ha administrado el antibiótico adecuado y en menos de una hora tendremos que comprobarlo en el programa de prescripción electrónica
<i>Comply with local antimicrobial prescribing guidance</i>	4. Indicación (en historia clínica) y prescripción del antibiótico (en programa de prescripción electrónica)	Elección adecuada del agente antimicrobiano según guías locales o justificación en historia clínica si no se ajusta a las recomendaciones de las guías

Tabla 1 (cont.). Primer cuestionario enviado al panel de expertos:

INDICADORES QUE DEBEN ESTAR DOCUMENTADOS EN LA HISTORIA CLÍNICA Y/O PROGRAMA DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

Criterios START-SMART	Indicador necesario a incluir en la historia clínica	Comentarios
<i>Document clinical indication (and disease severity if appropriate), drug name, dose and route on drug chart and in clinical notes</i>	5. Indicación (en historia clínica) y prescripción del antibiótico (en programa de prescripción electrónica, incluyendo nombre, dosis y vía)	En la historia debe constar para qué indicación se han prescrito los antibióticos Y en el programa de prescripción electrónica debe estar prescrito el/los antibiótico/s, incluyendo dosis y vía de administración
<i>Include review/stop date or duration</i>	Ninguno	A veces no sabemos <i>a priori</i> la duración, y la revisión debe ser diaria. Este indicador está incluido posteriormente en FOCUS
<i>Obtain cultures prior to commencing therapy where possible (but do not delay therapy)</i>	6. Tipo de pruebas microbiológicas que han sido solicitadas	Debe constar en la historia clínica qué pruebas microbiológicas han sido solicitadas
<i>Prescribe single dose antibiotics for surgical prophylaxis where antibiotics have been shown to be effective</i>	7. Añadir duración de tratamiento al programa de prescripción electrónica (para que la suspensión del antibiótico sea automática). También pueden incluirse protocolos de profilaxis en el programa de prescripción electrónica que contemple la profilaxis antibiótica quirúrgica como dosis única	Con los programas de prescripción electrónica podremos comprobar cuántas dosis han sido prescritas
<i>Document the exact indication on the drug chart (rather than stating long term prophylaxis) for clinical prophylaxis</i>	8. Indicación (en historia clínica)	
Criterios FOCUS	Indicador necesario a incluir en la historia clínica	Comentarios
<i>Reviewing the clinical diagnosis and the continuing need for antibiotics at 48-72 hours and documenting a clear plan of action - the 'antimicrobial prescribing decision'</i>	9. Revisar diariamente y registrar en la historia clínica qué decisión se va a tomar sobre el tratamiento antibiótico	Todo tratamiento antimicrobiano debe ser revisado diariamente
<i>The five 'antimicrobial prescribing decision' options are:</i>	Se pasan de 5 a 8 opciones posibles sobre cada tratamiento antimicrobiano	
<i>Stop antibiotics if there is no evidence of infection</i>	10. Suspender	Se selecciona el mismo indicador
<i>Switch antibiotics from intravenous to oral</i>	11. Cambiar a vía oral	Se selecciona el mismo indicador
<i>Change antibiotics – ideally to a narrower spectrum – or broader if required</i>	12. Simplificar tratamiento o escalar tratamiento antimicrobiano (incluye sustitución por otro de mayor espectro o añadir otro antimicrobiano)	Se desdobra en dos indicadores: Simplificar y escalar
<i>Continue and document next review date or stop date</i>	13. Continuar (monitorizando eficacia y seguridad)	Se selecciona el mismo indicador, añadiendo que se debe monitorizar la eficacia y seguridad
<i>Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT)</i>	14. Continuar el tratamiento vía TADE (tratamiento antibiótico endovenoso domiciliario)	Se selecciona el mismo indicador
	15. Ajuste de dosis (incluida monitorización de niveles)	Nuevo indicador
	16. Añadir duración	Nuevo indicador
Indicador utilizado en la Metodología START, SMART y FOCUS para realizar la auditoría	PROPUESTA Indicadores seleccionados para realizar la auditoría	
<i>Specific indication is documented on the prescription chart for ALL antibiotics</i>	17. ¿Está documentada la indicación en la historia clínica ± Programa de prescripción electrónica?	
<i>Antibiotic choice is in line with Trust guidelines OR culture and sensitivity results OR following the advice of a Consultant Microbiologist OR there is a justified reason for deviation from the guidelines</i>	18. ¿El tratamiento es el más adecuado? (según guías aprobadas por el centro, resultados de microbiología, situación clínica del paciente) ¿La dosis, vía y forma de administración es la más adecuada?	
<i>There is a stop or review date annotated on the prescription for ALL antibiotics</i>	19. ¿Existe evidencia en la historia clínica ± Programa de prescripción electrónica de la decisión sobre el tratamiento antimicrobiano diariamente? Las ocho opciones posibles:	
<i>There is clear documentation of antibiotic review in the last 24 hrs in the medical notes</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Continuar (monitorizando eficacia y seguridad) - Suspender - Simplificar tratamiento - Escalar tratamiento antimicrobiano (incluye sustitución por otro de mayor espectro o añadir otro antimicrobiano) - Cambiar a vía oral - Ajuste de dosis (incluida monitorización de niveles) - Añadir duración - Continuar el tratamiento vía TADE (administración antibiótica endovenosa domiciliaria) 	
<i>For patients on antibiotic therapy for >3 days, there is a Day 3 Prescribing Decision clearly documented in the medical notes (Not applicable if on antibiotics for 3 days or less. Not applicable if on long term antibiotic prophylaxis)</i>		

Un total de 16 indicadores obtienen una mediana mayor de 7, hay 3 indicadores con una mediana menor de 7 en aplicabilidad y 10 indicadores con un mínimo menor de 5 en aplicabilidad, coincidiendo con indicadores en los que los expertos realizaron comentarios sobre la dificultad de implantación en sus centros.

En la tabla 2 se muestra el segundo cuestionario enviado, en el que la herramienta fue modificada en base a los comentarios y resultados. En este cuestionario se especifican los cambios (subrayados).

Las modificaciones realizadas en el segundo cuestionario fueron:

- Cambio de orden de los indicadores, para que fuera más ordenado cuando se evalúa un tratamiento antimicrobiano. Los indicadores sobre profilaxis antibiótica se añadieron al final.
- Unificación de ítems que tenían la misma información.

- Se suprimieron los indicadores para realizar la auditoría, y se incluyeron en cada criterio un indicador para analizar la adherencia de toda la herramienta.
- Se añadió información en los criterios y en indicadores con menor puntuación.

De 19 indicadores iniciales se pasó a 8 indicadores finales. Dentro del sexto indicador se añadieron 8 opciones, siendo este indicador “revisar diariamente o periodicidad establecida y registrar en la historia clínica qué decisión se va a tomar sobre el tratamiento antibiótico”. En la segunda ronda no hubo desacuerdo, todos los criterios e indicadores fueron apropiados, menos uno dudoso (administrar el antibiótico en menos de una hora en infecciones graves). Sólo un indicador obtuvo una mediana de aplicabilidad menor de 7 y 5 indicadores con un mínimo menor de 5.

Tabla 2. Segundo cuestionario enviado al panel de expertos. INFORMACIÓN QUE DEBE ESTAR DOCUMENTADA EN LA HISTORIA CLÍNICA ± PROGRAMA DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA E INDICADORES CONSTRUIDOS A PARTIR DE ESTA INFORMACIÓN Y QUE SERÁN UTILIZADOS PARA REALIZAR AUDITORÍAS

CRITERIOS START-SMART-FOCUS	Información necesaria a incluir en la historia clínica	INDICADOR	COMENTARIOS
<i>Do not start antimicrobial therapy unless there is clear evidence of infection</i>	1. Indicación (Justificación del inicio del tratamiento antimicrobiano)	El paciente tiene Indicación de tratamiento antibiótico: <u>1. SÍ</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u>	
<i>Take a thorough drug allergy history</i>	2. Registro de alergias. <u>Y si no está confirmada intentar hacerlo en la medida de lo posible</u>	<u>Las alergias están registradas:</u> <u>1. SÍ</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u>	Ha sido redactado de otra forma, ya que la aplicabilidad de confirmar la alergia no es posible en todos los centros
<i>Initiate prompt effective antibiotic treatment within one hour of diagnosis (or as soon as possible) in patients with severe sepsis or life-threatening infections. Avoid inappropriate use of broad-spectrum antibiotics</i>	3. Indicación ± <u>escala de gravedad</u> (en historia clínica) y prescripción del antibiótico (en programa de prescripción electrónica <u>u otros medios según servicio, centro</u>)	<u>Si el paciente tiene sepsis/shock séptico o infección grave que pueda comprometer su vida:</u> <u>Ha comenzado el tratamiento en menos de una hora desde el diagnóstico:</u> <u>1. SÍ</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u>	Se ha incluido ± escala de gravedad porque muchas veces no es suficiente con la indicación para saber si es una infección grave o no. También se ha incluido que la prescripción puede realizarse por otros medios, ya que a veces por urgencia se hace verbal y es necesario comprobar la prescripción en hojas de gráficas, urgencias, etc., para evaluar la hora de administración. Posteriormente sí es necesario que se prescriba en los programas de prescripción electrónica
<i>Comply with local antimicrobial prescribing guidance</i>	4. Indicación (en historia clínica) y prescripción del antibiótico (en programa de prescripción electrónica)	<u>El tratamiento es adecuado según guías locales, pruebas microbiológicas o situación clínica del paciente:</u> <u>1. SÍ</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u> <u>¿La dosis, vía y forma de administración son las más adecuadas?</u> <u>1. SÍ</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u> <u>Se han tomado las muestras microbiológicas adecuadas:</u> <u>1. SÍ</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u>	
<i>Obtain cultures prior to commencing therapy where possible (but do not delay therapy)</i>	5. Tipo de pruebas microbiológicas que han sido solicitadas ± <u>medidas de control del foco</u> (cuando sean <u>necesarias</u>)	<u>En caso de ser necesario medidas de control del foco, ¿han sido establecidas?:</u> <u>1. SÍ</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u> <u>4. N/A</u>	Este indicador era el número 6 en el primer cuestionario

Tabla 2 (cont.). Segundo cuestionario enviado al panel de expertos. INFORMACIÓN QUE DEBE ESTAR DOCUMENTADA EN LA HISTORIA CLÍNICA ± PROGRAMA DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA E INDICADORES CONSTRUIDOS A PARTIR DE ESTA INFORMACIÓN Y QUE SERÁN UTILIZADOS PARA REALIZAR AUDITORÍAS

Criterios START-SMART-FOCUS	Información necesaria a incluir en la historia clínica	INDICADOR	COMENTARIOS
<i>Reviewing the clinical diagnosis and the continuing need for antibiotics at 48-72 hours and documenting a clear plan of action - the 'antimicrobial prescribing decision'</i>	6. Revisar diariamente o según <u>la periodicidad establecida</u> y registrar en la historia clínica qué decisión se va a tomar sobre el tratamiento antibiótico	<u>El tratamiento es revisado diariamente o según la periodicidad establecida:</u> 1. <u>SÍ</u> 2. <u>NO</u> 3. <u>INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u>	Este indicador era el número 9 en el primer cuestionario Se ha añadido la posibilidad de revisar según periodicidad establecida (por ejemplo: mantener el fin de semana si no hay cambios y volver a revisar el lunes según el resultado de alguna prueba de imagen, cultivo, etc.), es decir, si el paciente está estable no ser tan estricto cuando se hace la auditoría
<i>Stop antibiotics if there is no evidence of infection</i>	6.1. Suspende		Este indicador era el número 10 en el primer cuestionario
<i>Switch antibiotics from intravenous to oral</i>	6.2. Cambiar a vía oral		Este indicador era el número 11 en el primer cuestionario
<i>Change antibiotics – ideally to a narrower spectrum – or broader if required</i>	6.3. Simplificar tratamiento 6.4. Escalar tratamiento antimicrobiano (incluye sustitución por otro de mayor espectro o añadir otro antimicrobiano)		Este indicador era el número 12 en el primer cuestionario En el primer cuestionario estaba unificado con el número 12 y en el segundo cuestionario es un nuevo indicador
<i>Continue and document next review date or stop date</i>	6.5. Continuar (monitorizando eficacia y seguridad)		Este indicador era el número 13 en el primer cuestionario
<i>Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (TADE)</i>	6.6. Continuar el tratamiento vía TADE (tratamiento antibiótico endovenoso domiciliario) <u>si está disponible en el centro</u>		Este indicador era el número 14 en el primer cuestionario Se ha añadido "si está disponible en el centro"
	6.7. Ajuste de dosis (incluida monitorización de niveles, <u>si está disponible en el centro</u>)		Este indicador era el número 15 en el primer cuestionario
	6.8. Añadir duración		Este indicador era el número 16 en el primer cuestionario
PROFILAXIS QUIRÚRGICA			
<i>Document the exact indication on the drug chart (rather than stating long term prophylaxis) for clinical prophylaxis</i>	7. Indicación (en historia clínica) y prescripción del antibiótico (en programa de prescripción electrónica)	<u>Indicación de profilaxis antibiótica:</u> 1. <u>SÍ</u> 2. <u>NO</u> 3. <u>INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u> <u>El tratamiento es adecuado según guías locales, pruebas microbiológicas o situación clínica del paciente:</u> 1. <u>SÍ</u> 2. <u>NO</u> 3. <u>INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u> <u>¿La dosis, vía y forma de administración son las más adecuadas?</u> 1. <u>SÍ</u> 2. <u>NO</u> 3. <u>INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u>	
<i>Prescribe single dose antibiotics for surgical prophylaxis where antibiotics have been shown to be effective</i>	8. Añadir duración de tratamiento de <u>la profilaxis</u> al programa de prescripción electrónica (para que la suspensión del antibiótico sea automática). También pueden incluirse protocolos de profilaxis en el programa de prescripción electrónica que contemple la profilaxis antibiótica quirúrgica como dosis única	<u>La profilaxis antibiótica ha sido prescrita con duración o dosis única:</u> 1. <u>SÍ</u> 2. <u>NO</u> 3. <u>INFORMACIÓN NO DISPONIBLE</u>	

Discusión

Nuestro estudio muestra la adaptación de la herramienta SSf del NHS al sistema de salud español. La herramienta final obtenida tiene numerosas modificaciones, resultado del consenso realizado por el panel de expertos. Se obtuvo acuerdo entre los expertos y la puntuación fue mayor en idoneidad con respecto a la aplicabilidad.

No hemos encontrado ningún estudio en el que se haya realizado la adaptación de la herramienta SSf del NHS a otro país. Todos los estudios publicados utilizando esta herramienta se han llevado a cabo en Reino Unido^{13,14}.

En el marco del NHS se ha publicado recientemente un estudio parecido al nuestro, utilizando metodología Delphi¹⁵, cuyo objetivo era diseñar una herramienta para hacer auditorías sobre adecuación de los tratamientos antibióticos, y basada en los criterios SSf. El número de participantes en el panel de expertos es superior a nuestro estudio, pero los indicadores seleccionados son menores y no comparables con los de nuestro estudio.

No se ha producido desacuerdo entre los expertos en ningún indicador, y los valores obtenidos en idoneidad y aplicabilidad han sido todos apropiados, menos en la aplicabilidad del criterio 3 (poder saber si se ha administrado el antibiótico en menos de una hora en infecciones graves), que es dudoso. El motivo es que actualmente es muy difícil analizar este criterio con los sistemas de información disponibles.

Los valores absolutos más altos se obtuvieron en idoneidad, esto demuestra que todos los expertos estaban muy de acuerdo en que el indicador era el idóneo, pero no estaban tan de acuerdo en que se pudiera aplicar. Los indicadores con menor aplicabilidad han sido: poder confirmar alergias, monitorizar niveles plasmáticos y utilizar programas de tratamiento antibiótico endovenoso domiciliario (TADE). Esta aplicabilidad depende del tipo de centro, de las infraestructuras y de la cartera de servicios de los mismos.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es la adaptación de una herramienta que incluye indicadores para auditar la implantación. Otra es que se basa en una herramienta validada en otro país, implantada en muchos centros hospitalarios y ambulatorios, y que es un estudio pionero en nuestro país, adaptado por un panel de expertos en PROA a nivel nacional.

El estudio también tiene limitaciones; la primera es la selección del panel de expertos, aunque se ha realizado cumpliendo los criterios de inclusión comentados anteriormente, no deja de ser una representación de los profesionales que utilizarán la herramienta. Por otro lado, la herramienta no ha sido validada aún en la práctica clínica, siendo la siguiente fase del estudio.

Podemos concluir que la adaptación de la herramienta SSf a nivel nacional puede ser de utilidad para implantarla en los PROA de hospital y de atención primaria, y puede ser una ayuda más para mejorar el uso de los antimicrobianos. Para ello, primero es necesario realizar un pilotaje, y

analizar los indicadores a lo largo del tiempo para establecer estrategias de mejora.

Financiación

Para la realización de la estancia formativa, María Victoria Gil-Navarro ha recibido financiación de la Consejería de Salud, Dirección General de Investigación y Gestión del conocimiento, Modalidad Estancias formativas de investigación e innovación. Expediente: EF-0468-2018. Convocatoria 2018-19.

Agradecimientos

Al panel de expertos:

Aurora Fernández-Polo. Farmacéutica Hospitalaria. Barcelona.
 José Garnacho-Montero. Médico. Medicina Intensiva. Sevilla.
 José Molina Gil-Bermejo. Médico. Enfermedades Infecciosas. Sevilla.
 Walter Goycochea-Valdivia. Médico. Pediatría. Sevilla.
 José Antonio LepeJiménez. Farmacéutico. Microbiología. Sevilla.
 Luis Eduardo López-Cortés. Médico. Enfermedades Infecciosas. Sevilla.
 M^o Eugenia Martínez-Núñez. Farmacéutica Hospitalaria. Getafe.
 Beatriz Mejuto-Pérez del Molino. Farmacéutica Hospitalaria. Lugo.
 M^o Teresa Pérez-Rodríguez. Médico. Enfermedades Infecciosas. Vigo.
 Leonor Perriáñez-Párraga. Farmacéutica Hospitalaria. Mallorca.
 Carmen Pinto-Nieto. Farmacéutica Hospitalaria. Granada.
 Carmen Rodríguez-González. Farmacéutica Hospitalaria. Madrid.
 M^o Eugenia Rodríguez-Mateos. Farmacéutica Hospitalaria. Cádiz.
 Elena Sánchez-Yáñez. Farmacéutica Hospitalaria. Málaga.
 Rocío Urrusuno-Fernández. Farmacéutica Atención Primaria. Sevilla.
 Raquel Valencia-Martín. Médico. Medicina Preventiva. Sevilla.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Aportación a la literatura científica

El estudio realiza una adaptación de la herramienta *Start Smart-Then Focus* del Sistema de salud de Reino Unido al sistema nacional español, creando una serie de criterios que deben estar en la historia clínica del paciente, junto con indicadores de calidad para poder evaluar la implantación de la herramienta y la adecuación del uso de los antimicrobianos.

El uso de esta herramienta en los programas de optimización de antibióticos permitirá conocer el grado de adecuación del uso de los antimicrobianos, y establecer estrategias de mejora.

Bibliografía

- World Health Organization Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet] 2014 [consultado 21/06/2019]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/97892241564748_eng.pdf?ua=1
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77. DOI: 10.1093/cid/ciw118
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22 e1-e3. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.09.018
- Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, Hernández-Soto R, Pajares I, Carrión I, et al. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(2):199-207. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30573-0
- Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:35. DOI: 10.1186/s13756-019-0471-0
- Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):990-1001. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0
- Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):1992-9. DOI: 10.1093/cid/cix692
- Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J; ARHAI Antimicrobial Stewardship Group. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart-Then Focus. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67 Suppl 1:i51-63. DOI: 10.1093/jac/dks202
- Ashiru-Oredope D, Doble A, Akpan MR, Hansraj S, Shebl NA, Ahmad R, et al. Antimicrobial Stewardship Programmes in Community Healthcare Organisations in England: A Cross-Sectional Survey to Assess Implementation of Programmes and National Toolkits. *Antibiotics (Basel)*. 2018;7(4):97. DOI: 10.3390/antibiotics7040097

10. Mills A. Health care systems in low- and middle-income countries. *N Engl J Med*. 2014;370(6):552-7. DOI: 10.1056/NEJMra1110897
11. Ten Oever J, Harmsen M, Schouten J, Ouwens M, van der Linden PD, Verduin CM, *et al.* Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(12):1273-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.005
12. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, Lacalle JR, Lazaro P. The RAND/UCLA appropriateness Method User's Manual. Santa Mónica: RAND Health; 2009.
13. Ashiru-Oredope D, Budd EL, Bhattacharya A, Din N, McNulty CA, Micallef C, *et al.* Implementation of antimicrobial stewardship interventions recommended by national toolkits in primary and secondary healthcare sectors in England: TARGET and Start Smart Then Focus. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(5):1408-14. DOI: 10.1093/jac/dkv492
14. Llewelyn MJ, Hand K, Hopkins S, Walker AS. Antibiotic policies in acute English NHS trusts: implementation of 'Start Smart-Then Focus' and relationship with *Clostridium difficile* infection rates. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(4):1230-5. DOI: 10.1093/jac/dku515
15. Hood G, Hand KS, Cramp E, Howard P, Hopkins S, Ashiru-Oredope D. Measuring Appropriate Antibiotic Prescribing in Acute Hospitals: Development of a National Audit Tool Through a Delphi Consensus. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(2):49. DOI: 10.3390/antibiotics8020049



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Spanish adaptation of the *Start Smart-Then Focus* tool for optimizing the use of antimicrobials

Adaptación nacional de la herramienta *Start Smart-Then Focus* para la optimización del uso de antimicrobianos

María Victoria Gil-Navarro¹, José María Gutiérrez-Urbón², Nabil El Fahimi³, José Miguel Cisneros-Herreros⁴

¹Unidad Clínica de Farmacia, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ²Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario La Coruña, La Coruña, Spain. ³Servicio de Farmacia, United Lincolnshire Hospitals NHS Trust, United Kingdom. ⁴Unidad Clínica de Enfermedades infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain.

Author of correspondence

María Victoria Gil-Navarro
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Hospital General. Servicio de Farmacia.
Semisótano
Avda. Manuel Siurot s/n.
41013 Sevilla, Spain.

Email:
maria.v.gil.sspa@juntadeandalucia.es

Received 28 June 2020;
Accepted 12 October 2020.
DOI: 10.7399/fh.11535

How to cite this paper

Gil-Navarro MV, Gutiérrez-Urbón JM, El Fahimi N, Cisneros-Herreros JM. Spanish adaptation of the *Start Smart-Then Focus* tool for optimizing the use of antimicrobials. *Farm Hosp.* 2021;45(2):82-8.

Abstract

Objective: The *Start Smart-Then Focus* tool of the United Kingdom's National Health System is a tool to be implemented in antimicrobial stewardship programs. The objective of this work is the adaptation of *Start Smart-Then Focus* tool to the Spanish health system.

Method: Delphi methodology was used. Two rounds were conducted by email. In the first, a questionnaire was sent out that included the criteria of the tool. These criteria were independently assessed by 16 experts. They rated the suitability and applicability of each criterion on a scale from 1 to 9 and made free comments on each one. The tool was modified and sent out again to all the experts. They re-scored the questionnaire individually, while aware of the anonymized results of the first round.

Results: The first questionnaire was made up of 19 indicators. Of these, 16 indicators had a median of more than 7 in suitability and applicability. However, regarding applicability, 3 indicators had a median of less than 7 and 10 had a minimum of less than 5. From the initial 19 indicators, we obtained 8 final indicators and 8 options were added to the sixth indicator.

Conclusions: It would be very useful to implement the Spanish adaptation of the *Start Smart-Then Focus* tool in antimicrobial stewardship programs at a national level. It would also contribute to improving the use of antimicrobials.

KEYWORDS

Antimicrobial stewardship; Anti-infective agents; Drug resistance; Drug utilization; Quality indicators, health care.

PALABRAS CLAVE

Programas de optimización del uso de antimicrobianos; Antiinfecciosos; Resistencias antimicrobianas; Estudios de utilización de medicamentos; Indicadores de calidad de la atención de la salud.

Resumen

Objetivo: La herramienta *Start Smart-Then Focus* del Sistema Nacional de Salud de Reino Unido es una herramienta de ayuda de los programas de optimización de antibióticos. El objetivo de este trabajo es la adaptación de la herramienta *Start Smart-Then Focus* al sistema de salud español.

Método: Se utilizó la metodología Delphi, mediante dos rondas de evaluación por correo electrónico. En la primera se envió un cuestionario con los criterios de la herramienta, estos fueron evaluados de forma independiente por 16 expertos. Puntuaron de 1-9 la idoneidad y aplicabilidad de cada criterio, y realizaron comentarios libres. La herramienta fue modificada y enviada de nuevo a todos los expertos, volvieron a puntuar individualmente, pero conociendo los resultados de la primera ronda.

Resultados: El primer cuestionario estaba constituido por 19 indicadores; 16 indicadores obtuvieron una mediana mayor de 7 en idoneidad y aplicabilidad, 3 indicadores obtuvieron mediana menor de 7 y 10 indicadores con mínimos menores de 5 en aplicabilidad. De 19 indicadores iniciales pasamos a 8; con 8 opciones dentro del sexto indicador.

Conclusiones: La adaptación de la herramienta *Start Smart-Then Focus* a nivel nacional puede ser de utilidad para implantarla en los programas de optimización de antibióticos y contribuir a la mejora del uso de los antimicrobianos.



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

Introduction

The spread of antimicrobial resistance is a worldwide problem. Among its causes is the inappropriate use of antimicrobials¹. A recent strategy to improve their use is the implementation of antimicrobial stewardship programs (ASPs) in hospital and community environments^{2,4}. Several studies have demonstrated the effectiveness of implementing ASP, as shown by improvements in antibiotic use, while others have reported reduced resistance and improved health outcomes, such as reductions in *Clostridioides difficile* infection, in bacteremia due to multidrug resistance, and in hospital-acquired candidemia⁵⁻⁷.

However, the problem of increased resistance remains unresolved. For this reason, some health systems are developing other tools to be implemented in ASP. An example of this approach is the *Start Smart-Then Focus* (SSiF) tool developed by the United Kingdom's National Health System (NHS)⁸. Following its implementation, the use of antimicrobials has improved in hospital and outpatient centres⁹.

Tools developed in other health systems to improve the use of antimicrobials have to be adapted to the target health system in order to be implemented^{10,11}.

The objective of this study was to adapt the SSiF tool to the Spanish health system through an expert panel consensus process.

Methods

A 4-person coordinating committee was formed, comprising members of the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, the UK Pharmaceutical Society, and the European Society of Hospital Pharmacy. Subsequently, one of the pharmacists of the coordinating committee undertook a stay in a UK hospital to train in the management and implementation of the tool.

At the same time, an expert panel was formed to participate in the consensus process. The following selection criteria were applied: members of the panel had to be experts in ASP at a national level, specialists in hospital pharmacy, infectious diseases, microbiology, pediatrics, intensive or preventive medicine, or primary care pharmacists. The number of experts selected for each professional profile was based on the profiles of those most involved in ASP and the end users of this tool. The selection took into account the size and complexity of the centres where the experts worked. An initial panel of 18 experts was selected through Spanish national scientific societies and ASP groups. Of these, 17 experts accepted the invitation to participate, although only 16 completed both rounds of assessment.

Delphi methodology was used to reach consensus via two assessment rounds. In the first round, a questionnaire was sent to each member by e-mail. Each expert individually scored each item on suitability and applicability using a scale ranging from 1 to 9, where a score of 1 indicated complete disagreement, 5 indicated doubt, and 9 indicated complete agreement. Comments could also be added in each section.

Suitability was defined as follows: "The indicator corresponds to what is being measured".

Applicability was defined as follows: "It is feasible to implement the indicator in the centres".

In the second round, another questionnaire that had been modified according to the results of the first round was sent out. Each expert individually scored the items again, while aware of the anonymized results of the first round.

The scores obtained from the expert panel were analysed using the RAND/UCLA procedure¹².

Each criterion was classified as appropriate, inappropriate, or questionable based on median scores and the degree of disagreement.

Disagreement was defined according to the relationship between the interpercentile range (IPR) and the interpercentile range adjusted for symmetry (IPRAS). Disagreement on a given indicator was recorded when the IPR was higher than the IPRAS. The IPR was calculated as the difference between the 70th and 30th percentiles and the IPRAS according to the following formula: $IPRAS = 2.35 + 1.5 \cdot AI$, where AI is the asymmetry index, which represents the distance between the central point of the IPR and the central point (value 5).

The coordinating group was formed and the training stay began in May 2019.

The first mail-out and analysis of results took place in September and October 2019, and the second mail-out and final analysis took place in November and December 2019.

Results

Based on the SSiF criteria, the Committee initially proposed the inclusion of 19 indicators within the questionnaire, 16 indicators in the clinical history or electronic prescription programs, and 3 indicators to audit and analyse the degree of adherence to the tool (Table 1). This questionnaire was sent out in the first round. The first column of table 1 contains the SSiF criteria, the second column shows the indicators proposed by the coordinating group (numbered from 1 to 19), and the final column contains comments on them.

Table 1. First questionnaire sent to the expert panel:

INDICATORS TO BE DOCUMENTED IN THE CLINICAL HISTORY AND/OR ELECTRONIC PRESCRIPTION PROGRAM

Criteria START-SMART	Indicator to be included in the clinical history	Comments
<i>Do not start antimicrobial therapy unless there is clear evidence of infection</i>	1. Indication (reason for starting antimicrobial treatment)	If there is evidence of infection, there is an indication for antibiotic treatment (empirical or targeted treatment)
<i>Take a thorough drug allergy history</i>	2. If unconfirmed, confirm and record allergies	Allergy testing is needed when any prescription is made, whether for an antibiotic or another drug. If allergy suspected, it should be confirmed by requesting an allergy test
<i>Initiate prompt effective antibiotic treatment within one hour of diagnosis (or as soon as possible) in patients with severe sepsis or life-threatening infections. Avoid inappropriate use of broad-spectrum antibiotics</i>	3. Indication (in clinical history) and antibiotic prescription (in the electronic prescription program)	This indication would provide information on whether the patient had severe sepsis. The electronic prescription program should be consulted to know whether the right antibiotic has been administered within 1 hour
<i>Comply with local antimicrobial prescribing guidance</i>	4. Indication (in clinical history) and antibiotic prescription (in electronic prescription program)	Appropriate choice of antimicrobial agent according to local guidelines or reason given in clinical history for nonadherence to guideline recommendations

Table 1 (cont.). First questionnaire sent to the expert panel:

INDICATORS TO BE DOCUMENTED IN THE CLINICAL HISTORY AND/OR ELECTRONIC PRESCRIPTION PROGRAM

Criteria START-SMART	Indicator to be included in the clinical history	Comments
Document clinical indication (and disease severity if appropriate), drug name, dose and route on drug chart and in clinical notes	5. Indication (in clinical history) and antibiotic prescription (in electronic prescription program, including drug name, dose, and route)	The clinical history should state for which indication the antibiotics were prescribed The electronic prescription program must include the antibiotic/s to be prescribed, including dose and administration route
Include review/stop date or duration	None	Sometimes duration is not known a priori and so daily reviews must be conducted. This indicator is included later in FOCUS
Obtain cultures prior to commencing therapy where possible (but do not delay therapy)	6. Type of microbiological tests that have been requested	The clinical history must show which microbiological tests have been requested
Prescribe single dose antibiotics for surgical prophylaxis where antibiotics have been shown to be effective	7. Enter treatment duration in the electronic prescription program (such that antibiotic treatment is automatically discontinued). The electronic prescription program can also include prophylaxis protocols that allow a single dose as surgical antibiotic prophylaxis	The electronic prescription programs can be used to check how many doses have been prescribed
Document the exact indication on the drug chart (rather than stating long term prophylaxis) for clinical prophylaxis	8. Indication (in clinical history)	
Criteria FOCUS	Indicator to be included in the clinical history	Comments
Reviewing the clinical diagnosis and the continuing need for antibiotics at 48-72 hours and documenting a clear plan of action - the 'antimicrobial prescribing decision'	9. Review treatment daily and record decisions on antibiotic treatment in the patient's clinical history	All antimicrobial treatments should be reviewed daily
The five 'antimicrobial prescribing decision' options are:	Changed from 5 to 8 possible options for each antimicrobial treatment	
Stop antibiotics if there is no evidence of infection	10. Discontinue	Select the same indicator
Switch antibiotics from intravenous to oral	11. Switch to oral route	Select the same indicator
Change antibiotics – ideally to a narrower spectrum – or broader if required	12. Simplify treatment or scale up antimicrobial treatment (includes replacement with a broader-spectrum antibiotic or the addition of another antimicrobial)	Divided into two indicators: simplify and scale
Continue and document next review date or stop date	13. Continue (monitoring efficiency and safety)	Select the same indicator, adding that efficiency and safety should be monitored
Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (TADE)	14. Continue treatment via OPAT (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy)	Select the same indicator
	15. Dose adjustment (including monitoring levels)	New indicator
	16. Add duration	New indicator
Indicator used for auditing in the START, SMART, and FOCUS Methodology	PROPOSAL Indicators selected for auditing	
Specific indication is documented on the prescription chart for ALL antibiotics	17. Is the indication documented in the clinical history and/or the electronic prescription program?	
Antibiotic choice is in line with Trust guidelines OR culture and sensitivity results OR following the advice of a Consultant Microbiologist OR there is a justified reason for deviation from the guidelines	18. Is the treatment the most appropriate (according to centre-approved guidelines, microbiology results, and clinical situation of the patient)? Are the dose, route, and form of administration the most appropriate?	
There is a stop or review date annotated on the prescription for ALL antibiotics	19. Have decisions on the antimicrobial treatment been recorded each day in the clinical history and/or electronic prescription program? There are 8 possible options: – Continue (monitoring efficacy and safety) – Discontinue – Simplify treatment – Scale up antimicrobial treatment (includes replacement with a broader-spectrum antibiotic or the addition of another antimicrobial) – Switch to oral route – Dose adjustment (including monitoring levels) – Add duration – Continue treatment via OPAT (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy)	
There is clear documentation of antibiotic review in the last 24 hrs in the medical notes		
For patients on antibiotic therapy for >3 days, there is a Day 3 Prescribing Decision clearly documented in the medical notes (Not applicable if on antibiotics for 3 days or less. Not applicable if on long term antibiotic prophylaxis)		

16 indicators had a median of more than 7 in suitability and applicability. Regarding applicability, 3 indicators had a median of less than 7 and 10 had a minimum of less than 5. The latter value coincided with those indicators on which the experts gave feedback on the difficulty of implementing them in their centres.

Table 2 shows the second questionnaire, after the tool had been modified based on previous comments and results. In this questionnaire, all changes have been underlined.

The second questionnaire was modified as follows:

- The order of the indicators was changed to facilitate the assessment of an antimicrobial treatment. The indicators on antibiotic prophylaxis were added at the end.
- Items that conveyed the same information were combined.

- The indicators used for auditing were deleted, and an indicator for analysing adherence to the tool as a whole was included in each criterion.
- Information was added to the criteria and to lower-scoring indicators.

From the initial 19 indicators, we obtained 8 final indicators. Eight options were added to the sixth indicator: "Review daily or at established intervals and record in the clinical history what decision is to be made regarding antibiotic treatment". In the second round, there were no disagreements and all the criteria and indicators were considered appropriate. However, there were doubts concerning one indicator: initiate prompt effective antibiotic treatment within 1 hour of diagnosis in patients with severe sepsis or life-threatening infections. Regarding applicability, only one indicator had a median of less than 7 and 5 indicators had a minimum of less than 5.

Table 2. Second questionnaire sent to the expert panel. INFORMATION TO BE DOCUMENTED IN THE CLINICAL HISTORY AND/OR ELECTRONIC PRESCRIPTION PROGRAM AND INDICATORS CONSTRUCTED WITH THIS INFORMATION FOR CONDUCTING AUDITS

Criteria START-SMART-FOCUS	Information to be included in the clinical history	INDICATOR	COMMENTS
<i>Do not start antimicrobial therapy unless there is clear evidence of infection</i>	1. Indication (reason for starting antimicrobial treatment)	<u>Patient has an indication for antibiotic treatment:</u> <u>1. YES</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMATION UNAVAILABLE</u>	
<i>Take a thorough drug allergy history</i>	2. Record allergies. <u>If unconfirmed, make every effort to do so</u>	<u>Allergies are recorded:</u> <u>1. YES</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMATION UNAVAILABLE</u>	This item has been reworded, because it is not possible to confirm allergies in all centres
<i>Initiate prompt effective antibiotic treatment within one hour of diagnosis (or as soon as possible) in patients with severe sepsis or life-threatening infections. Avoid inappropriate use of broad-spectrum antibiotics</i>	3. Indication with <u>a \pm severity scale</u> (in clinical history) and antibiotic prescription (in electronic prescription program or other means according to <u>service, centre, etc.</u>)	<u>If the patient has sepsis/septic shock or severe life-threatening infection Treatment has begun within 1 hour of diagnosis:</u> <u>1. YES</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMATION UNAVAILABLE</u>	A +/- severity scale has been included because sometimes the indication alone is insufficient to know whether the infection is severe or not. It has also been documented that the prescription can be made by other means, because in emergency situations the prescription is sometimes requested verbally, making it necessary to check the prescription on patient charts, emergency charts, and so on, to be able to assess the time of administration. Subsequently, the prescription must be included in the electronic prescription programs
<i>Comply with local antimicrobial prescribing guidance</i>	4. Indication (in clinical history) and antibiotic prescription (in electronic prescription program)	<u>Treatment is appropriate according to local guidelines, microbiological tests, or the patient's clinical situation:</u> <u>1. YES</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMATION UNAVAILABLE</u> <u>Are the dose, route, and form of administration the most appropriate?</u> <u>1. YES</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMATION UNAVAILABLE</u>	
<i>Obtain cultures prior to commencing therapy where possible (but do not delay therapy)</i>	5. Type of microbiological tests requested <u>and/or measures to control the outbreak (when needed)</u>	<u>The appropriate microbiological samples have been taken:</u> <u>1. YES</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMATION UNAVAILABLE</u> <u>If needed, have measures been established to control the outbreak?</u> <u>1. YES</u> <u>2. NO</u> <u>3. INFORMATION UNAVAILABLE</u> <u>4. N/A</u>	This indicator was number 6 in the first questionnaire

Table 2 (cont.). Second questionnaire sent to the expert panel. INFORMATION TO BE DOCUMENTED IN THE CLINICAL HISTORY AND/OR ELECTRONIC PRESCRIPTION PROGRAM AND INDICATORS CONSTRUCTED WITH THIS INFORMATION FOR CONDUCTING AUDITS

Criteria START-SMART-FOCUS	Information to be included in the clinical history	INDICATOR	COMMENTS
<i>Reviewing the clinical diagnosis and the continuing need for antibiotics at 48-72 hours and documenting a clear plan of action - the 'antimicrobial prescribing decision'</i>	6. Review daily or <u>at established intervals</u> and record in the clinical history what decision is to be made regarding antibiotic treatment	<u>The treatment is reviewed daily or according to established intervals:</u> 1. YES 2. NO 3. INFORMATION UNAVAILABLE	This indicator was number 9 in the first questionnaire The possibility has been added of reviewing at established intervals (e.g. maintain treatment over the weekend if there are no changes and review again on Monday according to the results of imaging studies, cultures, etc). That is, if the patient is stable, the audit can be done in a more flexible way
<i>Stop antibiotics if there is no evidence of infection</i>	6.1. Discontinue		This indicator was number 10 in the first questionnaire
<i>Switch antibiotics from intravenous to oral</i>	6.2. Switch to oral route		This indicator was number 11 in the first questionnaire
<i>Change antibiotics – ideally to a narrower spectrum – or broader if required</i>	6.3. Simplify treatment 6.4. Scale up antimicrobial treatment (includes replacement with a broader-spectrum antibiotic or the addition of another antimicrobial)		This indicator was number 12 in the first questionnaire In the first questionnaire, this item was combined with item number 12: however, in the second questionnaire it is a new indicator
<i>Continue and document next review date or stop date</i>	6.5. Continue (monitoring efficiency and safety)		This indicator was number 13 in the first questionnaire
<i>Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (TADE)</i>	6.6. Continue treatment with <u>OPAT if available at the centre</u>		This indicator was number 14 in the first questionnaire The phrase “if available in the centre” has been added
	6.7. Dose adjustment (including level monitoring, <u>if available at the centre</u>)		This indicator was number 15 in the first questionnaire
	6.8. Add duration		This indicator was number 16 in the first questionnaire
SURGICAL PROPHYLAXIS			
<i>Document the exact indication on the drug chart (rather than stating long term prophylaxis) for clinical prophylaxis</i>	7. Indication (in clinical history) and antibiotic prescription (in electronic prescription program)	<u>Indication for antibiotic prophylaxis:</u> 1. YES 2. NO 3. INFORMATION UNAVAILABLE Treatment is appropriate according to local guidelines, microbiological tests, or the patient's clinical situation: 1. YES 2. NO 3. INFORMATION UNAVAILABLE <u>Are the dose, route, and form of administration the most appropriate?</u> 1. YES 2. NO 3. INFORMATION UNAVAILABLE	
<i>Prescribe single dose antibiotics for surgical prophylaxis where antibiotics have been shown to be effective</i>	8. Add prophylactic treatment duration to the electronic prescription program (such that antibiotic treatment is automatically discontinued). The electronic prescription program can also include prophylaxis protocols that allow a single dose as surgical antibiotic prophylaxis	<u>Antibiotic prophylaxis has been prescribed as a course of treatment or as a single dose</u> 1. YES 2. NO 3. INFORMATION UNAVAILABLE	

Discussion

The present study describes the adaptation of the UK's NHS SSiF tool to the Spanish health system. The final tool underwent several modifications based on an expert panel consensus process. Agreement was obtained among the experts and higher scores were obtained for suitability than for applicability.

To the best of our knowledge, this study is the first to adapt the UK's NHS SSiF tool to another country. All published studies using this tool have been conducted in the UK^{13,14}.

A study similar to ours was recently conducted within the setting of the UK NHS using Delphi methodology¹⁵. Its objective was to design a tool to audit the suitability of antibiotic treatments based on SSiF criteria. There were more participants in the expert panel than in our study, but fewer indicators were selected and they were not comparable to those used in our study.

There were no disagreements among the experts on any indicator and the suitability and applicability values were appropriate. However, there were doubts concerning the applicability of criterion 3 (initiate prompt effective antibiotic treatment within 1 hour of diagnosis in patients with severe sepsis or life-threatening infections). The reason underlying this exception is that it is currently very difficult to analyse this criterion using the information systems available.

The highest scores were obtained on suitability, showing that all the experts strongly agreed that the indicator was suitable; however, scores on applicability were somewhat lower. The indicators with lower applicability scores were as follows: to be able to confirm allergies, monitor plasma levels, and use outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) programs. Their applicability depends on the type of centre, infrastructure, and health service portfolio.

One of the strengths of this study is that the adapted tool includes indicators to audit implementation. Another strength is that it is based on a tool that has been validated in another country and implemented in many hospital and outpatient centres. It is also a pioneering study conducted in Spain and adapted by a panel of experts in ASPs at the national level.

The study has some limitations. The first concerns the selection of the expert panel. Although selection took place according to the inclusion criteria mentioned above, it only represents the professionals who will use the tool. Furthermore, the tool has not yet been validated in clinical practice, which represents the next phase of the study.

We suggest that it could be very useful to implement the Spanish adaptation of the SSiF tool in Hospital and Primary Care ASPs and that it could prove to be an additional aid in improving the use of antimicrobials. To this end, a pilot study is needed and the indicators should be analysed over time to establish improvement strategies.

Bibliography

- World Health Organization Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet] 2014 [accessed 21/06/2019]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77. DOI: 10.1093/cid/ciw118
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22 e1-e3. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.09.018
- Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, Hernández-Soto R, Pajares I, Carrión L, et al. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(2):199-207. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30573-0
- Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:35. DOI: 10.1186/s13756-019-0471-0
- Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):990-1001. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0
- Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):1992-9. DOI: 10.1093/cid/cix692
- Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J; ARHAI Antimicrobial Stewardship Group. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart-Then Focus. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67 Suppl 1:i51-63. DOI: 10.1093/jac/dks202
- Ashiru-Oredope D, Doble A, Akpan MR, Hansraj S, Shebl NA, Ahmad R, et al. Antimicrobial Stewardship Programmes in Community Healthcare Organisations in England: A Cross-Sectional Survey to Assess Implementation of Programmes and National Toolkits. *Antibiotics (Basel)*. 2018;7(4):97. DOI: 10.3390/antibiotics7040097
- Mills A. Health care systems in low- and middle-income countries. *N Engl J Med*. 2014;370(6):552-7. DOI: 10.1056/NEJMr1110897
- Ten Oever J, Harmsen M, Schouten J, Ouwens M, van der Linden PD, Verduin CM, et al. Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(12):1273-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.005

Funding

The training stay of María Victoria Gil-Navarro was funded by the Spanish Ministry of Health, General Directorate of Research and Knowledge Management, Modality Training stays for research and innovation. Project number: EF-0468-2018. Call for proposals 2018-19.

Acknowledgements

We would like to extend our thanks to the expert panel:

Aurora Fernández-Polo, Hospital Pharmacist, Barcelona, Spain.
 José Garnacho-Montero, Physician, Intensive Medicine, Seville, Spain.
 José Molina Gil-Bermejo, Physician, Infectious Diseases, Seville, Spain.
 Walter Goycochea-Valdivia, Physician, Pediatrics, Seville, Spain.
 José Antonio Lepe-Jiménez, Pharmacist, Microbiology, Seville, Spain.
 Luis Eduardo López-Cortés, Physician, Infectious Diseases, Seville, Spain.
 María Eugenia Martínez-Núñez, Hospital Pharmacist, Getafe, Spain.
 Beatriz Mejuto-Pérez del Molino, Hospital Pharmacist, Lugo, Spain.
 María Teresa Pérez-Rodríguez, Physician, Infectious Diseases, Vigo, Spain.
 Leonor Perriñez-Párraga, Hospital Pharmacist, Mallorca, Spain.
 Carmen Pinto-Nieto, Hospital Pharmacist, Granada, Spain.
 Carmen Rodríguez-González, Hospital Pharmacist, Madrid, Spain.
 María Eugenia Rodríguez-Mateos, Hospital Pharmacist, Cádiz, Spain.
 Elena Sánchez-áñez, Hospital Pharmacist, Málaga, Spain.
 Rocío Urrusuno-Fernández, Primary Care Pharmacist, Seville, Spain.
 Raquel Valencia-Martín, Physician, Preventive Medicine, Seville, Spain.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The *Start Smart-Then Focus* tool of the United Kingdom's National Health System (NHS) adapted to the Spanish national health system. The creation of a set of criteria that must be included in the patient's clinical history, along with quality indicators to assess the implementation of the tool and the appropriate use of antimicrobials.

This tool can be used in antibiotic optimization programs to determine the degree of appropriateness of antimicrobial use and establish improvement strategies.

12. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, Lacalle JR, Lazaro P. The RAND/UCLA appropriateness Method User's Manual. Santa Mónica: RAND Health; 2009.
13. Ashiru-Oredope D, Budd EL, Bhattacharya A, Din N, McNulty CA, Micallef C, *et al.* Implementation of antimicrobial stewardship interventions recommended by national toolkits in primary and secondary healthcare sectors in England: TARGET and Start Smart Then Focus. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(5):1408-14. DOI: 10.1093/jac/dkv492
14. Llewelyn MJ, Hand K, Hopkins S, Walker AS. Antibiotic policies in acute English NHS trusts: implementation of 'Start Smart-Then Focus' and relationship with *Clostridium difficile* infection rates. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(4):1230-5. DOI: 10.1093/jac/dku515
15. Hood G, Hand KS, Cramp E, Howard P, Hopkins S, Ashiru-Oredope D. Measuring Appropriate Antibiotic Prescribing in Acute Hospitals: Development of a National Audit Tool Through a Delphi Consensus. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(2):49. DOI: 10.3390/antibiotics8020049



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Cómo ha impactado la COVID-19 a nivel mundial en el papel del farmacéutico

How COVID-19 has impacted the role of pharmacists around the world

Dominique Jordan¹, Josep M. Guiu-Segura², Gonçalo Sousa-Pinto³,
Lin-Nam Wang⁴

¹Presidente de la Federación Internacional de Farmacéuticos (FIP). ²Vicepresidente por Europa, Sección de Farmacia Hospitalaria (FIP). ³Director de Desarrollo y Transformación de la Práctica Hospitalaria (FIP). ⁴Director de Comunicación y Sensibilización (FIP).

Autor para correspondencia

Lin-Nam Wang
Federación Internacional
de Farmacéuticos (FIP)
Andries Bickerweg 5
2517 JP La Haya, Países Bajos.

Correo electrónico:
Lin-Nam@fip.org

Recibido el 1 de febrero de 2020;
aceptado el 7 de febrero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11652

Cómo citar este trabajo

Jordan D, Guiu-Segura JM, Sousa-Pinto G, Wang LN. Cómo ha impactado la COVID-19 a nivel mundial en el papel del farmacéutico. Farm Hosp. 2021;45(2):89-95.

Resumen

Los farmacéuticos de todo el mundo están enfrentándose al desafío planteado por la COVID-19 y demostrando su compromiso para con las comunidades a las que sirven. A medida que la pandemia pone al límite los sistemas sanitarios de todo el mundo, los farmacéuticos están demostrando hasta qué punto son parte integral de dichos sistemas. Los farmacéuticos de las oficinas de farmacia han respaldado las iniciativas gubernamentales contra la pandemia y garantizado que los pacientes puedan disponer de sus medicamentos. Los farmacéuticos hospitalarios han tenido que ir más allá de su ámbito de actuación habitual para proporcionar cuidados a los pacientes al tiempo que intentaban gestionar la escasez de medicamentos en las unidades de cuidados intensivos. Los investigadores en farmacia han trabajado con denuedo en el desarrollo de vacunas eficaces y en identificar tratamientos efectivos. En resumen, la profesión farmacéutica en su conjunto ha demostrado su pericia, fortaleza, coraje y alta dedicación al paciente.

La Federación Internacional de Farmacéuticos, que representa a la profesión a nivel mundial, tiene la misión de contribuir al avance de la farmacia en todo el mundo compartiendo buenas prácticas e iniciativas innovadoras con farmacéuticos de todo el planeta. Este artículo evidencia hasta qué punto los farmacéuticos han estado implicados durante la crisis de la COVID-19, proporcionando ejemplos procedentes de varios países. Pone de manifiesto, por ejemplo, cómo la telefarmacia ha adquirido mayor

Abstract

All over the world pharmacists are standing up to the challenge of COVID-19 and showing their commitment to the communities they serve. As the COVID-19 pandemic has tested global health systems to their limits, pharmacy professionals have shown themselves to be an integral part of them. Community pharmacists have supported government initiatives to control the pandemic and have ensured patients continued to receive their medicines. Hospital pharmacists have been moving beyond their specialties to help provide critical care to patients while dealing with ICU drug shortages. Pharmaceutical scientists have been involved in finding effective vaccines and identifying effective treatments. In short, the pharmacy profession has been demonstrating expertise, strength, courage and dedication to care at the highest level.

The International Pharmaceutical Federation (FIP), which represents the pharmacy profession globally, has a mission to advance pharmacy worldwide by sharing best pharmacy practice and innovation with the world. In this article, it describes how pharmacy has stepped up during the COVID-19 crisis by giving examples from several countries. It highlights, for example, how virtual practice became more prominent as face-to-face meetings became impossible, how pharmacists' scope of practice has been extended, and how pharmacy educators have embraced digital technologies to teach and assess students remotely. In particular, the

PALABRAS CLAVE

Farmacia; Farmacéuticos; COVID-19; Pandemia;
Ámbito de actuación; Servicios farmacéuticos;
Accesibilidad a los servicios sanitarios; Salud global.

KEYWORDS

Pharmacy; Pharmacists; COVID-19; Pandemic;
Scope of practice; Pharmaceutical services;
Health services accessibility; Global health.



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.

protagonismo al resultar imposibles las consultas presenciales; cómo se han ampliado las responsabilidades del farmacéutico; y cómo los profesores de farmacia han sacado partido a las tecnologías digitales para impartir clases y evaluar al alumnado de forma remota. El artículo destaca en especial la participación del farmacéutico en los programas de vacunación contra la COVID-19 en Australia, Canadá, Alemania, Irlanda, Suiza, el Reino Unido y los Estados Unidos.

Lo observado durante la pandemia hace que en la Federación Internacional de Farmacéuticos vislumbremos un futuro apasionante para nuestra profesión. Aunque es verdad que varios ministros de sanidad y jefes de estado han alabado a los farmacéuticos por el servicio que han prestado, desde la Federación Internacional de Farmacéuticos deseamos que ese reconocimiento se traduzca en un mayor número de competencias para los farmacéuticos y en un apoyo más decidido a la investigación en farmacia. Seguimos recogiendo datos e información en defensa de la ampliación de las competencias del farmacéutico, de la mejora de los programas académicos y de la potenciación de la formación continua de los farmacéuticos en ejercicio. Todos estos avances están avalados por los estudios científicos sobre nuestra especialidad.

Por último, desde la Federación Internacional de Farmacéuticos deseamos expresar nuestra preocupación en relación con la equidad en el acceso a los medicamentos durante la pandemia, puesto que estamos viendo que, en muchos casos, las personas más jóvenes y saludables de los países ricos reciben la vacuna antes que las personas con mayor riesgo de los países pobres. Seguiremos con nuestra labor de sensibilización en relación con esta cuestión, que es una de las grandes prioridades dentro de nuestra visión global.

En este artículo presentamos cómo los farmacéuticos de todo el mundo se han adaptado a los desafíos planteados por la COVID-19, compartiendo nuestras reflexiones sobre cómo la pandemia está condicionando la evolución de la práctica farmacéutica.

Introducción

La Federación Internacional de Farmacéuticos (FIP) representa a más de 140 organizaciones nacionales de farmacéuticos, investigadores en farmacia y profesores de farmacia, y a más de 4 millones de farmacéuticos de todo el mundo. Un aspecto fundamental de la misión de la FIP es la de contribuir al progreso de la farmacia en todo el mundo, compartiendo buenas prácticas e iniciativas innovadoras y ser un punto de encuentro entre profesionales, investigadores, educadores y líderes del sector. En este artículo presentamos cómo nuestra especialidad se ha adaptado, en todos los rincones del mundo, a los desafíos planteados por la COVID-19, así como nuestras reflexiones sobre cómo la pandemia está condicionando la evolución de la práctica farmacéutica.

La crisis sanitaria mundial de la COVID-19 ha llevado al límite a todos los sistemas sanitarios, incluso a aquellos de los países más ricos y con mejores índices de salud. La crisis también ha demostrado que los farmacéuticos, los investigadores y las farmacias son una pieza fundamental e indispensable de cualquier sistema sanitario. Nuestra especialidad nunca se había visto en la necesidad de atender demandas de tales dimensiones y a la vez urgentes. Durante este tiempo de incertidumbre y emergencia, nuestra profesión demostró su pericia, fortaleza, coraje y dedicación al más alto nivel.

Los investigadores en farmacia han dedicado un gran esfuerzo para desarrollar una vacuna, reformulando tratamientos existentes e identificando terapias efectivas para combatir la COVID-19. Los académicos han trabajado para asegurarse de que, a pesar de los confinamientos, nuestros alumnos siguieran con su formación y así pudiesen convertirse en profesionales capaces de satisfacer las necesidades cambiantes de la población.

Los farmacéuticos hospitalarios siguen haciendo frente a grandes afluencias de pacientes en sus respectivos centros de trabajo, y muchos de ellos han tenido que ir más allá de su ámbito de actuación para proporcionar cuidados a los pacientes al tiempo que intentaban gestionar la escasez de medicamentos en las unidades de cuidados intensivos. También desempeñaron un papel importante en la instalación de hospitales de campaña. Los farmacéuticos hospitalarios han contribuido a la generación de conocimiento sobre el tratamiento de la COVID-19, observando el efecto de los

article highlights pharmacists' involvement in the COVID-19 vaccination programmes in Australia, Canada, Germany, Ireland, Switzerland, the UK and the USA.

As a result of all this, FIP sees an exciting future for the profession. Health ministers and heads of state have been praising pharmacists for their service, and FIP wants governments to translate this recognition into support for expanded roles and scientific research. It continues to gather data and intelligence to support an expansion of pharmacy practice, education and pharmaceutical workforce that builds on the profession's scientific base. All these advances are supported by scientific studies about our specialty.

Finally, FIP expresses its worries about equity of access to medicines during the pandemic, as younger, healthier people in rich countries are vaccinated before people at greater risk in poor countries. It insists it will continue to advocate on this topic as a core component of its global vision.

In this article, we share with readers a snapshot of how our profession around the world has adapted to the challenges posed by the COVID-19 pandemic, and our thoughts on the how it is affecting the evolution of pharmacy practice.

distintos medicamentos y colaborando en la constante actualización de las guías de tratamiento.

Los farmacéuticos de oficina de farmacia han realizado cribados de pacientes, han colaborado en las iniciativas gubernamentales en relación con la pandemia y se han asegurado de que todo paciente pudiese acceder a los medicamentos que necesitara, independientemente del riesgo de infección al que estuviesen expuestos. Han colaborado entre sí para elaborar desinfectantes cuando se agotaban las existencias y recabaron la ayuda de estudiantes de farmacia para poder reforzar la atención en sus farmacias.

Estos son solo unos pocos ejemplos de la valiosa aportación de nuestra profesión. Existe de hecho cada vez más bibliografía sobre la actuación de los farmacéuticos que estuvieron en la primera línea de la lucha contra la COVID-19. Ung, por ejemplo, se ha referido al papel desempeñado por los farmacéuticos de Macao, que hicieron las veces de educadores en salud pública, difundiendo información sobre la evolución de la pandemia a nivel local y sobre las medidas recomendadas en materia de higiene de manos y protección frente a la infección¹. Asimismo, trabajaron junto al gobierno para garantizar un correcto abastecimiento de mascarillas e incluso recibieron el encargo de detectar síntomas y derivar pacientes a los hospitales si lo consideraban necesario. Okereke *et al.* han descrito actuaciones similares por parte de los farmacéuticos comunitarios de los países africanos, que ofrecían recomendaciones a la población en materia de seguridad y prevención frente a la infección, respondiendo también consultas sobre tratamientos experimentales². Wang, sin embargo, ha subrayado los desafíos a los que los farmacéuticos se enfrentan en África, especialmente en la región subsahariana, donde se estima que sólo el 15% de la población tiene acceso a una instalación básica donde lavarse las manos. Más aun, se ha publicado que 41 países de ese continente sólo disponen de 2.000 respiradores en total y que 10 no disponen de un solo respirador³. En este contexto, los farmacéuticos están ayudando a prevenir la propagación del virus poniendo a disposición de la población lugares donde puedan lavarse las manos, y en regiones sin agua potable, promueven el uso de geles hidroalcohólicos. En muchas ocasiones, estos farmacéuticos deben hacer frente a la desconfianza popular hacia las autoridades, puesto que algunas personas piensan que la pandemia es un ardid del

gobierno para recibir ayuda internacional, y que los gobernantes deberían preocuparse más por la pobreza que por la COVID-19³. Esto reafirma aún más la responsabilidad del farmacéutico, como profesional sanitario de primera línea, de proporcionar orientación sanitaria y promover la prevención de las enfermedades y el control de las infecciones.

El farmacéutico también ha sido llamado a asegurar el suministro de productos sanitarios y medicamentos y, en su caso, a gestionar su escasez. Por otro lado, Cadogan y Hughes describen casos en el Reino Unido y Canadá en los que el farmacéutico ha garantizado la continuidad de los servicios sanitarios a través de actividades profesionales que excedían su ámbito de actuación tradicional⁴. Por ejemplo, en momentos en que no son posibles —o se han reducido— los exámenes médicos rutinarios o programados, se han adaptado los formularios de medicamentos y los esquemas terapéuticos para permitir a los farmacéuticos de oficina de farmacia evaluar y tratar a pacientes con síndromes menores. Ampliar las responsabilidades del farmacéutico en lo relativo a la prescripción de medicamentos podría ayudar a aliviar la sobrecarga de trabajo que sufren los sistemas sanitarios.

Los farmacéuticos de todo el mundo siguen desempeñando un papel muy importante en la lucha contra la COVID-19. Song *et al.* describen la importancia del farmacéutico en China, así como un modelo de atención farmacéutica para pacientes con COVID-19 ingresados, en el que se formulan recomendaciones sobre distintas cuestiones como las opciones de tratamiento basado en la evidencia, el manejo de las interacciones medicamentosas y la supervisión de tratamientos⁵. La colaboración internacional entre farmacéuticos británicos y paquistaníes también ha permitido el desarrollo de guías de actuación más uniformes para el personal de farmacia⁶.

No hay duda de que la COVID-19 nos ha obligado a replantearnos nuestra forma de trabajar y a contribuir a que los avances en sanidad sigan adelante. Por ejemplo, los farmacéuticos del hospital Universitario de Ancona, en Italia, han desempeñado un papel clave en el desarrollo de un procedimiento "directo al paciente" que permite el envío de las muestras de los medicamentos de ensayo clínico al domicilio de los pacientes que participan en ensayos clínicos para garantizar la continuidad de dichos estudios⁷. También hemos visto un uso más generalizado del envío a domicilio de medicamentos y se ha autorizado a los farmacéuticos a prescribir y dispensar a pacientes crónicos medicamentos que ya les hubiesen sido prescritos por su médico. En el caso concreto de España y Portugal, las autoridades realizaron las adaptaciones normativas pertinentes para mantener la continuidad de los servicios sanitarios, principalmente a través de una mayor colaboración entre distintos actores. Un ejemplo de ello es la colaboración entre las oficinas de farmacia, las farmacias hospitalarias y los distribuidores farmacéuticos para posibilitar que los pacientes más vulnerables reciban sus medicamentos en su domicilio, evitándose así sobrecargar aún más a los servicios hospitalarios.

Incremento de la presencia de la telefarmacia

Tal vez uno de los cambios más trascendentes a los que hayamos asistido durante la pandemia ha sido la adopción de nuevas tecnologías como respuesta a las restricciones que supusieron los confinamientos y la consiguiente reducción del contacto físico con otras personas. Muchas farmacias, organizaciones farmacéuticas y colectivos del sector se han adaptado para poder ofrecer servicios de telefarmacia. Por ejemplo, en abril de 2020 el gobierno federal de Australia autorizó a los farmacéuticos a ofrecer el servicio de revisión de medicamentos a través de telefarmacia para garantizar que los pacientes más vulnerables pudieran seguir beneficiándose de este importante servicio. Shane Jackson, miembro del comité ejecutivo de la sección de farmacia comunitaria de la FIP, ha comenzado a ofrecer este servicio desde sus oficinas de farmacia en Tasmania y ha referido que los pacientes se están acostumbrando a utilizar la telemedicina no sólo para realizar consultas médicas sino para recibir otros servicios sanitarios relacionados, y estima que él ya ofrece entre el 10 y el 25% de sus servicios a través de telemedicina⁸.

Los propios farmacéuticos han desarrollado sistemas de trabajo basados en las tecnologías. Por ejemplo, durante el congreso virtual de la FIP de 2020, la farmacéutica clínica Lesley Douglas expuso cómo en el hospital Doctor Gray de Elgin, Reino Unido, se prestaron servicios a pacientes oncológicos durante el confinamiento a través de un modelo basado en las tecnologías de la información que permitía que un farmacéutico pudiese

de forma remota realizar la revisión y validación de fármacos para quimioterapia⁹. La unidad de pacientes ambulatorios del mismo hospital permitió que estos recibiesen la quimioterapia intravenosa cerca de su domicilio, en lugar de tener que desplazarse 100 kilómetros hasta la Aberdeen Royal Infirmary (ARI). El tratamiento prescrito por un especialista de la ARI y un farmacéutico del hospital Doctor Grey solicita a la ARI el envío de la medicación parenteral antes de que estén disponibles los resultados de la analítica de sangre. Esto se debe a que las entregas en el mismo día no son posibles debido a la distancia existente entre ambos centros. Como parte de este programa, se instaló en el domicilio del farmacéutico un dispositivo conectado con la red del Sistema Británico de Salud (NHS) a través de conexiones de acceso directo en servidores de Microsoft, para garantizar una conexión vía wifi segura con el sistema de gestión de pacientes, el servidor de correo electrónico del NHS, la intranet, las guías de actuación clínica, y el sistema de prescripción y administración de quimioterapia del hospital.

Además de ayudar a los pacientes durante la crisis de la COVID, las tecnologías digitales están ayudando también a los estudiantes de farmacia. Los profesores de farmacia de todo el mundo realizan su trabajo de forma remota para poder seguir impartiendo sus clases. Por ejemplo, en abril, después de verse obligada a cerrar sus puertas, la Universidad Obafemi Awolowo de Nigeria empezó impartir sus clases de microbiología a alumnos de farmacia de tercer y cuarto curso a través de Zoom¹⁰. Han demostrado que la enseñanza *on-line* es una valiosa alternativa incluso en países de recursos limitados y a pesar de las frecuentes interrupciones del servicio de internet y las limitaciones en el acceso al suministro eléctrico. Los docentes también han evaluado al alumnado de forma remota. La Universidad de Keele, en el Reino Unido, por ejemplo, rediseñó sus sistemas para poder evaluar a sus alumnos a través de Google Meet¹¹.

Los científicos también aprovechan las prestaciones de la tecnología. Los participantes del Congreso Mundial Virtual de las Ciencias Farmacéuticas de la FIP celebrado en octubre de 2020 tuvieron ocasión de conocer una serie de plataformas virtuales desarrolladas para potenciar la investigación, incluido el Centro de Recursos Farmacológicos para la COVID-19, que dispone de un laboratorio de pruebas *in silico* que permite a investigadores y clínicos simular el perfil farmacocinético de tratamientos que se están testando en ensayos clínicos. Otro ejemplo es N3C, una base de datos centralizada y dotada de todas las medidas de seguridad, que se implantó en septiembre de 2020 por el *Center for Advancing Translational Sciences* de Estados Unidos, que permite acceder a las historias clínicas de personas diagnosticadas de COVID-19 para fomentar su análisis colaborativo.

Nuestra especialidad deberá prepararse para un uso cada vez mayor de las tecnologías de la información, que sin duda garantizará la continuidad de la atención sanitaria, la educación y la investigación. Una reciente encuesta de la FIP indica que una gran proporción de escuelas y facultades de farmacia no ofrecen aún formación o instrucción digital¹². Más aún, la encuesta desveló que muchos profesionales no están familiarizados con las nuevas tecnologías sanitarias digitales, como *blockchain*, los *bots*, los medicamentos con sistemas digitales incorporados o la inteligencia artificial. Sólo una pequeña proporción de los encuestados habían recibido formación continuada sobre salud digital. En un mundo en el que las patologías son cada vez más complejas y en el que el envejecimiento de la población es inexorable, la salud digital podría ser la clave para atender muchas necesidades. Hace falta que nuestra especialidad se dote de las habilidades digitales requeridas para aprovechar al máximo el potencial que ofrecen las iniciativas en salud digital, y la FIP ha propuesto algunas formas de conseguirlo¹². Adicionalmente, la FIP tiene previsto desarrollar un marco de competencias global en materia de salud digital para su incorporación en los planes de estudio de Farmacia, lo que facilitará sin duda la implementación a escala mundial del proyecto FIP Development Goal 20 (salud digital).

Sin embargo, la expansión del trabajo virtual también ha puesto de manifiesto la importancia del contacto personal con el paciente. Un ejemplo de ello es lo sucedido en el Kantonsspital de Baden, Suiza¹³, donde, al inicio de la pandemia, los farmacéuticos dejaron de pasar visita en planta para proteger a los pacientes, trabajando desde casa en la medida de lo posible. No obstante, tras un mes de realizar sus actividades clínicas en línea, los farmacéuticos decidieron volver a sus centros porque se dieron

cuenta de la dificultad que entraña formular recomendaciones clínicas sin contacto presencial con el paciente. Además, los farmacéuticos también analizaron el efecto de la disminución de consultas presenciales en el resultado de sus intervenciones, detectando que las tasas de aceptación se habían reducido significativamente (a un 40% frente al 90% habitual cuando la intervención era presencial). Su conclusión fue que las soluciones digitales tienen sus ventajas y pueden ahorrar tiempo, pero “nunca sustituirán” al contacto personal. Sin duda, las actividades de farmacia clínica son mejores cuando se proporcionan presencialmente.

Vacunación en la farmacia por farmacéuticos

El contacto directo con el paciente es imprescindible para la administración de vacunas. Sabemos que la prevención de la enfermedad es una estrategia fundamental. Una encuesta a nivel mundial realizada el año pasado por la FIP en más de 99 países y territorios desveló que la vacunación en farmacia está disponible en al menos 36 países y territorios y que había sido propuesta o se estaba implantando en otros 16. Otros datos indican que la tasa de vacunación durante la pandemia se ha reducido, debido a ciertos recelos ante las vacunas y por la situación económica que se ha generado.

Sin embargo, desde que se han desarrollado las vacunas frente a la COVID-19, es cada vez mayor el número de países que reconocen que la facilidad de acceso que caracteriza a las farmacias debe aprovecharse para potenciar los programas de vacunación. La tabla 1 presenta algunos logros recopilados por la FIP en relación con los programas de vacunación anti-COVID-19 en farmacia. Es nuestro deseo que los avances conseguidos en este ámbito durante la pandemia se consoliden una vez esta se haya superado, permitiendo que sea cada vez mayor tanto el número de farmacéuticos autorizados a administrar vacunas como el número de vacunas que puedan administrar.

Realización de pruebas en farmacia

Otra función que han desempeñado los farmacéuticos durante la pandemia ha sido la realización de pruebas. Hemos visto cómo farmacias de Australia, Francia, España, Suiza y el Reino Unido han ofrecido la realización de pruebas de COVID-19^{24,27} y la FIP ha instado a los gobiernos a apoyar la realización de pruebas COVID-19 en las farmacias para ayudar a controlar la pandemia²⁸. La Federación sostiene que las pruebas diag-

nósticas son uno de los factores más importantes para el control de la pandemia y es una prioridad ética y de salud pública aumentar el número de puntos donde puedan realizarse²⁸. Esperamos que, tras esta pandemia, se sigan eliminando las normas que impiden la expansión de las pruebas de detección en farmacia y que las autoridades se den cuenta de que los criterios aplicados hasta ahora en este sentido han sido excesivamente restrictivos y contrarios a ofrecer a los ciudadanos una atención sanitaria de máxima calidad y que es necesario ampliar las competencias del farmacéutico en este ámbito. Existen otras enfermedades que los farmacéuticos podrían ayudar a detectar, como la gripe y la infección por estreptococo.

El futuro de las farmacias y del papel del farmacéutico en el mundo

Esta pandemia ha demostrado inequívocamente todos los beneficios que supone para la comunidad el disponer de farmacéuticos competentes y de una amplia red de oficinas de farmacia. Se ha puesto de manifiesto que los farmacéuticos y las farmacias son parte crucial e integral de los sistemas sanitarios, y contribuyen en gran medida a hacerlos eficientes y sostenibles. La incidencia de enfermedades previa a la crisis de la COVID-19 se mantendrá tras la pandemia, pudiendo incluso incrementarse en algunos casos debido a los problemas socioeconómicos provocados por la COVID-19. Desafortunadamente, más de 2 millones de personas han muerto hasta la fecha de COVID-19, pero no debemos olvidar que en 2016 murieron 1.600.000 millones de personas de diabetes y que la gripe estacional ocasiona hasta 500.000 muertes por año. La resistencia a los antimicrobianos no ha desaparecido, los problemas de los sistemas de salud continúan y es posible que surjan nuevas pandemias. Además, el Banco Mundial ha advertido que la pandemia podría hacer que muchas personas vuelvan a caer en la pobreza²⁹. Bajo el confinamiento, las personas han tenido menor contacto social y han hecho menos ejercicio, lo que eleva el riesgo de padecer problemas de salud física y mental. De hecho, nuestros sistemas sanitarios ya se están enfrentando a esos impactos más indirectos de la pandemia sobre la salud. Los farmacéuticos serán más necesarios que nunca para prevenir la enfermedad y garantizar la seguridad de los pacientes.

Si consideramos las diez mayores amenazas para la salud mundial identificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019³⁰, resulta evidente que los farmacéuticos pueden desempeñar un papel activo

Tabla 1. Participación de los farmacéuticos en los programas de vacunación anti-COVID-19 de algunos países

País	Participación del farmacéutico
Australia	Las farmacias comenzarán a vacunar contra la COVID-19 a mediados de 2021, cuando se extienda la vacunación a la población general ¹⁴ . Los requisitos de formación y certificación de farmacéuticos para ello se han modificado para permitir que los módulos teóricos puedan realizarse <i>on-line</i> . También se exime temporalmente a los farmacéuticos de contar con un certificado de primeros auxilios ¹⁵ .
Canadá	Antes de la pandemia, el ámbito de actuación de la práctica farmacéutica incluía la inmunización en entornos de farmacia clínica (oficinas de farmacia, centros de salud o centros hospitalarios). La Asociación de Farmacéuticos de Canadá y la Asociación de Oficinas de Farmacia del país han emitido recomendaciones sobre las vacunas frente a la COVID-19 y las medidas que deben adoptar las farmacias ¹⁶ .
Alemania	Los farmacéuticos y el personal no farmacéutico están participando en los programas de vacunación anti-COVID-19, a través de los centros regionales de vacunación y equipos móviles de vacunación, vacunando a miles de personas contra el coronavirus desde finales de diciembre de 2020. En particular, los farmacéuticos están autorizados a reconstituir la vacuna (es decir, a diluir el concentrado) ¹⁷ .
Irlanda	El Plan de Implementación y la Estrategia de Vacunación contra la COVID-19 del Gobierno de Irlanda incluye de forma explícita a las oficinas de farmacia y a las consultas de médicos de familia entre los puntos donde se puede acceder a la vacuna ¹⁸ .
Suiza	PharmaSuisse ha trabajado conjuntamente con la Oficina Federal de Salud Pública (FOPH) para garantizar que el personal de las farmacias sea incluido en el programa de vacunación con las mismas atribuciones que otros servicios y profesionales sanitarios ¹⁹ . Una prueba tangible del éxito alcanzado ha sido la presencia del presidente de PharmaSuisse en uno de los anuncios de la campaña nacional de información a favor de la vacunación contra la COVID-19.
Reino Unido	En Inglaterra, algunas oficinas de farmacia empezaron a administrar la vacuna en el mes de enero ²⁰ .
Estados Unidos	La vacunación en farmacias ya ha comenzado en el país, aunque limitada a grupos prioritarios ²¹ . Las vacunaciones en las residencias de mayores están en su mayoría a cargo de farmacéuticos ²² . El presidente Joe Biden ha declarado que las oficinas de farmacia serán utilizadas para acelerar la vacunación contra la COVID ²³ .

en la lucha contra todas ellas. Esas amenazas no han hecho más que intensificarse desde entonces, y la profesión farmacéutica puede desempeñar también un papel clave en los 13 desafíos urgentes de salud para la próxima década definidos por la OMS en 2020³¹.

La profesión farmacéutica tiene un papel importantísimo en la salud pública, con el desarrollo de nuevos servicios relacionados con la prevención (incluidas la realización de pruebas y la vacunación) que surgen junto con las acciones para la seguridad del paciente y las enfermedades no trasmisibles, todas las cuales son cruciales para proporcionar atención primaria de salud. En octubre de 2018, la FIP se adhirió a la Declaración de Astana³², en la que gobiernos y asociaciones profesionales se comprometieron a construir servicios de atención primaria sostenibles. Desde entonces, la FIP ha liderado la iniciativa para fomentar acciones desde nuestra profesión. En 2019, las conferencias regionales de la FIP del Mediterráneo Oriental y de Europa obtuvieron el compromiso de los líderes en esas regiones de actuar en atención primaria, y la FIP trabajará durante 2021 para conseguir el compromiso de los líderes de otras regiones del planeta.

En el futuro, asistiremos al rediseño de los sistemas sanitarios con la inclusión de la farmacia como centro de prestación de servicios basados en la atención primaria. Los farmacéuticos ya se están integrando cada vez más en los sistemas sanitarios y las organizaciones afiliadas a la FIP aprovechando cada oportunidad que se presenta para concienciar a los distintos actores de que este proceso debe intensificarse. Por ejemplo, en Estados Unidos las presiones para que los farmacéuticos fueran designados proveedores de salud se aceleraron durante la pandemia de la COVID-19.

El futuro y el potencial de la especialidad de farmacia son apasionantes, pero todo dependerá de disponer de farmacéuticos que cuenten con las habilidades necesarias para afrontar nuevos desafíos.

Los objetivos de desarrollo de la FIP, publicados en septiembre de 2020, constituyen un instrumento muy adecuado para contribuir a la transformación de nuestra profesión³³. El farmacéutico tendrá que mantener sus conocimientos actualizados tanto a nivel clínico como tecnológico, utilizando herramientas como los marcos estratégicos de práctica especializada avanzada basados en el *Global Advanced Development Framework* de la FIP³⁴ para mejorar las competencias de los farmacéuticos a través de la especialización, e integrándose en los equipos multidisciplinares para ofrecer una atención sanitaria universal.

Específicamente para el futuro de la farmacia comunitaria y hospitalaria, la Sección de Farmacia Comunitaria de la FIP ha publicado su visión de que los farmacéuticos están en el centro de sus comunidades y una visión de la Farmacia Hospitalaria que se establece en la Declaración de Basilea de la Sección Farmacia Hospitalaria de la FIP^{35,36}. Estos dos documentos contribuirán a la transformación de estos dos sectores específicos de la práctica farmacéutica.

Recopilar la evidencia para aprovechar las oportunidades

Por pura necesidad, la COVID-19 ha derribado muchas de las barreras que impedían la expansión de la prestación farmacéutica. Cosas por las que nuestra especialidad llevaba luchando mucho tiempo ahora se están haciendo realidad y la burocracia que muchas veces obstaculizaba los cambios legislativos está desapareciendo. Pero tenemos que asegurarnos de que las puertas que nos ha abierto esta pandemia permanezcan abiertas. Esta crisis le ha dado a nuestra especialidad la oportunidad de demostrar que los servicios que prestamos son valiosos para los pacientes y los sistemas sanitarios, y que son factibles y fáciles de implantar en múltiples entornos. Ahora es el momento de recabar datos y evaluar los resultados de nuestros logros durante la pandemia. La FIP ha recopilado desde hace mucho tiempo datos a través de encuestas de ámbito mundial, y está incrementando su capacidad de recabar información, destacando los resultados positivos de las encuestas realizadas por organizaciones profesionales en diferentes países. Por ejemplo, una encuesta encargada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España tras el primer mes de confinamiento desveló que³⁷:

- La red de farmacias de España atendía a más de 30 millones de personas.
- Alrededor de 2.200.000 millones de ciudadanos mantenían consultas telefónicas con su farmacéutico.

- Un total de 850.000 ciudadanos, en su mayoría mayores de 65 años, recibían atención farmacéutica en su domicilio.
- Más del 90% de la población reconoce el servicio público prestado por las farmacias durante la crisis del coronavirus.

Los datos y la información que genera nuestra profesión serán una herramienta fundamental para mejorar la práctica farmacéutica, la educación y las posibilidades laborales, sustentados sobre la base científica y de evidencia subyacente de la profesión. La FIP ha realizado una encuesta en todos sus distritos para medir el impacto de la COVID-19 en el papel desempeñado por los farmacéuticos comunitarios y hospitalarios, incluida la implementación de servicios que no existían antes de la pandemia. Los resultados de esta encuesta se publicarán en un futuro próximo.

Solidaridad a través de la Federación Internacional de Farmacéuticos

Es un hecho constatado que los efectos de la globalización continuarán, lo cual sigue demostrando por qué la FIP es mucho más necesaria.

En enero de 2020, apenas seis días después de que la OMS declarara la aparición del nuevo coronavirus como una emergencia de salud pública de importancia internacional, la FIP publicó una guía internacional sobre cómo apoyar eficazmente a los equipos de farmacia de todo el mundo³⁸. La posición de la Federación como líder mundial en el ámbito de la farmacia hizo posible dar una respuesta pertinente y concertada. Se conformó un grupo de trabajo internacional con expertos procedentes de China, que aportaban su valiosa experiencia de haber presenciado el inicio de la crisis. En los meses siguientes, según se fueron sucediendo los acontecimientos, se diseñaron planes de trabajo encaminados a dar apoyo a nuestros profesionales, utilizando como herramientas recomendaciones y normas para facilitar la respuesta a nivel nacional. La FIP también lanzó una relación de 23 medidas urgentes que debían poner en marcha los gobiernos para garantizar la continuidad de la atención farmacéutica en todo el mundo³⁹. El Centro de Información COVID-19 de la FIP, que contiene un repositorio de recursos internacionales, está disponible en www.fip.org/coronavirus.

Esta pandemia ha puesto el foco en muchas cuestiones globales en las que la FIP lleva tiempo trabajando, incluido el tema de los medicamentos falsificados (ante la imposibilidad de muchos fabricantes de medicamentos de mantener su producción, se ha denunciado un aumento de las falsificaciones), la desinformación, la seguridad del paciente, la vacunación, los recelos frente a las vacunas, la escasez de medicamentos, las desigualdades en el acceso a los medicamentos, y la falta de inversiones en la ciencia. El sitio web de la FIP, www.fip.org, contiene información detallada sobre estas cuestiones y sobre el trabajo que se está realizando para abordarlas. La FIP reconoce la importancia de compartir experiencias y conocimiento y resolver los problemas globales desde la solidaridad.

Lecciones aprendidas de la crisis

Ninguna de las enfermedades en la historia reciente han puesto el foco en el valor estratégico de la profesión farmacéutica tanto como lo ha hecho la COVID-19. De hecho, no pocos ministros y jefes de estado han alabado a los farmacéuticos, agradeciéndoles los servicios prestados. Ese reconocimiento, junto con la evidencia del buen trabajo realizado, debería llevar a los gobiernos a apoyar la ampliación gradual de las competencias del farmacéutico, así como la investigación científica.

Esta pandemia también ha puesto de manifiesto las inequidades y desigualdades que existen en materia de salud; primero en términos de acceso al tratamiento y ahora en términos de acceso a la inmunidad.

Las personas más jóvenes y sanas de los países más ricos se vacunan antes que las personas de mayor riesgo que viven en países más pobres, lo cual es preocupante. La igualdad en el acceso a los medicamentos y a la sanidad es un componente fundamental de la visión y del trabajo de la FIP, y seguiremos apoyando en esta materia y respaldaremos los esfuerzos que la OMS y otros organismos realizan en este importante objetivo.

Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS, ha dicho: "Si algo positivo surge de la pandemia, debería ser un mundo más seguro y resiliente"⁴⁰. Tal vez la lección más importante que nos haya dejado la COVID-19 es que la cooperación internacional es crucial para encontrar soluciones eficaces y sostenibles no sólo para paliar las consecuencias de

esta pandemia, sino para abordar los otros muchos problemas de salud a los que nos enfrentamos.

Los farmacéuticos de todo el mundo están haciendo frente al desafío de la COVID-19 demostrando su compromiso para con las comunidades a las que sirven. La FIP se enorgullece de representarles como "una FIP" y "una farmacia", y la profesión saldrá de esta pandemia más reforzada dispuesta a demostrar que el siglo XXI será el siglo de todos los farmacéuticos unidos.

Bibliografía

1. Ung COL. Community pharmacist in public health emergencies: Quick to action against the coronavirus 2019-nCoV outbreak. *Res Soc Adm Pharm*. 2020;16:583-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.02.003
2. Okerere M, Adebisi YA, Emmanuella N, Jaber HM, Muthoni L, Barka NB. COVID-19: Community pharmacy practice in Africa. *Int J Health Life Sci* [Internet]. 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hpm.3067>
3. Wang L. How COVID-19 is affecting pharmacists on front lines around the world. *Int Pharm J*. 2020;38(1):12-7.
4. Cadogan CA, Hughes CM. On the frontline against COVID-19: Community pharmacists' contribution during a public health crisis. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1551741120302928
5. Song Z, Hu Y, Zheng S, Yang L, Zhao R. Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1551741120303144?via%3Dihub>
6. Bukhari N, Rasheed H, Nayyer B, Babar Z. Pharmacists at the frontline beating the COVID-19 pandemic. *J Pharm Policy Practice*. 2020;13:8 DOI: 10.1186/s40545-020-00210-w. eCollection 2020
7. Umberto I, Lancisi GM, Salcsi G. Direct to patient procedure during COVID-19 [Video]. University Hospital in Ancona, Italy. EAHP-ESCP Video Initiative. Junio 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.youtube.com/watch?v=Q4dnV1Hyqo
8. Wang L. Continuing to deliver during a pandemic: The acceleration of virtual practice. *Int Pharm J*. 2020;38(2):14-6.
9. Douglas L. Development of a remote model for pharmacist verification of chemotherapy during the COVID-19 pandemic [Video]. NHS Gramplan [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.youtube.com/watch?v=MubrWVC8Kt64&feature=youtu.be
10. Akinkunmi EO. Experience of online lecture delivery in a Nigerian University. *Pharmacy Education* [Internet] 2020 [consultado 27/01/2021];20(2):3-4. Disponible en: <https://pharmacyeducation.fip.org/pharmacyeducation/article/view/1124/933>
11. Cooper A, Thompson J. Conducting competency-based assessments during the COVID-19 pandemic: Moving to remote assessments. *Pharmacy Education* [Internet]. 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: <https://pharmacyeducation.fip.org/pharmacyeducation/article/view/1138/948>
12. International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP Digital health in pharmacy education. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2021.
13. Lutters M, Stampfli S. Clinical pharmacy services and COVID-19: Effects of being virtual [Video]. EAHP-ESCP Video Initiative. Junio 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.youtube.com/watch?v=A3EiV4vWi-w
14. Clun R. Turf war: Pharmacists will deliver COVID-19 vaccine despite GP concerns. *Sydney Morning Herald*; 9 diciembre 2020 [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: <https://www.smh.com.au/politics/federal/turf-war-pharmacists-will-deliver-covid-19-vaccine-despite-gp-concerns-20201207-p56ldv.html>
15. Australian Pharmacy Council. Modified standards to support pharmacy vaccinations during COVID-19. 8 abril 2020 [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.pharmacycouncil.org.au/media-hub/modified-standards-to-support-pharmacy-vaccinations-during-covid19/
16. Canadian Pharmacists Association. COVID-19 Vaccine and Pharmacy Readiness. [Internet]. Diciembre 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.pharmacists.ca/cpha-ca/function/utilities/pdf-server.cfm?thefile=/cpha-on-the-issues/COVID-VaccinePharmacyReadiness_EN.pdf
17. ABDA. Corona pandemic: pharmacists as sought-after drug experts in vaccination centers. [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.abda.de/aktuelles-und-presse/pressemitteilungen/detail/corona-pandemie-apotheker-als-gefragte-arzneimittel-experten-in-impfzentren

Financiación

No se recibió financiación para este artículo.

Conflicto de interés

Sin conflictos de interés.

18. Department of Health, Ireland. COVID-19 Vaccination Strategy and Implementation Plan. [Internet] 15 diciembre 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.gov.ie/en/publication/bf337-covid-19-vaccination-strategy-and-implementation-plan/
19. PharmaSuisse. COVID-19 vaccine: pharmacies are ready to join. 14 enero 2021 [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.pharmasuisse.org/data/docs/fr/45130/Communiqu%C3%A9-de-presse-Vaccination-COVID-19-en-pharmacie.pdf?v=1.0
20. Wickware C, Burns C. Community pharmacy-led vaccination sites to start administering COVID-19 vaccines from 11 January 2021. *The Pharmaceutical Journal* [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.pharmaceuticaljournal.com/20208701.article?utm_campaign=1396156_Breaking_news&utm_medium=email&utm_source=Pharmaceutical%20Journal&firstPass=false
21. U.S. Department of Health and Human Services. Trump Administration partners with chain and independent community pharmacies to increase access to future COVID-19 vaccines. 12 noviembre 2020 [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.hhs.gov/about/news/2020/11/12/trump-administration-partners-chain-independent-community-pharmacies-increase-access-future-covid-19-vaccines.html
22. Centers for Disease Control and Prevention. Understanding the Pharmacy Partnership for Long-Term Care Program [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.cdc.gov/vaccines/covid-19/long-term-care/pharmacy-partnerships.html
23. American Pharmacists Association. President-elect Joe Biden delivers remarks about plans to distribute COVID-19 vaccinations [Video] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.youtube.com/watch?t=618&v=k8AfQ5Pl_JU&feature=youtu.be
24. Robinson J. Hundreds of UK pharmacies are now offering rapid point-of-care COVID-19 antibody testing. *The Pharmaceutical Journal* [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: <https://www.pharmaceuticaljournal.com/news-and-analysis/news/hundreds-of-uk-pharmacies-are-now-offering-rapid-point-of-care-covid-19-antibody-testing/20208182.article>
25. Apothekerverband des Kantons Zürich. Corona tests in 50 pharmacies in the canton of Zurich [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.avkz.ch/?nodeId=101374
26. IM Farmacias. Catalonia will facilitate COVID-19 screening in all pharmacies from the end of January or the beginning of February 2021 [Internet]. 8 enero 2021 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: <https://bit.ly/2M5xzCI>
27. France Info. Tests against COVID-19: 40% of pharmacies practice them, says Union of dispensary pharmacists' unions [Internet]. 20 diciembre 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/tests-contre-le-covid-40-des-pharmacies-les-pratiquent-affirme-l-union-des-syndicats-de-pharmaciens-d-officine_4227141.html
28. International Pharmaceutical Federation. FIP Holding Statement on in-pharmacy COVID-19 testing [Internet]. 22 enero 2021 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.fip.org/file/4919
29. World Bank. COVID-19 to Add as Many as 150 Million Extreme Poor by 2021 [Internet]. 7 octubre 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.worldbank.org/en/news/press-release/2020/10/07/covid-19-to-add-as-many-as-150-million-extreme-poor-by-2021
30. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019 [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019
31. World Health Organization. Urgent health challenges for the next decade [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/urgent-health-challenges-for-the-next-decade
32. World Health Organization. Declaration of Astana [Internet]. Geneva: WHO, 2018. [consultado 01/02/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>
33. International Pharmaceutical Federation. Development goals to support transnational of entire pharmacy profession launched by FIP [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.fip.org/press-releases?press=item&press-item=76

34. International Pharmaceutical Federation (FIP). Global advanced development framework [Internet] [consultado 01/02/2021]. Disponible en: <https://www.fip.org/gadf>
35. FIP Community Pharmacy Section. Vision 2020-2025: Pharmacists at the heart of our communities [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.fip.org/files/CPS_vision_FINAL.pdf
36. FIP Hospital Pharmacy Section. Basel Statements: The future of hospital pharmacy practice [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.fip.org/basel-statements
37. General Pharmaceutical Council of Spain. Pharmacy has provided assistance to more than 30 million people in the first month of confinement [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.portalfarma.com/Profesionales/consejoinforma/Paginas/2020-encuesta-gad3-farmacias-covid-19.aspx
38. International Pharmaceutical Federation. FIP COVID-19 guidance [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.fip.org/publications?publicationCategory=97&publicationYear=2020&publicationKeyword=
39. International Pharmaceutical Federation. FIP call to action to support pharmacists and pharmacy workers on the coronavirus/COVID-19 frontline [Internet] [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.fip.org/files/content/publications/2020/FIP-call-to-action-to-support-pharmacists-and-pharmacy-workers-on-the-coronavirus-COVID-19-frontline.pdf
40. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the World Health Assembly [Internet]. 18 mayo 2020 [consultado 27/01/2021]. Disponible en: www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-world-health-assembly



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

How COVID-19 has impacted the role of pharmacists around the world

Cómo ha impactado la COVID-19 a nivel mundial en el papel del farmacéutico

Dominique Jordan¹, Josep M. Guiu-Segura², Gonçalo Sousa-Pinto³, Lin-Nam Wang⁴

¹President International Pharmaceutical Federation (FIP). ²Vice president - Europe, Hospital Pharmacy Section (FIP). ³Lead for practice development and transformation (FIP). ⁴Head of communications & advocacy (FIP).

Author of correspondence

Lin-Nam Wang
International Pharmaceutical
Federation (FIP)
Andries Bickerweg 5
2517 JP The Hague, Netherlands.

Email:
Lin-Nam@fip.org

Received 1 February 2020;
Accepted 7 February 2020.
DOI: 10.7399/fh.11652

How to cite this paper

Jordan D, Guiu-Segura JM, Sousa-Pinto G, Wang LN. How COVID-19 has impacted the role of pharmacists around the world. Farm Hosp. 2021;45(2):89-95.

Abstract

All over the world pharmacists are standing up to the challenge of COVID-19 and showing their commitment to the communities they serve. As the COVID-19 pandemic has tested global health systems to their limits, pharmacy professionals have shown themselves to be an integral part of them. Community pharmacists have supported government initiatives to control the pandemic and have ensured patients continued to receive their medicines. Hospital pharmacists have been moving beyond their specialties to help provide critical care to patients while dealing with ICU drug shortages. Pharmaceutical scientists have been involved in finding effective vaccines and identifying effective treatments. In short, the pharmacy profession has been demonstrating expertise, strength, courage and dedication to care at the highest level.

The International Pharmaceutical Federation (FIP), which represents the pharmacy profession globally, has a mission to advance pharmacy worldwide by sharing best pharmacy practice and innovation with the world. In this article, it describes how pharmacy has stepped up during the COVID-19 crisis by giving examples from several countries. It highlights, for example, how virtual practice became more prominent as face-to-face meetings became impossible, how pharmacists' scope of practice has been extended, and how pharmacy educators have embraced digital technologies to teach and assess students remotely. In particular, the

Resumen

Los farmacéuticos de todo el mundo están enfrentándose al desafío planteado por la COVID-19 y demostrando su compromiso para con las comunidades a las que sirven. A medida que la pandemia pone al límite los sistemas sanitarios de todo el mundo, los farmacéuticos están demostrando hasta qué punto son parte integral de dichos sistemas. Los farmacéuticos de las oficinas de farmacia han respaldado las iniciativas gubernamentales contra la pandemia y garantizado que los pacientes puedan disponer de sus medicamentos. Los farmacéuticos hospitalarios han tenido que ir más allá de su ámbito de actuación habitual para proporcionar cuidados a los pacientes al tiempo que intentaban gestionar la escasez de medicamentos en las unidades de cuidados intensivos. Los investigadores en farmacia han trabajado con denuedo en el desarrollo de vacunas eficaces y en identificar tratamientos efectivos. En resumen, la profesión farmacéutica en su conjunto ha demostrado su pericia, fortaleza, coraje y alta dedicación al paciente.

La Federación Internacional de Farmacéuticos, que representa a la profesión a nivel mundial, tiene la misión de contribuir al avance de la farmacia en todo el mundo compartiendo buenas prácticas e iniciativas innovadoras con farmacéuticos de todo el planeta. Este artículo evidencia hasta qué punto los farmacéuticos han estado implicados durante la crisis de la COVID-19, proporcionando ejemplos procedentes de varios países. Pone de manifiesto, por ejemplo, cómo la telefarmacia ha adquirido mayor

KEYWORDS

Pharmacy; Pharmacists; COVID-19; Pandemic;
Scope of practice; Pharmaceutical services;
Health services accessibility; Global health.

PALABRAS CLAVE

Farmacia; Farmacéuticos; COVID-19; Pandemia;
Ámbito de actuación; Servicios farmacéuticos;
Accesibilidad a los servicios sanitarios; Salud global.



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.

article highlights pharmacists' involvement in the COVID-19 vaccination programmes in Australia, Canada, Germany, Ireland, Switzerland, the UK and the USA.

As a result of all this, FIP sees an exciting future for the profession. Health ministers and heads of state have been praising pharmacists for their service, and FIP wants governments to translate this recognition into support for expanded roles and scientific research. It continues to gather data and intelligence to support an expansion of pharmacy practice, education and pharmaceutical workforce that builds on the profession's scientific base. All these advances are supported by scientific studies about our speciality.

Finally, FIP expresses its worries about equity of access to medicines during the pandemic, as younger, healthier people in rich countries are vaccinated before people at greater risk in poor countries. It insists it will continue to advocate on this topic as a core component of its global vision.

In this article, we share with readers a snapshot of how our profession around the world has adapted to the challenges posed by the COVID-19 pandemic, and our thoughts on the how it is affecting the evolution of pharmacy practice.

Introduction

The International Pharmaceutical Federation (FIP) represents over 140 national organisations of pharmacists, pharmaceutical scientists and pharmaceutical educators, and over four million pharmacists worldwide. A key part of the mission of FIP is to advance pharmacy worldwide by sharing best practices and innovation and bringing together practitioners, researchers, educators and pharmacy leaders. In this article, we share with readers a snapshot of how our profession around the world has adapted to the challenges posed by the COVID-19 pandemic, and our thoughts on the how it is affecting the evolution of pharmacy practice.

The global health crisis that is COVID-19 has tested our health systems to their limits, even in the world's wealthiest and healthiest nations. This crisis has also made it clear that pharmacists, scientists and pharmacies are a crucial and integral part of health systems. Never have the demands on pharmacy been so great or so urgent. During this time of uncertainty and emergency, our profession has demonstrated its expertise, strength, courage and dedication to care to the highest level.

Pharmaceutical scientists have been involved in developing a vaccine, repurposing existing therapies and identifying effective treatments for COVID-19. Academics have worked to ensure the education of our students continued despite lockdowns so that we may have a workforce that is ready to meet the evolving needs of our people.

Hospital pharmacists continue to face huge intakes of patients into their hospitals, with many of them moving beyond their specialties to provide critical care and dealing with ICU drugs shortages. They have also played an important role in setting up field hospitals. Hospital pharmacists have contributed to advancing the knowledge about COVID-19 treatment, monitoring drug outcomes and collaborating in the constant updating of treatment guidelines.

Community pharmacists have performed triage, supported governments' pandemic initiatives, and ensured patients have continued access

protagonismo al resultar imposibles las consultas presenciales; cómo se han ampliado las responsabilidades del farmacéutico; y cómo los profesores de farmacia han sacado partido a las tecnologías digitales para impartir clases y evaluar al alumnado de forma remota. El artículo destaca en especial la participación del farmacéutico en los programas de vacunación contra la COVID-19 en Australia, Canadá, Alemania, Irlanda, Suiza, el Reino Unido y los Estados Unidos.

Lo observado durante la pandemia hace que en la Federación Internacional de Farmacéuticos vislumbremos un futuro apasionante para nuestra profesión. Aunque es verdad que varios ministros de sanidad y jefes de estado han alabado a los farmacéuticos por el servicio que han prestado, desde la Federación Internacional de Farmacéuticos deseamos que ese reconocimiento se traduzca en un mayor número de competencias para los farmacéuticos y en un apoyo más decidido a la investigación en farmacia. Seguimos recogiendo datos e información en defensa de la ampliación de las competencias del farmacéutico, de la mejora de los programas académicos y de la potenciación de la formación continua de los farmacéuticos en ejercicio. Todos estos avances están avalados por los estudios científicos sobre nuestra especialidad.

Por último, desde la Federación Internacional de Farmacéuticos deseamos expresar nuestra preocupación en relación con la equidad en el acceso a los medicamentos durante la pandemia, puesto que estamos viendo que, en muchos casos, las personas más jóvenes y saludables de los países ricos reciben la vacuna antes que las personas con mayor riesgo de los países pobres. Seguiremos con nuestra labor de sensibilización en relación con esta cuestión, que es una de las grandes prioridades dentro de nuestra visión global.

En este artículo presentamos cómo los farmacéuticos de todo el mundo se han adaptado a los desafíos planteados por la COVID-19, compartiendo nuestras reflexiones sobre cómo la pandemia está condicionando la evolución de la práctica farmacéutica.

to their medicines, in spite of the risk of infection. Colleagues from all sectors compounded disinfectants where there were shortages, and pharmacy students have been volunteering to reduce workforce shortages.

These are but a few examples of our profession's valuable contributions and there is an emerging body of literature shedding light on the experiences and actions of frontline pharmacists in the fight against COVID-19. Ung, for example, has described pharmacists' role as a public health educator in Macau with regards to local information regarding the pandemic evolution and hand hygiene and infection prevention measures¹. Furthermore, pharmacists partnered with the government to ensure an optimal supply of face masks and were encouraged to detect symptoms and refer patients when necessary. Okereke *et al.* have described similar roles played by community pharmacists in African countries, such as educating populations on safety and infection prevention recommendations as well as answering inquiries regarding investigational treatments². Wang, however, has highlighted the specific local challenges that pharmacists in Africa face, particularly in the sub-Saharan region where it is estimated that only 15% of the population have access to basic handwashing facilities and it has been reported that 41 countries have only 2,000 ventilators between them, and 10 have no ventilators at all³. Against this backdrop, pharmacists are helping to prevent spread of the virus by offering a place where people can wash their hands and, in the absence of running water, promoting the use of alcohol-based hand sanitisers. These pharmacists must often also counter public mistrust of the authorities, with some people thinking that the pandemic is a government ploy to receive international donor monies and being more concerned with problems of poverty than COVID-19³. These findings corroborate pharmacists' responsibilities in counselling and promoting disease prevention and infection control as first-line health professionals.

Pharmacists have also been called on to ensure adequate supplies of health products and medicines, and to manage shortages. Furthermore,

Cadogan and Hughes describe frameworks in the United Kingdom and Canada in which pharmacists ensure the continuity of health services through new professional activities and expanded scopes of practice⁴. For example, at a time when routine or elective check-ups with physicians have become unavailable or reduced, formulary and drug scheduling models have been adapted to enable community pharmacists to assess and manage patients for minor ailments. Expanding prescribing roles for pharmacists may also contribute to alleviating the burden on health systems.

Pharmacists across the globe continue to play leading roles in the fight against COVID-19. Song *et al.* describe the importance of pharmacists' clinical role in China and a framework for pharmaceutical care for patients hospitalised with COVID-19 in which recommendations are made regarding multiple themes, such as evidence-based treatment options, management of drug interactions, and therapy monitoring⁵. International collaboration between pharmacists in the United Kingdom and Pakistan have also led to the development of more cohesive, translated guidelines for pharmacy personnel⁶.

It is also clear that COVID-19 has necessitated a rethink of how we all operate so that progress in health care in general is not hampered. Pharmacists at the University Hospital in Ancona, Italy, for example, have been key in developing a "direct-to-patient procedure" to enable the shipping of investigational medicinal products to the homes of trial participants so that clinical trials can continue⁷. We have also seen more home delivery pharmacy services and pharmacists being authorised to perform repeat dispensing of prescription medicines to patients with chronic conditions. We note, in particular, adaptations in Spain and Portugal to allow continued care, particularly through greater collaboration between sectors. One example is the collaboration between community and hospital pharmacy and pharmaceutical distributors to make it more convenient for vulnerable patients to receive their medicines and reduce the burden on hospital services.

Acceleration of "virtual" practice

Perhaps one of the biggest shifts we have witnessed during this pandemic, is the adoption of technology in response to restrictions imposed by lockdowns and the consequent reduction in our contact with others. Many pharmacies, pharmacy organisations and pharmacy stakeholders have adapted to provide telepharmacy services. For instance, in April 2020, the Australian Federal Government announced that pharmacists could deliver funded medication review services via telehealth in order to ensure that vulnerable patients could still receive this important service. For example, Shane Jackson, a member of FIP's Community Pharmacy Section executive committee, has been providing the service from his pharmacies in Tasmania, Australia. He reports that patients are becoming more accustomed to using telehealth for their medical appointments and other allied health services and estimates that 10-25% of his services are now being delivered by telehealth⁸.

Pharmacists themselves have developed systems of working that harness technology. For instance, in a presentation during the FIP Virtual 2020 programme clinical pharmacist Lesley Douglas shared how Dr Gray's Hospital, Elgin, UK, assured services for cancer patients during lockdown by creating an IT model that allowed chemotherapy ordering and verification by a pharmacist working remotely⁹. An outpatient unit at Dr Gray's allows patients to receive systemic chemotherapy close to home instead of having to travel 65 miles to Aberdeen Royal Infirmary (ARI). Therapy is prescribed by specialists at the ARI and a pharmacist at Gray's orders the parenteral to be supplied by the ARI before blood test results are available. This is because same day delivery is not possible due to the distance between the hospitals. Implementation involved enabling a National Health Service (NHS) device in the pharmacist's home to be connected to the NHS network by installing direct access connections on Microsoft servers, and ensuring a secure WiFi connection to the patient management system, NHS email, intranet and clinical guidelines, and the hospital's chemotherapy prescribing and administration system.

As well as helping patients through the COVID crisis, digital technology is helping pharmacy students, too. Pharmacy educators around the world have moved online so that they can continue to deliver curricula. For example, in April, after it had been forced to close its doors, Obafemi Awolowo University, in Nigeria, began to deliver microbiology lectures to its third- and fourth-year pharmacy students via Zoom¹⁰. They have demonstrated that online learning is a valuable alternative even in resource-limited settings and despite challenges of network disruptions and access to electricity. Educators have also been conducting assessments remotely. Keele University in the UK, for instance, redesigned its competency based assessments so that they could be carried out using Google Meet software¹¹.

Scientists are also harnessing technology. Participants at FIP's virtual Pharmaceutical Sciences World Congress in October 2020 heard about virtual platforms developed to enhance research, including the COVID-19 Pharmacology Resource Centre which has an *in silico* workbench that allows researchers and clinicians to simulate the pharmacokinetic profile of therapeutics that are being tested in clinical trials. Another example is N3C, a centralised secure enclave launched by the US National Centre for Advancing Translational Sciences in September, which allows access to medical records data of people diagnosed with COVID-19 in order to improve collaborative analytics.

The increased use of IT to allow continued care, research and education is something our entire profession must be prepared for. However, a recent survey by FIP indicates that a large proportion of pharmacy schools and faculties do not yet offer digital health education or training¹². Furthermore, the survey indicated that many practitioners are lacking familiarity with emerging digital health technologies such as blockchain, bots, digital medicines and artificial intelligence, and only a small fraction of these respondents had received continuous educational development on digital health. With increased complexity of health conditions and ageing populations, digital health can be the key to addressing many unmet needs in health services. A capable and digitally enabled pharmaceutical workforce is required to make use of the full potential of digital health and ways forward have been proposed by FIP¹². In addition, FIP will be developing a global competency framework for digital health in pharmacy education and this will facilitate national, regional and global implementation of FIP Development Goal 20 (digital health).

On the other hand, the greater application of virtual practices has also emphasised the importance of face-to-face contact. One example comes from Kantonsspital Baden, Switzerland¹³. At the start of the pandemic, the hospital's pharmacists stopped going on ward rounds in order to protect patients and, where possible, worked from home. However, after a month of performing their clinical duties online, the pharmacists decided to return to the wards because writing clinical recommendations is difficult if you do not know the patient. In addition, the pharmacists also analysed the effect of decreased face-to-face interactions on the impact of their interventions and had found that acceptance rates had decreased significantly — to around 40% compared with 90% when pharmacists were present on the wards. Their conclusion was that digital solutions can have advantages and save time but will "never replace" personal contact; clinical pharmacy services are best delivered face to face.

Vaccination in pharmacies, by pharmacists

Certainly, face-to-face contact is required for the administration of vaccinations. We know that prevention is better than cure and a global survey over 99 countries and territories conducted by FIP last year found pharmacy-based vaccination being available in at least 36 countries and territories and had been proposed or was undergoing development in a further 16. We note that during this pandemic vaccination rates have fallen, with family visits to healthcare providers still below pre-pandemic levels and influenced by vaccine hesitancy or unemployment during COVID-19. However, since the development of COVID-19 vaccines, we are seeing more countries recognise the easy accessibility of

pharmacy as a further solution that should be utilised in their vaccination programmes. Some recent developments compiled by FIP are presented in the table 1 and it is our hope that progress in this area gained during this pandemic remains post-pandemic, with more pharmacists able to vaccinate and the range of vaccines they are able to administer increasing.

Testing in pharmacies

Another role that has expanded for pharmacists during this pandemic is in testing. We have seen pharmacies in Australia, France, Spain, Switzerland and the UK offering COVID-19 testing services^{24,27} and FIP has urged governments to support in-pharmacy COVID-19 testing to help bring pandemic under control²⁸. Diagnostic testing is one of the most important aspects in controlling a pandemic and it is both an ethical and a public health priority for access to testing be expanded, the federation has said²⁸. It is our hope that the waiving of rules necessary to expand pharmacy-based testing will continue after this pandemic and that authorities learn that they have been overly restrictive and those restrictions are contrary to the highest quality of care, and that pharmacy practice in this area will be advanced. There are a number of conditions that pharmacists could be testing for effectively, including influenza and streptococcus.

Future of pharmacies and pharmacists' roles worldwide

This pandemic has made visible all the benefits for communities of having competent pharmacists and a dense network of pharmacies. It has made clear that pharmacists and pharmacies are a crucial and integral part of health systems, greatly contributing to making them efficient and sustainable. The burden of diseases that existed before COVID-19 remain, and some are likely to worsen because of the socio-economic problems brought about by COVID-19. Sadly, more than 2 million people have now died from COVID-19, but for instance, 1.6 million people died of diabetes in 2016 and seasonal influenza is associated with up to 500,000 deaths each year. Antimicrobial resistance has not gone away: the existing problems in health systems have not evaporated and new pandemics are possible. Moreover, the World Bank has warned that the pandemic could drive many people back into poverty²⁹, people under lockdown are having less social interaction and exercise, with an increased risk of physical and mental health problems, and our health systems are already being confronted with these wider health impacts of this pandemic. Pharmacists will be needed more than ever to prevent ill health and ensure patient safety.

When considering the top 10 threats to global health identified by the WHO in 2019³⁰ it was evident then that pharmacists can play an active role in all of them. These threats have only been expanded upon and the

Table 1. Recent developments in COVID-19 vaccination programmes involving pharmacists

Country	Pharmacist participation
Australia	Pharmacies will begin to vaccinate mid-2021, when the vaccination will be extended to groups of the general population ¹⁴ . The requirements for training and certifying pharmacists as vaccinators have been modified to allow the theoretical part of this training to be done online; also, the requirement for pharmacists to have a prior first-aid certificate is temporarily waived ¹⁵ .
Canada	The pre-pandemic scope of pharmacy practice in Canada included the administration of drugs, including immunisations in clinical pharmacy settings (community pharmacy, ambulatory clinic or hospital). The Canadian Pharmacists Association and Neighbourhood Pharmacies have issued recommendations on COVID-19 vaccines and pharmacy readiness ¹⁶ .
Germany	Pharmacists and additional pharmaceutical staff are participating in COVID-19 vaccination strategies through the regional vaccination centres and mobile vaccination teams, who have vaccinated many thousands of people against the coronavirus since the end of December 2020. In particular, pharmacists can reconstitute the vaccine (i.e., dilute the concentrate) ¹⁷ .
Ireland	The Irish Government's National COVID-19 Vaccination Strategy and Implementation Plan explicitly include community pharmacies alongside GPs as vaccine access locations ¹⁸ .
Switzerland	PharmaSuisse has been working closely with the Federal Office of Public Health (FOPH) to ensure that pharmacy staff are included in the vaccination strategy, on an equal footing with other health services and professionals ¹⁹ . Tangible proof of this success is the presence of the PharmaSuisse president on one of the posters of the national information campaign in favour of COVID-19 vaccination.
UK	In England, some community pharmacies started administering vaccinations in January ²⁰ .
USA	Vaccination in pharmacies, limited to priority groups, has started ²¹ . Vaccinations in geriatric care centres are largely carried out by pharmacists ²² . President Joe Biden has stated that community pharmacies will be used to accelerate vaccination against COVID ²³ .

pharmacy profession can also play roles in the 13 urgent health challenges for the next decade defined by the WHO in 2020³¹.

The pharmacy profession takes an even greater role in public health, with new services around prevention (including testing and vaccination) emerging alongside services for patient safety and non-communicable diseases, all of which are crucial for delivering primary health care. FIP signed up to the Astana Declaration³² in October 2018, where ministers and professions pledged to build sustainable primary health care. Since then, FIP has led the agenda to encourage action from our profession. In 2019, FIP regional conferences for the Eastern Mediterranean and European regions elicited commitments to action on primary health care from pharmacy leaders and FIP will be working on gaining similar commitments in other regions in 2021.

In the future, the reconfiguration of health systems with the insertion of pharmacies as places of service delivery based on primary health care. Pharmacists are already becoming more integrated into health systems and FIP's member organisations are seizing the opportunity to advocate for this. For example, in the USA, lobbying for provider status has accelerated during COVID-19.

The future and the potential of the pharmacy profession are exciting, but depend on having enough pharmacists with the right skills. The FIP Development Goals for the entire pharmacy profession, launched in September 2020 provide a comprehensive key resource for transforming our whole profession³³. Pharmacists must keep up to date, not only with clinical knowledge but with technology to enable practice at a higher level, supported by tools such as national frameworks for advanced practice based on the FIP Global Advanced Development Framework³⁴. More pharmacists will be able to enhance their professional profiles through specialisms and we must give focus to working with others interprofessionally, so that we can become more integrated in healthcare teams in order to provide universal health coverage.

Specific to the future of community and hospital pharmacy, FIP's Community Pharmacy Section has published its vision of pharmacists being at the hearts of their communities and a vision for hospital pharmacy is set out in the FIP's Hospital Pharmacy Section's Basel Statements^{35,36}. These documents contribute to transformation in these two specific sectors of practice.

Gathering the evidence to grasp the opportunities

Through necessity, COVID-19 has removed a number of obstacles to expansion of pharmacy services. Things that the pharmacy profession has been advocating are happening more quickly and red tape to legislative changes being removed. But the doors that this pandemic has opened for our profession stay open. This crisis has given pharmacy the opportunity to demonstrate that its services are valuable to patients and to health systems and that they are feasible and ready to be implemented in many settings. Now is the time to gather the data and evaluate the outcomes of our achievements during this pandemic. FIP has long since collected data through a number of global surveys and is growing this capacity, noting the positive findings of surveys conducted by national professional organisations. For example, a survey commissioned by the General Pharmaceutical Council of Spain after the first month of lockdown found that³⁷:

- Spain's pharmacy network provided care to over 30 million people.
- 2.2 million citizens received telephone care from their pharmacist.
- 850,000 citizens received pharmaceutical care at home, especially those over 65.
- More than 90% of the population acknowledges the public service provided by pharmacies during the coronavirus crisis.

The data and intelligence that our profession generates will create powerful advocacy to enhance pharmacy practice, education and workforce, building on the underpinning science and evidence base of the profession. FIP has conducted a survey across all its constituencies to measure the impact of COVID-19 on the roles of community and hospital

pharmacists, including the implementation of services that did not exist before the pandemic. The findings will be published in due course.

Solidarity through FIP

We know that the effects of globalisation will continue which continue to demonstrate why FIP is much needed. In January 2020 — just six days after the World Health Organization declared the new coronavirus outbreak a Public Health Emergency of International Concern, FIP published international guidance to support pharmacy teams around the world³⁸. It is because of the position of the Federation as the global leader of pharmacy that action was so responsive and concerted. An international taskforce was convened, including experts from China with valuable early experience. In the following months as the situation developed, workplans were adapted to support our profession with advocacy and policy tools to facilitate response at country level. FIP also issued a call to action listing 23 urgent measures that governments must put in place in order to ensure the continuity of pharmaceutical care around the world³⁹. A repository of international resources on the FIP COVID-19 Information Hub is available at FIP web site www.fip.org/coronavirus.

This pandemic has heightened many global issues that FIP has been working on, including falsified medicines (with many medicines producers in lockdown, increases in counterfeits have been reported), misinformation, patient safety, vaccination and vaccines hesitancy, medicines shortages, inequities of access to medicines, and lack of investment in science. More information on these issues and the responsive work are to be found at FIP web site www.fip.org/. FIP recognises the importance of sharing experiences and knowledge and solving global problems in solidarity.

Lessons from this crisis

No disease in recent history has brought the value of the pharmacy profession centre stage as much as COVID-19. Indeed, a number of ministers and heads of state have praised and thanked pharmacists for their service and such recognition, in addition to the evidence of these actions, should urge governments to support expanded roles by pharmacies in a sustainable manner as well as scientific research.

This pandemic has also brought to the foreground the prevalence of health inequities and inequalities, first in terms of access to treatment and now in terms of access to immunity. We are witnessing younger, healthier people in richer countries being vaccinated before people at greater risk but who happen to live in poorer countries, which is worrying. Equity of access to medicines and healthcare is a core component of FIP's vision and work and we will continue to advocate on this topic and will support the efforts of the WHO and other organisations on this important issue.

Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general of the WHO has said: "If there is anything positive to come from this pandemic, it must be a safer and more resilient world"⁴⁰. Perhaps the greatest lesson to be learnt from COVID-19 is that international cooperation is crucial to finding effective and sustainable solutions not only to the consequences of this pandemic, but also to the many other health problems we face.

All over the world, pharmacists are standing up to the challenge of COVID-19 and showing their commitment to the communities they serve. FIP is proud to represent them and as "One FIP", and "One pharmacy," the profession will emerge from this pandemic bigger and better to ensure the 21st century will be the century of pharmacists together.

Funding

No funding was received for this article.

Conflict of interest

No conflicts of interest.

Bibliography

1. Ung COL. Community pharmacist in public health emergencies: Quick to action against the coronavirus 2019-nCoV outbreak. *Res Soc Adm Pharm.* 2020;16:583-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.02.003
2. Okerere M, Adebisi YA, Emmanuel N, Jaber HM, Muthoni L, Barka NB. COVID-19: Community pharmacy practice in Africa. *Int J Health Life Sci* [Internet]. 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hpm.3067>
3. Wang L. How COVID-19 is affecting pharmacists on front lines around the world. *Int Pharm J.* 2020;38(1):12-7.
4. Cadogan CA, Hughes CM. On the frontline against COVID-19: Community pharmacists' contribution during a public health crisis. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1551741120302928
5. Song Z, Hu Y, Zheng S, Yang L, Zhao R. Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1551741120303144?via%3Dihub>
6. Bukhari N, Rasheed H, Nayyer B, Babar Z. Pharmacists at the frontline beating the COVID-19 pandemic. *J Pharm Policy Practice.* 2020;13:8 DOI: 10.1186/s40545-020-00210-w. eCollection 2020
7. Umberto I, Lancisi GM, Salcsi G. Direct to patient procedure during COVID-19 [Video]. University Hospital in Ancona, Italy. EAHP-ESCP Video Initiative. June 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: www.youtube.com/watch?v=Q4dnV1Hyoqo
8. Wang L. Continuing to deliver during a pandemic: The acceleration of virtual practice. *Int Pharm J.* 2020;38(2):14-6.
9. Douglas L. Development of a remote model for pharmacist verification of chemotherapy during the COVID-19 pandemic [Video]. NHS Gramplan [accessed 01/27/2021]. Available at: www.youtube.com/watch?v=MubrWVC8Kt64&feature=youtu.be
10. Akinkunmi EO. Experience of online lecture delivery in a Nigerian University. *Pharmacy Education* [Internet]. 2020 [accessed 01/27/2021];20(2):3-4. Available at: <https://pharmacyeducation.fip.org/pharmacyeducation/article/view/1124/933>
11. Cooper A, Thompson J. Conducting competency-based assessments during the COVID-19 pandemic: Moving to remote assessments. *Pharmacy Education* [Internet]. 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: <https://pharmacyeducation.fip.org/pharmacyeducation/article/view/1138/948>
12. International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP Digital health in pharmacy education. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2021.
13. Lutters M, Stampfli S. Clinical pharmacy services and COVID-19: Effects of being virtual [Video]. EAHP-ESCP Video Initiative. June 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: www.youtube.com/watch?v=A3EIV4vWV-w
14. Clun R. Turf war: Pharmacists will deliver COVID-19 vaccine despite GP concerns. *Sydney Morning Herald*; 9 December 2020 [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: <https://www.smh.com.au/politics/federal/turf-war-pharmacists-will-deliver-covid-19-vaccine-despite-gp-concerns-20201207-p56ldv.html>
15. Australian Pharmacy Council. Modified standards to support pharmacy vaccinations during COVID-19. 8 April 2020 [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.pharmacycouncil.org.au/media-hub/modified-standards-to-support-pharmacy-vaccinations-during-covid-19/
16. Canadian Pharmacists Association. COVID-19 Vaccine and Pharmacy Readiness. [Internet]. December 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: www.pharmacists.ca/cpha-ca/function/utilities/pdf-server.cfm?thefile=/cpha-on-the-issues/COVID-VaccinePharmacyReadiness_EN.pdf
17. ABDA. Corona pandemic: pharmacists as sought-after drug experts in vaccination centers. [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.abda.de/aktuelles-und-presse/pressemitteilungen/detail/corona-pandemie-apotheker-als-gefragte-arzneimittel-experten-in-impfzentren
18. Department of Health, Ireland. COVID-19 Vaccination Strategy and Implementation Plan. [Internet] 15 December 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: www.gov.ie/en/publication/bf337-covid-19-vaccination-strategy-and-implementation-plan/
19. PharmaSuisse. COVID-19 vaccine: pharmacies are ready to join. 14 January 2021 [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.pharmasuisse.org/data/docs/fr/45130/Communiqu%C3%A9-de-presse-Vaccination-COVID-19-en-pharmacie.pdf?v=1.0
20. Wickware C, Burns C. Community pharmacy-led vaccination sites to start administering COVID-19 vaccines from 11 January 2021. *The Pharmaceutical Journal* [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.pharmaceutical-journal.com/20208701.article?utm_campaign=1396156_Breaking_news&utm_medium=email&utm_source=Pharmaceutical%20Journal&firstPass=false
21. U.S. Department of Health and Human Services. Trump Administration partners with chain and independent community pharmacies to increase access to future COVID-19 vaccines. 12 November 2020 [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.hhs.gov/about/news/2020/11/12/trump-administration-partners-chain-independent-community-pharmacies-increase-access-future-covid-19-vaccines.html
22. Centers for Disease Control and Prevention. Understanding the Pharmacy Partnership for Long-Term Care Program [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.cdc.gov/vaccines/covid-19/long-term-care/pharmacy-partnerships.html
23. American Pharmacists Association. President-elect Joe Biden delivers remarks about plans to distribute COVID-19 vaccinations [Video] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.youtube.com/watch?v=618&v=k8AfQ5PL_UJ&feature=youtu.be
24. Robinson J. Hundreds of UK pharmacies are now offering rapid point-of-care COVID-19 antibody testing. *The Pharmaceutical Journal* [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/news/hundreds-of-uk-pharmacies-are-now-offering-rapid-point-of-care-covid-19-antibody-testing/20208182.article>
25. Apothekerverband des Kantons Zürich. Corona tests in 50 pharmacies in the canton of Zurich [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.avkz.ch/?nodeId=101374
26. IM Farmacias. Catalonia will facilitate COVID-19 screening in all pharmacies from the end of January or the beginning of February 2021 [Internet]. 8 January 2021 [accessed 01/27/2021]. Available at: <https://bit.ly/2M5xzCI>
27. France Info. Tests against COVID-19: 40% of pharmacies practice them, says Union of dispensary pharmacists' unions [Internet]. 20 December 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/tests-contre-le-covid-40-des-pharmacies-les-pratiquent-affirme-l-union-des-syndicats-de-pharmaciens-d-officine_4227141.html
28. International Pharmaceutical Federation. FIP Holding Statement on in-pharmacy COVID-19 testing [Internet]. 22 January 2021 [accessed 01/27/2021]. Available at: www.fip.org/file/4919
29. World Bank. COVID-19 to Add as Many as 150 Million Extreme Poor by 2021 [Internet]. 7 October 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: www.world-bank.org/en/news/press-release/2020/10/07/covid-19-to-add-as-many-as-150-million-extreme-poor-by-2021
30. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019 [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019
31. World Health Organization. Urgent health challenges for the next decade [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/urgent-health-challenges-for-the-next-decade
32. World Health Organization. Declaration of Astana [Internet]. Geneva: WHO, 2018. [accessed 01/02/2021]. Available at: <https://www.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>
33. International Pharmaceutical Federation. Development goals to support transformation of entire pharmacy profession launched by FIP [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.fip.org/press-releases?press=item&press-item=76
34. International Pharmaceutical Federation (FIP). Global advanced development framework [Internet] [consultado 01/02/2021]. Available at: <https://www.fip.org/gadf>
35. FIP Community Pharmacy Section. Vision 2020-2025: Pharmacists at the heart of our communities [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.fip.org/files/CPS_vision_FINAL.pdf
36. FIP Hospital Pharmacy Section. Basel Statements: The future of hospital pharmacy practice [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.fip.org/basel-statements
37. General Pharmaceutical Council of Spain. Pharmacy has provided assistance to more than 30 million people in the first month of confinement [Internet]

- [accessed 01/27/2021]. Available at: www.portalfarma.com/Profesionales/consejoinforma/Paginas/2020-encuesta-gad3-farmacias-covid-19.aspx
38. International Pharmaceutical Federation. FIP COVID-19 guidance [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.fip.org/publications?publicationCategory=97&publicationYear=2020&publicationKeyword=
39. International Pharmaceutical Federation. FIP call to action to support pharmacists and pharmacy workers on the coronavirus/COVID-19 frontline [Internet] [accessed 01/27/2021]. Available at: www.fip.org/files/content/publications/2020/FIP-call-to-action-to-support-pharmacists-and-pharmacy-workers-on-the-coronavirus-COVID-19-frontline.pdf
40. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the World Health Assembly [Internet]. 18 May 2020 [accessed 01/27/2021]. Available at: www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-world-health-assembly



DOCUMENTO DE CONSENSO

Artículo bilingüe inglés/español

Monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia. Documento de consenso. Guía de práctica farmacéutica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Monitoring contamination of hazardous drug compounding surfaces at hospital pharmacy departments. A consensus Statement. Practice guidelines of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH)

Silvia Valero-García¹, Eva González-Haba², Maria Queralt Gorgas-Torner³, José María Alonso-Herreros⁴, Ana Cristina Cercós Lletí⁵, José Luis Poveda-Andrés⁶, Miguel Ángel Calleja-Hernández⁷, Olga Delgado-Sánchez⁸

¹Servicio de Farmacia. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. España. ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España. ³Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall Hebron. Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia. Hospital Los Arcos Mar Menor. San Javier (Murcia). España. ⁵Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España. ⁶Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España. ⁷Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España. ⁸Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. España.

Autor para correspondencia

Olga Delgado-Sánchez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitari Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79
07120 Palma de Mallorca, España.

Correo electrónico:
olga.delgado@ssib.es

Recibido el 1 de febrero de 2020;
aceptado el 7 de febrero de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11655

Avalado por la Asociación Nacional de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (ANMTAS)

Cómo citar este trabajo

Valero-García S, González-Haba E, Gorgas-Torner MQ, Alonso-Herreros JM, Cercós-Lletí AC, Poveda-Andrés JL, et al. Monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia. Documento de consenso. Guía de práctica farmacéutica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Farm Hosp. 2021;45(2):96-107.

Resumen

Objetivo: Establecer unas recomendaciones, en base a la evidencia disponible, para la monitorización de la contaminación de superficies en las áreas de elaboración de medicamentos peligrosos de los Servicios de Farmacia.

Método: A partir de una revisión bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase desde enero de 2009 a julio de 2019, así como de la consulta de documentos de estándares y recomendaciones de organizacio-

Abstract

Objective: To establish a series of recommendations based on available evidence for monitoring surface contamination in the areas devoted to compounding hazardous drugs in pharmacy departments.

Method: Based on a literature search in the Medline and Embase databases (search period: January 2009 to July 2019), as well as on a review of standards and recommendations issued by different healthcare organi-

PALABRAS CLAVE

Medicamentos peligrosos; Contaminación de superficies; Exposición ocupacional; Elaboración de fármacos; Agentes antineoplásicos; Monitorización ambiental.

KEYWORDS

Hazardous drugs; Surface contamination; Occupational exposure; Drug compounding; Antineoplastic agents; Environmental monitoring.



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.

nes sanitarias, un comité de expertos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha definido una serie de prácticas seguras sobre manipulación de medicamentos peligrosos y monitorización de superficies de trabajo. Las decisiones de recomendación se tomaron por consenso entre el grupo de expertos teniendo en cuenta las recomendaciones encontradas, la situación en nuestro entorno y los costes asociados a la monitorización.

Resultados: Se han definido 10 recomendaciones estructuradas en ocho secciones. Se incluyen aspectos relacionados con los medicamentos a monitorizar; localizaciones a monitorizar; momento de la toma de muestras; determinación del riesgo y plan de muestreo; técnicas analíticas; umbrales de contaminación; plan de acción según los resultados del muestreo y descontaminación.

Conclusiones: La monitorización de superficies permite determinar la presencia de medicamentos peligrosos y evaluar la eficacia del programa de manejo seguro de los mismos en los Servicios de Farmacia. La evaluación debería incluir un estudio de la eficacia de los controles de ingeniería, de las prácticas laborales y de los procesos de limpieza y descontaminación.

Introducción

La exposición ocupacional a los medicamentos peligrosos (MP) constituye un motivo de preocupación por el potencial riesgo para la salud de los trabajadores.

Las primeras publicaciones de monitorización se realizaron en los años 90 en EE. UU.^{1,2}, Canadá^{3,6} y Holanda^{3,6}. Desde entonces muchos artículos han demostrado la existencia de contaminación de superficies en el ámbito sanitario, así como que la exposición laboral a MP puede provocar efectos adversos agudos y crónicos como erupciones, riesgos reproductivos o alteraciones cromosómicas⁷⁻¹¹. Aunque no se ha evidenciado la relación causal entre la exposición ocupacional a MP y los efectos nocivos asociados, se ha establecido la necesidad de mantener el nivel de contaminación tan bajo como sea razonablemente posible (ALARA, *As Low As Reasonably Achievable*)¹², y organismos como el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) realizan desde el año 2004 recomendaciones de manipulación segura y actualización de listados de MP con la finalidad de prevenir la exposición ocupacional¹³.

Las organizaciones profesionales y los organismos gubernamentales han desarrollado directrices para el manejo de MP que incluyen recomendaciones sobre la monitorización de superficies^{2,14-19}. El capítulo 800 Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings de The United States Pharmacopeia (USP), recomienda que se realice rutinariamente dicha monitorización (la primera vez como referencia y cada 6 meses o con mayor frecuencia, si es necesario)¹², y desde hace dos décadas se viene realizando en numerosos centros sanitarios^{2,20-27}.

Se han publicado estudios sobre los beneficios de la monitorización ambiental²⁸ y se ha valorado la contaminación de superficies en 338 farmacias hospitalarias²⁹, concluyendo que la monitorización continua es beneficiosa para identificar y corregir prácticas para prevenir futuras exposiciones.

Sin embargo, la metodología y las técnicas analíticas utilizadas varían considerablemente entre los estudios³⁰ y no se han establecido umbrales de exposición de riesgo (exceptuando el estándar de la USP que estima que la exposición de ciclofosfamida < 1 ng/cm² es el límite de riesgo de absorción en personas)³¹; tampoco instituciones como el NIOSH, la Occupational

Safety and Health Administration (OSHA) o la Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) han establecido el nivel límite de contaminación.

Results: Ten recommendations were formulated, structured into eight sections. They include aspects related to the drugs to be monitored; the areas to be monitored; when samples should be taken; risk determination and preparation of a sampling protocol; analytical techniques; contamination thresholds; and design of an action plan based on the sampling and decontamination results obtained.

Conclusions: Surface monitoring allows hazardous drugs detection and evaluation of the effectiveness of current protocols for the safe handling of such drugs in hospital pharmacy departments. The evaluation should include an analysis of the efficacy of engineering controls, work practices and cleaning and decontamination processes.

Safety and Health Administration (OSHA) o la Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) han establecido el nivel límite de contaminación.

El objetivo de este documento es revisar la evidencia disponible y establecer unas recomendaciones para la monitorización de la contaminación de superficies en las áreas de elaboración de MP de los Servicios de Farmacia (SF).

Este documento se asume como Documento de Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y abarca la monitorización de superficies en las zonas de manipulación de los SF en las que se manipulan MP.

Métodos

Se creó un grupo de trabajo cuyos miembros fueron seleccionados desde la SEFH en base a su experiencia y publicaciones relacionadas con los MP y la monitorización de superficies, teniendo en cuenta la representación de grupos de trabajo de Onco-Hematología, Farmacotecnia y Productos Sanitarios.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura en las bases de datos Medline y Embase desde el 1 de enero de 2009 al 25 de julio de 2019, con términos MeSH previamente consensuados entre los autores y que se describen en la tabla 1. Se obtuvieron 527 referencias bibliográficas que fueron seleccionadas y completadas manualmente por los autores con referencias secundarias citadas en los artículos seleccionados inicialmente y en documentos de estándares y recomendaciones de organizaciones sanitarias. También se realizó una búsqueda específica del marco jurídico y normativo que afecta a los SF.

Las publicaciones fueron revisadas por los autores con el fin de identificar y recopilar las prácticas seguras sobre manipulación de medicamentos peligrosos y monitorización de superficies de trabajo. Se tuvieron en cuenta los beneficios esperados, así como la viabilidad de las incorporaciones a nuestro entorno.

Las diferentes recomendaciones encontradas fueron discutidas y analizadas por los miembros del grupo de trabajo. Las decisiones de recomendación se tomaron por consenso entre el grupo de expertos tras la revisión

Tabla 1. Términos MESH utilizados en la búsqueda bibliográfica

- 1. Fármacos antineoplásicos:** antiproliferative drugs; anticancer drugs; antineoplastic agent; antineoplastic drugs; chemotherapy; cyclophosphamide; cytostatic agent; cytotoxic drugs; doxorubicin; fluorouracil; hazardous drug; hazardous drug residue; ifosfamide; methotrexate; paclitaxel; platinum
- 2. Preparación y manejo:** closed system drug-transfer device (CSTD); gloves; handling; management; manipulation; manipulative; preparation; procedure; protective devices; protective equipment; quality control; safe handling
- 3. Contaminación ambiental y de superficies, control y limpieza:** cleaning; contamination; contamination control; contamination surface; cross-contamination; decontamination; detection threshold; drug contamination; environmental contamination; environmental monitoring; environmental surface contamination; equipment contamination; hazard analysis; medical surveillance; oncology day service; surface analysis; surface contamination; surface property; threshold level; trace analysis; wipe sampling; workplace surfaces
- 4. Servicios de Farmacia y exposición ocupacional:** cancer center; exposure assessment; exposure in the workplace; exposure of healthcare provider; healthcare workers; hospital medication system; institutional; occupational exposure; occupational hazards; occupational health; occupational safety; oncology day service; OSHA; pharmacist OR pharmaceutical; safety programs; work environment; workers exposure

OSHA: Occupational Safety and Health Administration.

bibliográfica y teniendo en cuenta la situación en nuestro entorno y los costes asociados a la monitorización.

Se siguió el procedimiento de trabajo en red y en una reunión presencial. El documento se sometió finalmente a valoración por los grupos de trabajo de la SEFH.

Marco normativo

El riesgo derivado de la exposición a MP se reconoce por la Unión Europea, que propugna la adopción de medidas basadas en ingeniería de las instalaciones, el uso de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos, equipos de protección individual y una correcta vigilancia médica de los trabajadores³². El actual Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo publicó en 2016 unas recomendaciones sobre las medidas de prevención para la preparación y administración de medicamentos peligrosos³³ y el desarrollo de la base de datos INFOMEPA para los medicamentos peligrosos comercializados en España³⁴.

El RD 374/2001³⁵ sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo es de aplicación a los MP y establece las acciones para identificarlos y evaluar su peligrosidad utilizando como base de información las fichas de datos de seguridad (FDS), si bien lo establecido no tiene carácter obligatorio en el caso de los MP.

La protección de los trabajadores de la exposición a agentes cancerígenos está recogida en el RD 665/1997³⁶. Establece que se evitará la utilización de sustancias cancerígenas y/o mutagénicas; en el caso de no ser posible, se garantizará que su producción y utilización se haga en un sistema cerrado, y, cuando la aplicación de un sistema cerrado no sea posible, garantizar el nivel de exposición técnicamente más bajo posible. En la lista de sustancias no se incluyen medicamentos.

A nivel autonómico se han llevado a cabo iniciativas en esta materia publicando diferentes tipos de documentos que se recogen en la tabla 2.

El farmacéutico de hospital es el responsable de garantizar la implementación del Plan de Prevención de Riesgos de la organización respecto a la manipulación de MP, regulado en la Ley 31/1995³⁷. Dicha ley establece que todas las organizaciones deben garantizar las mejores condiciones de trabajo, concretando que "las personas obligadas a facilitar los medios de seguridad adecuados son, tanto el empresario, como las personas con facultades directivas o de organización que dependan del mismo y gocen de competencia en materia de seguridad e higiene en el trabajo". En lo que respecta al farmacéutico, como responsable de la seguridad e higiene en el trabajo, aplica también el RD 824/2010³⁸, que establece como funciones del Director Técnico (asimilable en funciones al responsable del Servicio de Farmacia) que "El personal recibirá formación inicial y permanente" y "Se establecerán y aplicarán programas de higiene adaptados a las actividades que vayan a llevarse a cabo. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, la higiene y vestuario del personal".

Recomendaciones

Medicamentos a monitorizar

La monitorización de todos los MP es inabarcable desde el punto de vista metodológico y de coste de las determinaciones. De ahí la necesidad de elegir cuidadosamente qué fármaco/s deben monitorizarse al establecer un plan de control de la contaminación en superficies de las áreas de trabajo del SF.

Lo primero a considerar debe ser la valoración de los fármacos que se están utilizando más ampliamente en la institución. Esto permitirá elegir como marcador/es subrogado/s de exposición a aquellos que, en función de la frecuencia de uso y las cantidades manipuladas, mejor representen los circuitos de manipulación de MP en el SF. A su vez, se deberían considerar en la elección tanto el número de manipulaciones a desarrollar como sus características carcinogénicas y otras propiedades físico-químicas como volatilidad y capacidad de absorción transdérmica.

La disponibilidad de un método analítico validado para su cuantificación y su coste económico constituyen otras variables a tener en cuenta.

En base a la bibliografía analizada, a la experiencia previa y a la disponibilidad de métodos analíticos de cuantificación validados, los fármacos que más habitualmente se eligen como marcadores de contaminación son: ciclo-

fosfamida, 5-fluorouracilo, metotrexato, ifosfamida, gemcitabina, citarabina, derivados de platino, paclitaxel, doxorubicina y etopósido fosfato (Tabla 3).

La ciclofosfamida es el fármaco más ampliamente monitorizado. Al ser un carcinógeno reconocido por la International Agency for Research on Cancer (IARC) (grupo 1) y su capacidad de absorción vía transdérmica, lo convierten en un candidato ideal para el fin que se persigue. Además, es un fármaco que requiere reconstitución previa a la dilución en un vehículo para la administración, aumentando el número de manipulaciones que tiene que ejercer el personal elaborador. A su vez, se trata de un principio activo que se manipula en grandes cantidades y con elevada frecuencia, además de disponer de métodos analíticos validados para su determinación y cuantificación.

Localizaciones a monitorizar

A la hora de establecer qué áreas del SF muestrear, se debe llevar a cabo un análisis y observación de los circuitos de manipulación de MP.

Se recomienda seleccionar de uno a cinco puntos de mayor contacto con MP de cada tarea asociada a su manipulación en el SF.

Las zonas comunes en las que puede hallarse contaminación por MP y, por tanto, deberán ser evaluadas, son las siguientes:

- Zona de recepción: incluyendo las zonas de recepción en las áreas de preparación.
- Zona de almacenamiento: estanterías de almacenamiento y suelo o el banco de recepción y trabajo.
- Zonas de preparación de MP y acondicionamiento de los MP para su dispensación.
- Zona de verificación de MP: donde se revisan los MP antes de su dispensación.

Otros estudios publicados^{28,39,43,44,46,48,52,53,57,59,62,65,68,69,71-73,76,82,83} muestran otras zonas para muestrear en las áreas de elaboración y salas blancas de los SF Hospitalaria:

- Cabina de seguridad biológica o aislador y zonas anexas (Figura 1).
- Suelo frente a las cabinas o de los pasillos.
- Pomo de la puerta, interruptor de la luz, teclado y ratón de los ordenadores, calculadora, impresora de etiquetas, bolígrafo y/o subrayador, tijeras.
- Teléfono o intercomunicador.
- Tablet o dispositivo táctil para control gravimétrico de las preparaciones, incluyendo la balanza asociada.
- Estantería de almacenamiento de viales y material para la preparación de materiales de partida o revisión de producto final elaborado.
- Nevera.
- Bandeja o caja de transferencia de materiales y/o producto final.
- Guantes.
- Superficie de una bolsa de infusión, una botella de desinfectante o los viales de MP.
- Contenedores de residuos.

Figura 1. Superficies de muestreo en cabina seguridad biológica.

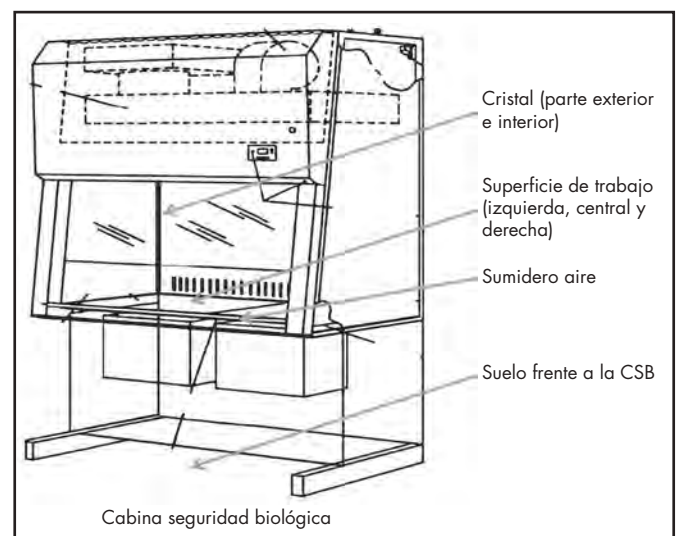


Tabla 2. Desarrollo normativo de las comunidades autónomas

Comunidad autónoma	DOCUMENTO (título, tipo, organismo, enlace)
Andalucía	<p>Instrucción Operativa 004 del Sistema de Gestión de Prevención de Riesgos Laborales del Servicio Andaluz de Salud (SAS). Consejería de Salud</p> <p>Tipo de documento: normativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: no consta</p> <p>Organismo: Servicio Andaluz de Salud</p> <p>https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sinfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2019/io_004_exposic_medicamentos_peligrosos.pdf</p>
Castilla-La Mancha	<p>Guía de actuación frente al riesgo de exposición a los medicamentos peligrosos para los trabajadores del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha</p> <p>Tipo de documento: organizativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: noviembre 2018</p> <p>Organismo: Servicio de Salud de Castilla-La Mancha</p> <p>https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20181113/guia_actuacion_frente_al_riesgo_de_exposicion_a_medicamentos_peligrosos-sescam.pdf</p>
Cataluña	<p>Document de Consens per a Gestionar la Preparació i Administració de Fàrmacs Perillosos en Centres Sanitaris i Sociosanitaris de Catalunya. Grup de treball de l'Unió Catalana d'Hospitals i Consorci de Salut i Social de Catalunya</p> <p>Tipo de documento: organizativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: 28 de marzo de 2019</p> <p>Organismo: Unió Catalana d'Hospitals i Consorci de Salut i Social de Catalunya</p> <p>http://www.consorci.org/coneixement/es_categ-de-publicacions/176/document-de-consens-per-a-gestionar-la-preparacio-i-administracio-de-farmacs-perillosos-en-centres-sanitaris-i-sociosanitaris-de-catalunya</p>
Comunidad Valenciana	<p>Manipulación de Medicamentos Peligrosos en Servicios de Farmacia. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>Tipo de documento: normativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: aprobación por la Comisión Sectorial de Seguridad y Salud en fecha 13 de junio de 2016 y por la Subsecretaría en fecha 29 de junio de 2016</p> <p>Organismo: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>http://www.san.gva.es/documents/155952/6734027/Manipulaci%C3%B3n+de+medicamentos+peligrosos+en+servicio+de+farmacia.pdf</p>
	<p>Manipulación de Medicamentos Peligrosos fuera de las Unidades de Farmacia. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>Tipo de documento: normativo</p> <p>Organismo: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: aprobación por la Comisión Sectorial de Seguridad y Salud en fecha 7 de febrero de 2017 y por la Subsecretaría en fecha 10 de abril de 2017</p> <p>http://www.san.gva.es/documents/155952/6734027/Manipulaci%C3%B3n+de+medicamentos+peligrosos+fuera+de+las+unidades+de+farmacia_ok.pdf</p>
	<p>Guía para la adaptación de las Buenas Prácticas en la Preparación y manipulación de Medicamentos en la Comunidad Valenciana. (Equipamiento)</p> <p>Tipo de documento: organizativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: enero de 2018</p> <p>Organismo: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica</p> <p>http://www.san.gva.es/documents/152919/6641297/GUIA++EQUIPAMIENTO++enero+2018.pdf</p>
Madrid	<p>Resolución número 51/2018 del Viceconsejero de Sanidad por la que se dictan Instrucciones para la Seguridad en la Manipulación de Medicamentos Peligrosos</p> <p>Tipo de documento: normativo</p> <p>Fecha de aprobación/publicación: 29 de enero de 2018</p> <p>Organismo: Consejería de Sanidad</p> <p>https://www.fespugtmadrid.es/wp-content/uploads/2019/02/Manipulaci%C3%B3n-de-Medicamenteos-Peligrosos.-Consejer%C3%ADa-de-Sanidad.pdf</p>

Tabla 3. Fármacos utilizados como marcadores de contaminación

Fármaco	Referencias
Ciclofosfamida	21, 24, 28, 39-81
5-fluorouracilo	21, 24, 28, 39-43, 45, 50, 51, 54, 65-78, 70, 72-75, 79, 81-84
Metotrexato	28, 39, 40, 42-44, 46-48, 50, 56-58, 65, 69-72, 75, 77, 80
Ifosfamida	24, 28, 39, 40, 43-48, 50, 56, 59, 65, 66, 69, 70, 73, 75-77, 79, 80
Gemcitabina	28, 39, 40, 43, 45, 46, 50, 56, 70, 71, 73, 75, 77, 80
Citarabina	39, 40, 46, 56, 70, 71, 77, 80
Derivados de platino	42, 45, 52, 60, 61, 63, 70, 72-75, 83, 85
Paclitaxel	28, 39, 40, 45, 50, 72, 75, 76, 79, 82, 84
Doxorrubicina	39, 40, 46, 56, 59, 68, 70, 73, 77, 79, 80, 84
Etopósido fosfato	28, 39, 40, 46, 50, 56, 77

Independientemente de qué y cuántas localizaciones se muestreen, es importante establecer de manera exacta el tamaño de la superficie analizada para cada una de ellas, ya que los resultados habitualmente se expresan en ng o pg de fármaco/cm². El tamaño de la superficie muestreada varía en cada estudio, pero va desde los 100^{39,46,53,57,59,68,71-73,82} a los 400-900 cm² ^{28,43,44,48,52,62,65,69,76,83}.

Los protocolos de toma de muestras deben seguirse de manera escrupulosa para evitar falsear los resultados. Además, es importante indicar el material de la superficie muestreada, ya que los porcentajes de recuperación del fármaco pueden variar en función de la misma. Si la superficie muestreada no permite una recuperación del 100%, en aras de evitar infravaloraciones, puede ser necesario aplicar un factor corrector al resultado analítico obtenido. Existen tablas que, en función de la técnica cuantitativa utilizada, aplican unos valores u otros.

Asimismo, la toma de fotografías o vídeos podría ser el método ideal para identificar de manera inequívoca las áreas muestreadas y facilitar el seguimiento o toma de muestras posterior.

Es imprescindible que el responsable de la toma de muestras reciba la formación necesaria para llevar a cabo su tarea de manera rigurosa, evitando contaminaciones cruzadas y adecuadamente protegido de la exposición a MP. Es recomendable que sea la misma persona la que lleve a cabo la toma de todas las muestras para evitar sesgos por cambios en el procedimiento.

Tras llevar a cabo el muestreo, toda el área debe ser limpiada y descontaminada, ya que el propio proceso de muestreo puede movilizar MP en las superficies de trabajo y aumentar el riesgo de exposición. Todo el material utilizado debe ser manipulado y desechado como equipo potencialmente contaminado químicamente y en los contenedores adecuados según la política de gestión de residuos de cada centro o comunidad.

El número de muestras a tomar dependerá de la cantidad de preparaciones realizadas, del circuito de MP establecido en la institución, de los objetivos del plan de monitorización previamente definidos y del presupuesto disponible, ya que los laboratorios analíticos suelen establecer el coste en función del número de muestras a analizar.

Momento de la toma de muestras

El momento de la toma de muestras dependerá del objetivo del muestreo.

Desde el punto de vista de control rutinario de los niveles de contaminación en superficies, la USP 800¹² recomienda llevar a cabo un muestreo basal de superficies y repetirlo en caso de necesitar confirmar los niveles de contaminación o, al menos, semestralmente. En este caso, se deben obtener muestras de las superficies en condiciones normales de trabajo para permitir la obtención de datos relevantes y representativos de los procesos de trabajo. Se recomienda llevar a cabo la recogida de muestras al

finalizar la jornada, antes de cualquier limpieza, desactivación y descontaminación, con el fin de conocer la situación de máxima exposición posible del personal. En función del plan de muestreo y de la actividad del área, valorar la realización de monitorizaciones al final de un ciclo de trabajo y al final de la semana.

Se recomienda realizar muestreos extraordinarios en caso de producirse un derrame o incidencia en la manipulación de MP, una manipulación técnica de la cabina de seguridad biológica o algún cambio sustancial en los procedimientos de manipulación de MP para verificar el impacto de los mismos en los niveles de contaminación.

Si el objetivo del muestreo es verificar la eficacia de nuevas medidas de contención de la contaminación, nuevos protocolos de manipulación o de nuevos agentes de limpieza y/o descontaminación, éste debería llevarse a cabo antes y después de implementar el cambio.

El coste de las determinaciones es un criterio a la hora de establecer la frecuencia de monitorización y el número de muestras, por lo que cualquier plan debe establecer una priorización de superficies y un número mínimo de determinaciones a realizar.

Determinación del riesgo y plan de muestreo. Frecuencia de monitorización

A la hora de definir un plan de monitorización de la contaminación en superficies, resulta imprescindible llevar a cabo una evaluación del nivel de riesgo de contaminación en las diferentes zonas del área de elaboración del SF, en aras de diseñar de manera eficiente dicho plan, en lo que a localizaciones a muestrear y frecuencia de muestreo. Esta determinación del riesgo debe llevarse a cabo, como mínimo, anualmente y podría realizarse con una mayor frecuencia según los cambios en los procedimientos o resultados de la monitorización.

En base a los estudios publicados^{28,39,43,44,46,48,52,53,57,59,62,65,68,69,71-73,76,82,83}, determinadas localizaciones suelen presentar mayor riesgo de contaminación. Así, las localizaciones se deben evaluar e identificar como alto, medio o bajo riesgo de contaminación por MP.

Otro factor a tener en cuenta es la frecuencia y volumen de MP manipulados en dicha superficie, clasificándose también en tres niveles: muy frecuente (al menos 5 veces/semana), frecuencia moderada (1-4 veces/semana) o poco frecuente (< 1 vez/semana).

El plan de muestreo debe reflejar las consecuencias que la exposición a MP puede tener en la salud del personal, valorando la gravedad de las mismas y ponderando su efecto en la evaluación del nivel de riesgo. Las consecuencias, en la mayoría de los casos, serán consideradas como graves.

De esta forma, de la combinación del riesgo de contaminación de la superficie a muestrear y de la frecuencia de MP manipulados en la misma, se extraerá la frecuencia de monitorización inicial y el plan de muestreo (Tabla 4). Así, se establecen frecuencias de muestreo mensual, trimestral o semestral.

Determinados estudios^{59,64,69,86} establecen la frecuencia de monitorización en función de los resultados obtenidos. Se recomienda, por tanto, revisar la frecuencia de muestreo en base a los resultados. De esta forma, si los resultados muestran contaminación, se deberá aumentar la frecuencia de muestreo un escalón: de semestral a trimestral, de trimestral a mensual, de mensual a quincenal. Si, por el contrario, los resultados no muestran contaminación, y se mantiene la tendencia en el tiempo, podría valorarse disminuir la frecuencia de monitorización un escalón, nunca superando los seis meses entre muestreos.

Técnicas analíticas

La selección de la técnica analítica para que las determinaciones sean precisas y validadas es imprescindible para el correcto desarrollo del control de la contaminación. Si la determinación va a ser desarrollada por un laboratorio externo, se debería valorar la evaluación de los procesos de calidad, así como si dispone de algún tipo de acreditación. Si se prefieren técnicas semicuantitativas, se debe tener en cuenta la información que se va a obtener y sus limitaciones.

Se deben estudiar una serie de factores a la hora de elegir el método analítico y de muestreo, ya que, en función del mismo, la interpretación de los resultados obtenidos o su calidad puede diferir. Si se trata de un

Tabla 4. Plan de monitorización

ZONA	RIESGO DE CONTAMINACIÓN	FRECUENCIA DE MANIPULACIÓN DE MP		
		Muy frecuente	Frecuencia moderada	Poco frecuente
		al menos 5 veces/semana	1-4 veces/semana	< 1 vez/semana
Cabina de seguridad biológica, superficie central de trabajo	Alto	Mensual	Trimestral	Semestral
Suelo frente a la cabina	Alto	Mensual	Trimestral	Semestral
Bancada de revisión de producto final	Medio	Trimestral	Semestral	Semestral
Pomo de la puerta del área de elaboración	Medio	Trimestral	Semestral	Semestral
Bancada de preparación de materiales de partida	Bajo	Semestral	Semestral	Semestral

laboratorio externo, éste debería facilitar toda la información al respecto para poder seleccionar aquel que más se acerque a las necesidades y realidad de la institución:

- Grado de recuperación del fármaco o eficiencia de la extracción en función del tipo de superficie muestreada: liso (acero inoxidable, vidrio), suave (tela o cuero), áspero (moquetas o madera), poroso (vinilo), contaminado o no. Se aceptan porcentajes de extracción entre 75-90%.
- Solubilidad del fármaco en el disolvente de muestreo utilizado.
- Tipo de material utilizado para el muestreo. Los laboratorios de análisis suelen facilitar todo el material necesario para llevarlo a cabo. Ese material debe ser el mismo con el que la técnica analítica fue validada. Para las técnicas semicuantitativas *in situ*, el proveedor debe facilitar todo el material necesario para la correcta medición del fármaco.
- Disolvente utilizado en la extracción, que debe ser compatible con el material de las superficies a muestrear.
- Compatibilidad del disolvente extractor con el disolvente utilizado en el análisis.
- Selectividad y sensibilidad de la técnica. Estos parámetros incluyen los límites de detección y cuantificación, así como la linealidad de las curvas de calibrado.
- Coste de la determinación.

Existen múltiples técnicas analíticas de determinación de MP validadas. En la tabla 5 se recogen los diferentes enfoques metodológicos de cuantificación publicados. Entre las más utilizadas están: cromatografía de gases, cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) y cromatografía de líquidos de gran resolución (UPLC), siempre combinada con un método de

identificación y cuantificación de alta sensibilidad como la espectrometría de masas (MS) o la espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

La cromatografía HPLC con la espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es el método actual elegido por laboratorios para el análisis cuantitativo de la mayoría de MP por ser una técnica sensible, específica y precisa. La inversión inicial es elevada y los resultados mediante este método analítico requieren, en la mayoría de los casos, bastante tiempo, lo que podría derivar en una exposición continua a la contaminación hasta que se pongan en marcha las actividades de descontaminación o mitigación para disminuir la exposición, debido al tiempo entre la toma de la muestra y la obtención de los resultados⁵⁴.

Estas técnicas ofrecen sensibilidad (del orden de los pg/cm²), selectividad y exactitud. Sin embargo, la inversión inicial en equipamiento y la necesidad de personal específicamente formado, así como la tardanza en la obtención de resultados, aumentan su coste y no las hacen adecuadas para una monitorización rutinaria de elevada frecuencia. Si la técnica está validada, cualquiera puede resultar adecuada si presenta límites de detección y cuantificación adecuados a los niveles de MP habitualmente presentes en la institución.

Existen también técnicas de muestreo semicuantitativas⁸⁴ que se basan en dispositivos de lectura rápida que utilizan inmunocromatografía en capa fina, bien por inmunoensayo de flujo lateral (LFIA) y/o inmunoabsorción de microperlas fluorescentes. El NIOSH ha desarrollado una nueva tecnología que emplea LFIA para la detección de contaminación de superficies por MP. Si bien no parece la técnica de elección para monitorizaciones iniciales, puede resultar muy útil para establecer planes de monitorización rutinarios

Tabla 5. Técnicas de cuantificación de medicamentos peligrosos

Técnica de cuantificación	Referencias
Cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas (en tándem o no)	5, 6, 15, 20, 25, 26, 28, 56-58, 60, 61, 65, 69-72, 75, 77, 80, 85, 87-90
Cromatografía líquida de alta eficiencia con detector de arreglo de diodos	81
Cromatografía líquida de alta eficiencia, tras extracción en fase sólida, acoplada a espectrometría de masas en tándem	55, 59
Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (en tándem o no)	1, 3, 24, 64, 66, 74, 75, 83, 89
Cromatografía de gases con detector de captura de electrones	78
Cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectrometría UV- visible	1, 24, 66, 76, 82
Voltimetría inversa (platinos)	74, 75, 83
Espectrometría Raman	91
Espectrometría de masas con ionización por desorción con electrospray (con o sin cromatografía líquida previa)	62, 67, 68, 71
Espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (platinos)	59, 61, 63, 85
Espectrometría atómica (platinos)	3
Dispositivo de lectura rápida basado en tecnología de inmunocromatografía en capa fina (técnica semicuantitativa). Inmunoensayo de flujo lateral y/o inmunoabsorción de microperlas fluorescentes	84
Fluorescencia y luz UV (estudios de simulación)	2, 12

Tabla 6. Límites de exposición establecidos en Países Bajos y acciones recomendadas en función de los mismos⁹³

Contaminación (ng/cm ²)	< 0,10	0,10-1,0	1,0-10	> 10
Acciones	Monitorizar una vez al año y evaluar tras 4 años	Riesgo estimado. Monitorizar cada 3-6 meses. Finalmente, aplicar medidas correctoras		Tomar medidas correctoras de manera inmediata. Comprobar eficacia por monitorización

o de mayor frecuencia debido a su menor coste y al infinitamente menor tiempo de respuesta que las técnicas analíticas clásicas actualmente en uso.

Este método permite una lectura directa mediante monitores de campo portátiles sensibles y fáciles de utilizar para medir los MP seleccionados en superficies. Además, proporciona resultados en tiempo real (menos de 10 minutos) que permiten al usuario adoptar medidas correctivas e inmediatas y volver a tomar muestras con el fin de verificar la eficacia. La desventaja del LFIA es que los actuales lectores comerciales disponibles ofrecen resultados semicuantitativos, mientras que la LC-MS/MS proporciona lecturas cuantitativas.

Se deben tener en cuenta las ventajas y desventajas de cada tecnología (rapidez, facilidad de empleo, coste, resultados cuantitativos o semicuantitativos) a la hora de seleccionar el método de monitorización. Debería valorarse la combinación del LFIA para monitorización frecuente y toma de acciones correctivas inmediatas, y la LC-MS/MS para mediciones cuantitativas periódicas⁹².

Se debe valorar que determinados SFH que ya disponen de las técnicas implantadas puedan ser referentes para hacer las mediciones de forma centralizada, como en otras técnicas y procedimientos hospitalarios.

Umbrales de contaminación

Hasta la fecha no existen regulaciones o estándares sobre la contaminación de superficies por MP, ni niveles aceptables de contaminación en el ámbito sanitario. En la literatura científica, la contaminación de superficies superior a 1,0 ng/cm² se ha correlacionado con la absorción de MP y la presencia de los mismos en la orina de los trabajadores expuestos¹². No existen datos ni se han publicado estudios sobre el potencial riesgo para la salud asociado a la contaminación ambiental de superficies por MP³⁰.

Determinados autores^{3,5,6,15,20,28} han recomendado establecer dichos niveles máximos de exposición en función de los resultados de controles históricos llevados a cabo en el entorno estudiado. En base a esta premisa, consideraban que aquellas localizaciones que presentaran niveles superiores al percentil 75, 90 o 95 de dichos controles históricos, dependiendo del autor, se considerarían como inadmisibles, y deberían suponer la revisión de los circuitos y técnicas de manipulación de MP de los lugares afectados. Estos niveles debían ser utilizados para evaluar la adhesión de los profesionales a las buenas prácticas de manipulación,

pero no para evaluar el riesgo de desarrollar efectos adversos a largo plazo, ya que no se trataba de un estudio toxicológico que evaluara resultados en salud.

Otra aproximación al establecimiento de límites máximos de exposición consistió en correlacionar los niveles de contaminación en superficie detectados con los niveles de fármaco en orina de los trabajadores expuestos. En este caso, se estableció como límite máximo tolerable 0,1 ng/cm² de fármaco en superficie (Tabla 6)⁹³. Cabe destacar que en este caso sólo se estudió la presencia de ciclofosfamida. Es decir, el nivel se establece para todos los fármacos en la misma cantidad, sin haberlo estudiado en cada caso y sin valorar las características de permeación a través de la piel de cada uno de ellos. La USP ha propuesto un umbral de 1 ng/cm² de ciclofosfamida para limitar el riesgo de absorción en el ser humano¹².

En un estudio sueco, los autores sugieren fijar un umbral que sea práctico y viable en el percentil 90 de los resultados de monitorización disponibles en un entorno laboral representativo o tipo⁹⁴. Este concepto del percentil 90 se propone también en el estudio MÉVIP llevado a cabo en hospitales alemanes²⁸.

Es importante tener presente que los niveles de contaminación de superficies no son un dato fiel de la exposición real, pero sí determinan si hay una fuente potencial de exposición en el entorno.

Plan de acción según los resultados del muestreo

Una vez fijados los parámetros para la recogida de muestras, se debe establecer un plan de acción en caso de que se observen desviaciones significativas o resultados inesperados. En la tabla 7 se muestra un ejemplo de las medidas que se llevarían a cabo en diferentes niveles de contaminación de superficies mediante el Modelo del Plan CAPA como mejora continua (Acciones Correctivas-Acciones Preventivas). Un centro podría adoptar este modelo o crear el suyo propio basado en el modelo ALARA y en sus propios datos recogidos a lo largo del tiempo.

Independientemente del modelo empleado para interpretar los resultados, el centro debe establecer un plan de acción para las desviaciones significativas. Se recomienda que las zonas donde se encuentre contaminación residual por MP se limpien, descontaminen y se vuelvan a analizar. Los procedimientos de limpieza y descontaminación deben llevarse a cabo según los procedimientos del centro.

Tabla 7. Ejemplo de Plan de Acción en función de los resultados

Nivel de contaminación	Nivel bajo	Nivel medio	Nivel alto
	Presentar resultados al personal	Presentar resultados al personal	Presentar resultados al personal
	<ul style="list-style-type: none"> Limpiar y descontaminar Continuar el procedimiento estándar de actuación 	<ul style="list-style-type: none"> Limpiar y descontaminar Evaluar los procedimientos estándares de actuación para una desactivación y limpieza apropiadas 	<ul style="list-style-type: none"> Limpiar y descontaminar inmediatamente Analizar y revisar los procedimientos estándares de actuación
Plan de acción	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar para determinar la causa potencial Monitorizar por plan CAPA En caso de que XX sea positivo durante XX (tiempo), contemple un CAPA Volver a analizar la zona tras la evaluación o XX (semanalmente hasta que los resultados sean negativos) 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar para determinar la causa potencial Volver a analizar la zona XX. En caso de que el resultado sea positivo en las muestras XX, llevar a cabo un CAPA Considerar un incremento en la frecuencia de monitorización 	<ul style="list-style-type: none"> Volver a evaluar inmediatamente tras la limpieza y descontaminación Llevar a cabo un CAPA Considerar un incremento en la frecuencia de monitorización Volver a evaluar la zona XX

CAPA: plan de acciones correctivas y preventivas.

Tabla 8. Utilidad de distintos productos en la descontaminación de medicamentos peligrosos

Referencia	Producto	Fármacos testados	Tipo de superficie	Resultados	Observaciones
102 103	NaOH (0,03 M, 32%, otras concentraciones)	Paclitaxel, epirubicina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida	Suelos y superficies	Eficaz en paclitaxel, epirubicina	Pobres resultados en carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida
104 105 106	H ₂ O ₂ (15-30%) (hasta 1 h de contacto)	Amsacrina, azatioprina, asparraginasas, tiotepa, antraciclina	Suelos y equipamiento	Baja actividad frente a amsacrina y azatioprina	Reducción de la contaminación menor que con HClO En aisladores puede utilizarse por vaporización incluyendo efecto esterilizante
100	KMnO ₄	Etopósido, tenopósido, bleomicina, mitomicina C, metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida	Suelos y equipamiento	Necesita 24 h de acción para ifosfamida y ciclofosfamida	Productos resultantes mutagénicos Tinción de las superficies tratadas
100	HCl 1N	Etopósido, tenopósido, bleomicina, carmustina, lomustina	Equipamiento	Sólo en el etopósido se obtiene 100% de degradación	Productos resultantes mutagénicos
14 95 103	Alcoholes (etílico e isopropílico a varias concentraciones)	Paclitaxel, ciclofosfamida, ifosfamida, citarabina, gemcitabina, metotrexato, vincristina	Equipamiento	Entre el 47% para el metotrexato al 95% de vincristina	Degradación de superficies plásticas y de guantes del manipulador
103	Cloruro de benzalconio 0,1%	Paclitaxel	Equipamiento	50% en 70 minutos	
95 99 107	NaClO Entre 0,02% y 5,25%	Ciclofosfamida, ifosfamida, citarabina, gemcitabina, metotrexato, doxorubicina, epirubicina, etopósido, irinotecán, paclitaxel, vincristina	Suelos y equipamiento	Entre el 89% y 100% de eliminación	Estudios sobre derivados de platino en combinación con otros productos
99	Clorhexidina 0,05%	Ciclofosfamida, metotrexato	Superficie de acero inoxidable	99,7% 89,1%	Preparación comercial
95	Dodecilsulfato sódico (SDS) (entre 5% y 20%)	Etopósido, doxorubicina, epirubicina, irinotecán y metotrexato	Superficie de acero inoxidable	Entre el 85% y el 95,5% de eliminación	Mayor eficacia a mayor concentración. Mayores concentraciones generan espumas y residuos en la superficie que comprometen la esterilidad

Descontaminación

Hay numerosos factores que se han de tener en cuenta para establecer un procedimiento de descontaminación eficiente, al no estar claramente establecido un procedimiento estándar de descontaminación para MP. Entre otros factores a tener en cuenta tenemos:

- Propiedades físico-químicas de los contaminantes y el número de los mismos^{89,95}.
- Propiedades físico-químicas del/los agentes descontaminantes a utilizar, especialmente su hidrofilia o lipofilia^{89,95}.
- Estandarización de los procedimientos rutinarios de preparación⁹⁶.
- Frecuencia de la descontaminación^{89,95}.
- Características de las superficies a tratar, tanto en su capacidad de retener el contaminante^{95,97} (en general, el acero inoxidable y el cristal son las superficies más fácilmente descontaminables), como la de resistir el agente utilizado en la descontaminación (degradación del acero inoxidable con hipoclorito sódico, o de las superficies plásticas por alcohol isopropílico (IPA) y otros disolventes; tinción de las superficies por permanganato potásico etc.⁸⁸).
- Tiempo de contacto entre el agente descontaminante y la superficie a tratar^{62,98,99}.
- Volumen del agente descontaminante en relación a la superficie a tratar^{95,98}.
- Posibilidad de que el proceso de desactivación genere productos de igual peligrosidad, como ocurre con el KMnO₄ o el HCl¹⁰⁰.
- Posibilidad de que el proceso de descontaminación, mal ejecutado, facilite el proceso de diseminación del contaminante^{89,101}.

Establecer un procedimiento de descontaminación es complejo, pues debe combinar varios requerimientos:

- Eliminar eficazmente los MP.
- No generar productos peligrosos por sí mismos o en combinación con otros productos empleados en el entorno de trabajo.
- Ser fácil y seguro para el manipulador.
- No afectar al entorno de trabajo.

Cabe señalar que no existe un único agente que haya demostrado ser adecuado para descontaminar o desactivar todos los fármacos peligrosos. Una revisión de diferentes publicaciones¹⁰¹ encontró que entre todos los resultados publicados el hipoclorito sódico concentrado era el más eficaz; esto podría deberse a que este agente es el más estudiado y empleado para estos fines¹⁰¹.

En la tabla 8 se detallan los datos disponibles con diferentes productos descontaminantes.

Consideraciones finales y resumen ejecutivo

La monitorización de superficies se debe utilizar para determinar la presencia de MP y para evaluar la eficacia del programa de manejo seguro de los mismos en el SF, dado que no existe un nivel estándar aceptable que garantice la seguridad de los procesos. La evaluación debería incluir un estudio de la eficacia de los controles de ingeniería, de las prácticas laborales, así como de los procesos de limpieza y descontaminación.

En base a lo expuesto, y con un nivel de evidencia de opinión del grupo de expertos, se realizan las siguientes recomendaciones en la tabla 9:

Tabla 9. Recomendaciones para la monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia

	RECOMENDACIONES	Nivel de evidencia
Medicamentos a monitorizar	Monitorizar, al menos, ciclofosfamida como marcador subrogado para el control de contaminación de superficies en las áreas de elaboración del SF.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Localizaciones a monitorizar	Serán definidas en función del circuito de manipulación de MP del centro y el presupuesto disponible. Se recomienda monitorizar, como mínimo, las siguientes localizaciones del área de elaboración del SF: – Superficie central de trabajo de las cabinas de seguridad biológica. – Suelo frente a las cabinas de seguridad biológica. – Bancada de revisión de producto final. – Bancada de preparación de materiales de partida. – Pomo de la puerta del área de elaboración.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Momento de la toma de muestras	Llevar a cabo la toma de muestras al finalizar la jornada laboral, antes de llevar a cabo los protocolos de limpieza y/o descontaminación habituales.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Determinación del riesgo y plan de muestreo. Frecuencia de monitorización	Establecer un plan de muestreo con las localizaciones a muestrear y la frecuencia de monitorización de las mismas, en base a la combinación del riesgo de contaminación de la zona y la frecuencia y el nivel de manipulación de MP así como del tipo de MP, en relación con la gravedad de los efectos nocivos que pudiera producir. La frecuencia de muestreo inicial calculada deberá modificarse en base a los resultados obtenidos en el muestreo basal, aumentando la frecuencia si los resultados de muestreo muestran contaminación o disminuyéndola en caso de que tres muestreos consecutivos resulten negativos, sin superar la frecuencia semestral.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos
Técnicas analíticas	Monitorizar con la técnica de LFIA para la monitorización frecuente y que requiera respuesta rápida para la toma de decisiones, y la LC-MS/MS para mediciones cuantitativas periódicas y/o basales. La medición basal es recomendable que sea cuantitativa.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Umbral de contaminación	Establecer niveles máximos de exposición en función de los resultados de controles históricos llevados a cabo en el entorno estudiado, considerando niveles por encima del percentil 90 o de 1 ng/cm ² en el caso de ciclofosfamida como el límite para tomar medidas de revisión de los procedimientos.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Plan de acción según los resultados del muestreo	Cada centro debe disponer de un Plan de Acción en el que se indiquen las acciones a seguir según los resultados de la monitorización de superficies.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
Descontaminación	Elegir un procedimiento combinado con varios productos teniendo en cuenta las características de las distintas superficies que se deben descontaminar de tal manera que se asegure la correcta eliminación de MP y la esterilidad del ambiente.	III: Opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

LC-MS/MS: espectrometría de masas en tándem; LFIA: inmunoensayo de flujo lateral; MP: medicamentos peligrosos; SF: Servicio de Farmacia.

Financiación

La SEFH ha recibido financiación de Becton Dickinson para realizar la revisión y publicación en los conceptos de reuniones y gastos de relator.

Todos los autores han sido seleccionados por la SEFH y ninguno de los autores ha recibido financiación por el trabajo realizado.

Conflicto de intereses

Promotor: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Bibliografía

- McDevitt JJ, Lees PSJ, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1993; 35:57-60.
- Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in the United States and Canada. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999;56:1427-32.
- Sessink PJM, Anzión RB, Van den Broek PHH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Wkly (Sci).* 1992;14:16-22.
- Sessink PJM, Van de Kerkhof MCA, Anzión RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: Is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health.* 1994;49:165-9.
- Sessink PJM, Friemèl NSS, Anzión RB, Bos RP. Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994;65:401-3.

- Sessink PJM, Wittenhorst BCJ, Anzoin RBM, Bos RP. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health*. 1997;52:240-4.
- Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*. 1999;41(8):632-8.
- Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11(2):69-78. DOI: 10.1191/1078155205jip155oa
- McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med*. 2010;52(10):1028-34. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f73ae6
- El-Ebiary AA, Abuefadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity included by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol*. 2013;33:196-201. DOI: 10.1002/jat.1735
- Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *J Occup Environ Med*. 2014;56:901-10. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000249
- United States Pharmacopeial Convention. <800> Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings. United States Pharmacopeia 42-National Formulary 37. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2019.
- Centers for disease control and prevention CDC. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) [página web]. U.S. Department of Health & Human Services [consultado 25/8/2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/>
- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract*. 2007;13:1-81.
- Power LA, Coyne JW. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2018;75(24):1996-2031.
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA Technical Manual, Sección VI, Capítulo 2 [Internet]. U.S. Occupational Safety and Health Administration (OSHA); 2016 [consultado 27/8/2019]. Disponible en: www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occex_hazardousdrugs.html
- National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model Standards for Pharmacy Compounding of Hazardous Sterile Preparations [Internet]. Ottawa, Canadá: National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA); 2016 [consultado 27/8/2019]. Disponible en: napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Sinds_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf
- Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings [Internet]. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165 [consultado 25/8/2019]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
- Polovich M, Olsen MM. Safe Handling of Hazardous Drugs, 3.ª ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 2018.
- Connor TH, DeBord G, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PS, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med*. 2010;52:1019-27. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f72b63
- Valero-García S, Poveda-Andrés JL. Grupo multicéntrico de análisis de contaminación por medicamentos peligrosos en superficies de trabajo de Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles. Hazardous drugs levels in compounding area surfaces of Hospital Pharmacies Services: multicentric study. *Farm Hosp*. 2018;42(4):152-8.
- Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm*. 2003;60:2314-20.
- Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1736-44.
- Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17:39-48.
- Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in surface contamination with cyclophosphamide in 30 US hospital pharmacies following implementation of a closed-system drug transfer device. *Hosp Pharm*. 2013;48:204-12.
- Sessink PJM, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(2):118-27.
- Ashley K, Brisson MJ, White KT. Review of standards for surface and dermal sampling. *J ASTM Intl*. 2011;8(6):1-9.
- Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadstein C, Heinemann A, et al. Application and Assessment of a Regular Environmental Monitoring of the Antineoplastic Drug Contamination Level in Pharmacies – The MEWIP Project. *Ann Occup Hyg*. 2013;57(4):444-55.
- Salch SA, Zamboni W, Zamboni B, Eckel S. Patterns and Characteristics Associated with Surface Contamination of Hazardous Drugs in Hospital Pharmacies. *Am J Health-Syst Pharm*. 2019;76(9):591-8.
- Connor T, Zock M, Snow A. Surface Wipe Sampling for Antineoplastic (Chemotherapy) and Other Hazardous Drug Residue in Healthcare Settings: Methodology and Recommendations. *J Occup Environ Hyg*. 2016;13(9):658-67.
- Cone C, Felton LA, Bachyrycz A. Pharmaceutical compounding – USP <797> Sterile preparations. En: Felton L. *Essentials of Pharmaceuticals*. Albuquerque, NM, USA: Remington Pharmaceutical Press; 2013. p. 533-41.
- Sessink PJM, Sewell G, Vandenbroucke J. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs. European Policy Recommendations. [Internet]. Bruselas: European Parliament; 2015 [consultado 25/8/2019]. Disponible en: https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Documentos Técnicos [Internet]. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. 2016 [consultado 25/8/2019]. Disponible en: <http://www.enfermeriadeurgencias.com/images/archivos/DOC-20161123-WA0036.pdf>
- Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo. Información para trabajadores sanitarios sobre medicamentos peligrosos. Base de datos INFOME. Ministerio de Empleo y Seguridad Social [consultado 25/8/2019]. Disponible en: <http://infome.inssb.es>
- Real Decreto 374/2001, de 6 de abril. Sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 104 (1 de mayo de 2001).
- Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo. Sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 124 (24 de mayo de 1997).
- Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. *Boletín Oficial del Estado*, nº 269 (10 de noviembre de 1995).
- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. *Boletín Oficial del Estado*, nº 165 (8 de julio de 2010).
- Guichard N, Rudaz S, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Validation and uncertainty estimation for trace amounts determination of 25 drugs used in hospital chemotherapy compounding units. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;172:139-48.
- Guichard N, Feketea S, Guillaume D, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. School Computer-assisted UHPLC-MS method development and optimization for the determination of 24 antineoplastic drugs used in hospital pharmacy. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;164:395-401.
- Valero S, Vila N, Fornés V, López-Briz E, Poveda JL. Use and handling safety of Mini-Spike 2® Chemo and Puresite for safe chemotherapy compounding in a hospital pharmacy. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;100:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.10.002>
- Crul M, Simons-Sanders K. Carry-over of antineoplastic drug contamination in Dutch hospital pharmacies. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;24(7):483-9. DOI: 10.1177/1078155217704990
- Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals study. *J Oncol Pharm Practice*. 2018;24(1):9-17. DOI: 10.1177/1078155216676632
- Roland C, Caron N, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg*. 2017;14(8):661-9. DOI: 10.1080/15459624.2017.1316389
- Martín Lancharro P, de Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, Moure González JD. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature. *Farm Hosp*. 2016;40(6):604-21.
- Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm*. 2015;22:333-41. DOI: 10.1136/ejhp-2014-000549
- Ramphal R, Bains T, Goulet G, Vaillancourt R. Occupational Exposure to Chemotherapy of Pharmacy Personnel at a Single Centre. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(2):104-12.

48. Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussières JF. Multicenter Study of Environmental Contamination with Antineoplastic Drugs in 36 Canadian Hospitals: A 2013 Follow-up Study. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12: 87-94.
49. Hon CH, Teschke K, Demers PA, Venners S. Antineoplastic Drug Contamination on the Hands of Employees Working Throughout the Hospital Medication System *Ann Occup Hyg.* 2014;58(6):761-70. DOI: 10.1093/annhyg/meu019
50. Órás Z, Szölgyéni MK, Higysán I. Analysis of environmental contamination in the central cytostatics department. *Eur J Oncol Pharmacy.* 2014;8(3):22-5.
51. Sato J, Mori M, Sasaki T, Nihei S, Kumagai M, Nakayama S, et al. Field survey of the anticancer drug contamination in the preparation environment. Usefulness of the 5-FU monitoring by the coupon method. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan.* 2014;134(6):751-6.
52. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Synek S, et al. Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Arch Environ Occup Health.* 2014; 69:148-58.
53. Hon Ch, Teschke K, Chu W, Demers P, Venners S. Antineoplastic Drug contamination of Surfaces Throughout the Hospital Medication System in Canadian Hospitals. *J Occup Environ Hyg.* 2013;10:374-83.
54. Korczowska E, Jankowiak-Graczyk H. How can we improve safe handling of antineoplastic drugs: can devices be helpful. *Eur J Oncol Pharmacy.* 2013;7(1):5-7.
55. Sabatini L, Barbieri A, Lodi V, Violante FS. Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital Settings. *Med Lav.* 2012;103(5):394-401.
56. Mattiuzzo M, Nussbaumer S, Sadeghipour S, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Cytotoxic surface contamination in 24 swiss hospital pharmacies. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2012;19(2):144. DOI: 10.1136/ejhp-2012-000074.157
57. Chu WC, Hon Ch, Danyluk Q, Chua PS, Astrakianakis G. Pilot assessment of the antineoplastic drug contamination levels in British Columbian hospitals pre- and post-cleaning. *J Oncol Pharm Practice.* 2011;18(1):46-51.
58. Hon ChY, Astrakianakis G, Danyluk Q, Chu W. Pilot Evaluation of Dermal Contamination by Antineoplastic Drugs among Hospital Pharmacy Personnel. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64(5):327-32.
59. Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010; 878(27):2593-605.
60. Blaha L, Odraska P, Dolezalova L, Piler P, Prudilova M, Vejpusková R, et al. Exposures and risks of antineoplastic drugs to hospital workers: Complex evaluation of monitoring and biomonitoring data. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2010;16:2 suppl. 1:15-6.
61. Odraska P, Dolezalova L, Gorna L, Prudilova M, Vejpuskova R, Kuta J, et al. Nation-wide monitoring of surface contamination by cyclophosphamide and platinum drugs in hospital pharmacies in the Czech Republic. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2010;16(2) suppl. 1:30-1.
62. Touzin K, Bussières JF, Langlois E, Lefebvre M, Métra A. Pilot study comparing the efficacy of two cleaning techniques in reducing environmental contamination with cyclophosphamide. *Ann Occup Hyg.* 2010;54(3):351-9. DOI: 10.1093/annhyg/meq004
63. Brouwers EEM, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Development, validation and application of an inductively coupled plasma mass spectrometry method for the determination of platinum in wipe samples. *Pharmaceutisch Weekblad.* 2010;145(7):25-8.
64. Siderov J, Kirsá S, McLauchlan R. Surface contamination of cytotoxic chemotherapy preparation areas in Australian Hospital Pharmacy Departments. *Journal of Pharmacy Practice and Research.* 2009;39(2):117-21.
65. Touzin K, Bussières JF, Langlois É, Lefebvre M. Evaluation of surface contamination in a hospital hematology-oncology pharmacy. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15(1):53-61. DOI: 10.1177/1078155208096904
66. Valero S, López-Briz E, Vila N, Solana A, Melero M, Poveda JL. Pre and post intervention study of antineoplastic drugs contamination surface levels at a Pharmacy Department Compounding Area using a closed system drug transfer device and a decontamination process. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;95:1-7. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.03.001
67. Bartel SB, Tyler TG, Power LA. Multicenter evaluation of a new closed system drug-transfer device in reducing surface contamination by antineoplastic hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:199-211.
68. Bobin-Dubigeon C, Aminad M, Percheron C, Audeval C, Rochard S, Leynia P, et al. A new validated wipe-sampling procedure coupled to LC-MS analysis for the simultaneous determination of 5-Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide in surface contamination. *J Anal Toxicol.* 2013;37:433-9.
69. Bussières JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65:428-35.
70. Dal Bello F, Santoro V, Scarpino V, Martano C, Aigotti R, Chiappa A, et al. Antineoplastic drugs determination by HPLC-HRMSn to monitor occupational exposure. *Drug Test Anal.* 2016; 8:730-7.
71. Fabrizi G, Fioretti M, Rocca LM, Curini R. DESI-MS2: a rapid and innovative method for trace analysis of six cytostatic drugs in health care setting. *Anal Bioanal Chem.* 2012;403:973-83.
72. Jeronimo M, Colombo M, Astrakianakis G, Hon CY. A surface wipe sampling and LC-MS/MS method for the simultaneous detection of six antineoplastic drugs commonly handled by healthcare workers. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407:7083-92. DOI: 10.1007/s00216-015-8868-y
73. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg.* 2017;14:159-74.
74. Koller M, Böhländt A, Haberl C, Nowak D, Schierl R. Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. *Toxicol Letters.* 2018;298:158-63.
75. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination by antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86:47-55.
76. Müller-Ramírez C, Squibb K, McDiarmid M. Measuring extent of surface contamination produced by the handling of antineoplastic drugs in low-to-middle-income country oncology health care settings. *Arch Occup Environ Health.* 2017;72:289-98.
77. Nussbaumer S, Geiser L, Sadeghipour F, Hochstrasser D, Bonnabry P, Veuthey JL, et al. Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. *Anal Bioanal Chem.* 2012;402:2499-509.
78. Panahi D, Azari M, Akbari ME, Zendehehdel R, Mirzaei HR, Hatami H, et al. Development of a new method for sampling and monitoring oncology staff exposed to cyclophosphamide drug. *Environ Monit Assess.* 2016;188:238-43.
79. Pretty JR, Connor TH, Spasojevic I, Kurtz KS, McLaurin JL, B' Hymer C, et al. Sampling and mass spectrometric analytical methods for five antineoplastic drugs in the healthcare environment. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;18:23-36.
80. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a closed-system transfer device in reducing surface contamination in a new antineoplastic drug compounding unit: a prospective, controlled, parallel study. *PLOS ONE.* 2016;11:e0159052.
81. Viegas S, Padua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014;186 (11):7807-18. DOI: 10.1007/s10661-014-3969-1
82. Huang YW, Zhang NH, Tong DM, Feng X, Zhang MB, He JL. Investigation on occupational exposure to 5-fluorouracil in pharmacy intravenous admixture service of a hospital. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases.* 2010;28(6):414-7.
83. Schierl R, Hlandt AB, Nowak D. Guidance Values for Surface Monitoring of Antineoplastic Drugs in German Pharmacies. *Ann Occup Hyg.* 2009;53(7):703-11. DOI: 10.1093/annhyg/mep050
84. Smith JP, Sammons DL, Robertson SA, Pretty J, Debord DG, Connor TH, et al. Detection and measurement of surface contamination by multiple antineoplastic drugs using multiplex bead assay. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(1):60-7. DOI: 10.1177/1078155214554407
85. Odráška P, Gorná L, Doležalová L, Oravec M, Kuta J, Bláha L. Monitoring of surface cytotoxic drugs in the environment of hospital pharmacies in the Czech Republic. *Ceska a Slovenska Farmacie.* 2009;58(5-6):225-9.
86. Sessink PJM. Reference values for environmental contamination with cyclophosphamide (CP) in the Netherlands. *Safety Consideration in Oncology Pharmacy. Special Edition; Fall 2011:3-5.*
87. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
88. Kimmel TA, Sussman RG, Ku RH, Adar AVW. Developing acceptable surface limits for occupational exposure to pharmaceutical substances. *J ASTM Intl.* 2011;8(8):1-6. DOI: 10.1520/JAI103480
89. Connor TH, Massoomi F. Environmental monitoring and medical surveillance of health care workers who handle hazardous drugs (HDs). In: Mansur J, ed. *Improving Safe Handling Practices for Hazardous Drugs.* Oak Brook, IL: Joint Commission Resources; 2016. p. 140-9.
90. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(2):251-60. DOI: 10.1093/annhyg/mes061
91. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Troude P, Baillet-Guffroy A. The contribution of Raman spectroscopy to the analytical quality control of cytotoxic drugs in a hospital environment: Eliminating the exposure risks for staff members and their work environment. *Int J Pharm.* 2014;470(1-2):70-6. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.04.064

92. Sajid M, Kawde A, Daud M. Designs, Formats and Applications of Lateral Flow Assay: A Literature Review. *J Saudi Chem Soc.* 2015;19(6):689-705.
93. Sensink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Intern Arch Occup Environ Health.* 1995;67:317-23.
94. Hedmer M, Wohlfart G. Hygienic Guidance Values for Wipe Sampling of Antineoplastic Drugs in Swedish Hospitals. *J Environ Monit.* 2012;14:1968-75.
95. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Soave C, Liotti F, *et al.* A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg.* 2005;49:611-8. DOI: 10.1093/annhyg/mei029
96. Queruau Lamerie T, Nussbaumer S, DéCAuDin B, Fleury-Souverain S, Goossens JF, Bonnabry P, *et al.* Evaluation of Decontamination Efficacy of Cleaning Solutions on Stainless Steel and Glass Surfaces Contaminated by 10 Antineoplastic Agents. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(4):456-69. DOI: 10.1093/annhyg/mes087
97. Böhlandt A, Groeneveld S, Fischer E, Schierl R. Cleaning efficiencies of three cleaning agents on four different surfaces after contamination by gemcitabine and 5-fluorouracil. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12:384-92. DOI: 10.1080/15459624.2015.1009985
98. Lê LMM, Jolivot PA, Sadou Yaye H, Rieutord A, Bellanger A, Pradeau D, *et al.* Effectiveness of Cleaning of Workplace Cytotoxic Surface. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86:333-41. DOI: 10.1007/s00420-012-0769-1
99. Hon CY, Chua PP, Danyluk Q, Astrakianakis G. Examining factors that influence the effectiveness of cleaning antineoplastic drugs from drug preparation surfaces: a pilot study. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20:210-6. DOI: 10.1177/1078155213497070
100. Benvenuto JA, Connor T, Monteith DK, Laidlaw JL, Adams SC, Matney TS, *et al.* Degradation and inactivation of antitumor drugs. *J Pharm Sci.* 1993;82:988-91. DOI: 10.1002/jps.2600821003
101. Simon N, Odou P, Decaudin B, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Efficiency of degradation or desorption methods in antineoplastic drug decontamination: A critical review. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(4):929-46. DOI: 10.1177/1078155219831427
102. Gohma H, Inoue Y, Asano M, Sugiura SI. Testing the degradation effects of three reagents on various antineoplastic compounds. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21:268-73. DOI: 10.1177/1078155214530175
103. Lee SG, Ambados F, Tkaczuk M, Jankevicz G. Paclitaxel exposure and its effective decontamination. *J Pharm Pract Res.* 2009;39:181-5. DOI: 10.1002/j.2055-2335.2009.tb00449.x
104. Barek J, Cvacka J, Zima J, De Méo M, Laget M, Michelon J, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents amsacrine, azathioprine, asparaginase and thiotepa. *Ann Occup Hyg.* 1998;42:259-66. DOI: 10.1016/S0003-4878(98)00023-4
105. Castagnero M, De Méo M, Laget M, Michelon J, Garren L, Sportouch H, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70:378-84. DOI: 10.1007/s004200050232
106. Hansel S, Castagnero M, Sportouch MH, De Méo M, Milhavel JC, Laget M, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69:109-14. DOI: 10.1007/s004200050124
107. Adé A, Chauchat L, Ouellette JF, Gagné S, Caron N, Bussi eres JF. Comparison of decontamination efficacy of cleaning solutions on a biological safety cabinet workbench contaminated by cyclophosphamide. *Can J Hosp Pharm.* 2017;70:407-14. DOI: 10.4212/cjhp.v70i6.1708



CONSENSUS DOCUMENT

Bilingual edition English/Spanish

Monitoring contamination of hazardous drug compounding surfaces at hospital pharmacy departments. A consensus Statement. Practice guidelines of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH)

Monitorización de las superficies de trabajo de medicamentos peligrosos en los Servicios de Farmacia. Documento de consenso. Guía de práctica farmacéutica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Silvia Valero-García¹, Eva González-Haba², Maria Queralt Gorgas-Torner³, José María Alonso-Herreros⁴, Ana Cristina Cercós Lletí⁵, José Luis Poveda-Andrés⁶, Miguel Ángel Calleja-Hernandez⁷, Olga Delgado-Sánchez⁸

¹Pharmacy Department. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. España. ²Pharmacy Department. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España. ³Pharmacy Department. Hospital Universitari Vall Hebron. Barcelona. España. ⁴Pharmacy Department. Hospital Los Arcos Mar Menor. San Javier (Murcia). España. ⁵Pharmacy Department. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España. ⁶Pharmacy Department. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España. ⁷Pharmacy Department. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España. ⁸Pharmacy Department. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. España.

Author of correspondence

Olga Delgado-Sánchez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitari Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79
07120 Palma de Mallorca, Spain.

Email:
olga.delgado@ssib.es

Received 1 February 2020;
Accepted 7 February 2020.
DOI: 10.7399/fh.11655

Sanctioned by the Spanish Association of Occupational Medicine in the Healthcare Sector (ANMTAS)

How to cite this paper

Valero-García S, González-Haba E, Gorgas-Torner MQ, Alonso-Herreros JM, Cercós-Lletí AC, Poveda-Andrés JL, et al. Monitoring contamination of hazardous drug compounding surfaces at hospital pharmacy departments. A consensus Statement. Practice guidelines of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH). *Farm Hosp.* 2021;45(2):96-107.

Abstract

Objective: To establish a series of recommendations based on available evidence for monitoring surface contamination in the areas devoted to compounding hazardous drugs in pharmacy departments.

Method: Based on a literature search in the Medline and Embase databases (search period: January 2009 to July 2019), as well as on a review of standards and recommendations issued by different healthcare organi-

Resumen

Objetivo: Establecer unas recomendaciones, en base a la evidencia disponible, para la monitorización de la contaminación de superficies en las áreas de elaboración de medicamentos peligrosos de los Servicios de Farmacia.

Método: A partir de una revisión bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase desde enero de 2009 a julio de 2019, así como de la consulta de documentos de estándares y recomendaciones de organizacio-

KEYWORDS

Hazardous drugs; Surface contamination;
Occupational exposure; Drug compounding;
Antineoplastic agents; Environmental monitoring.

PALABRAS CLAVE

Medicamentos peligrosos; Contaminación de superficies;
Exposición ocupacional; Elaboración de fármacos;
Agentes antineoplásicos; Monitorización ambiental.



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.

nes sanitarias, un comité de expertos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha definido una serie de prácticas seguras sobre manipulación de medicamentos peligrosos y monitorización de superficies de trabajo. Las decisiones de recomendación se tomaron por consenso entre el grupo de expertos teniendo en cuenta las recomendaciones encontradas, la situación en nuestro entorno y los costes asociados a la monitorización.

Resultados: Se han definido 10 recomendaciones estructuradas en ocho secciones. Se incluyen aspectos relacionados con los medicamentos a monitorizar; localizaciones a monitorizar; momento de la toma de muestras; determinación del riesgo y plan de muestreo; técnicas analíticas; umbrales de contaminación; plan de acción según los resultados del muestreo y descontaminación.

Conclusiones: La monitorización de superficies permite determinar la presencia de medicamentos peligrosos y evaluar la eficacia del programa de manejo seguro de los mismos en los Servicios de Farmacia. La evaluación debería incluir un estudio de la eficacia de los controles de ingeniería, de las prácticas laborales y de los procesos de limpieza y descontaminación.

Introduction

Occupational exposure to hazardous drugs (HDs) is a matter of utmost concern given the potential risks posed to the health of workers.

The first publications on work surface monitoring date back to the 1990's in the United States^{1,2}, Canada², and the Netherlands³⁻⁶. Since then, multiple articles have shown that surface contamination is present in the healthcare setting and that occupational exposure to HDs can result in acute and chronic adverse events such as skin rashes, reproductive problems, and chromosomal aberrations^{7,11}. Although no cause-effect relationship has been certainly demonstrated between occupational exposure to HDs and the appearance of adverse events, it is generally believed that contamination levels should be kept as low as reasonably achievable (ALARA)¹². Organizations such as the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) have issued recommendations regarding the safe handling of HDs and the regular updating of HDs lists so as to prevent occupational exposure¹³.

Professional organizations and governmental agencies have developed guidelines for the management of HDs, which include recommendations regarding surface monitoring^{12,14-19}. Chapter <800> of the United States Pharmacopeia (USP), "Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings", recommends that such monitoring should be performed routinely, initially as a benchmark, and at least every 6 months, or more often if needed, thereafter¹². The recommendation has been applied for the last two decades in several hospitals^{2,20,27}.

Studies have been published on the benefits of environmental monitoring²⁸, and surface contamination has been evaluated in 338 hospital pharmacies²⁹. The conclusion has been that continuous monitoring is beneficial to identify and correct suboptimal practices so as to prevent future exposure.

Nonetheless, the methodology and analytical tools employed vary substantially across studies³⁰, and no risk exposure thresholds have been established (except for the USP standard, which suggested a threshold of

exposure to cyclophosphamide of less than 1 ng/cm², higher levels of exposure leading to a potential increase in the absorption risk)³¹. NIOSH, the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) and the Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) have all refrained from establishing maximum allowable contamination levels.

The purpose of this document is to review the available evidence and establish a set of recommendations for correctly surface contamination monitoring in the areas devoted to HDs compounding in hospital pharmacy departments (HPDs).

This document is an official position statement of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) and deals specifically with the surface monitoring in the areas devoted to HDs compounding in HPDs.

exposure to cyclophosphamide of less than 1 ng/cm², higher levels of exposure leading to a potential increase in the absorption risk)³¹. NIOSH, the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) and the Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) have all refrained from establishing maximum allowable contamination levels.

The purpose of this document is to review the available evidence and establish a set of recommendations for correctly surface contamination monitoring in the areas devoted to HDs compounding in hospital pharmacy departments (HPDs).

This document is an official position statement of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) and deals specifically with the surface monitoring in the areas devoted to HDs compounding in HPDs.

Methods

A working group was created whose members were selected by SEFH based on their experience, their publications on HDs and surface monitoring, and their membership to oncology, pharmaceutical compounding, and medical devices working groups.

A literature searching was undertaken using the Medline and Embase data bases (search period: 1 January 2009 to 25 July 2019). Table 1 shows the MeSH search terms used, which were selected and agreed on by the co-authors. A total of 527 references were identified, which were manually supplemented by secondary references from the initially selected articles and documents containing standards and recommendations issued by healthcare organizations. A specific search was conducted of the legal and regulatory framework applicable to HPDs.

Publications were reviewed by the authors to identify and compile safe hazardous drug handling and work surface monitoring practices. Their expected benefits as well as the feasibility of incorporating them to Spanish working environments were considered.

Table 1. MeSH terms used in the literature search

- 1. Antineoplastic drugs:** antineoplastic drugs; anticancer drugs; antineoplastic agent; antineoplastic drugs; chemotherapy; cyclophosphamide; cytostatic agent; cytotoxic drugs; doxorubicin; fluorouracil; hazardous drug; hazardous drug residue; ifosfamide; methotrexate; paclitaxel; platinum-derivatives
- 2. Compounding and management:** closed system drug-transfer device (CSTD); gloves; handling; management; manipulation; manipulative; preparation; procedure; protective devices; protective equipment; quality control; safe handling
- 3. Environmental and surface contamination, monitoring and cleaning:** cleaning; contamination; contamination control; contamination surface; cross-contamination; decontamination; detection threshold; drug contamination; environmental contamination; environmental monitoring; environmental surface contamination; equipment contamination; hazard analysis; medical surveillance; oncology day service; surface analysis; surface contamination; surface property; threshold level; trace analysis; wipe sampling; workplace surfaces
- 4. Pharmacy departments and occupational exposure:** cancer center; exposure assessment; exposure in the workplace; exposure of healthcare provider; healthcare workers; hospital medication system; institutional; occupational exposure; occupational hazards; occupational health; occupational safety; oncology day service; OSHA; pharmacist OR pharmaceutical; safety programs; work environment; workers exposure

OSHA: occupational safety and health administration.

The different recommendations identified were discussed and analyzed by the working group members. Recommendation decisions were made by consensus among the members of the expert group on the basis of the literature review, considering the characteristics of the Spanish working environment and the costs associated to monitoring procedures.

Members worked online and had one face-to-face meeting. Once concluded, the document was submitted to SEFH's working groups for approval.

Regulatory framework

The risk derived from exposure to HDs has been recognized by the European Union, which has urged adoption of measures based on facilities engineering, closed-system drug transfer devices, personal protective equipment, and proper medical surveillance of workers³². In 2016, the Spanish Institute for Health and Safety at Work published a series of recommendations on the preventive measures required for compounding and administering hazardous drugs³³, and developed the INFOMEPE data base to record all HDs marketed in Spain³⁴.

Royal Decree 374/2001³⁵ on the protection of workers' health and safety against the risks posed by chemicals in work environments, which is applicable to HDs, establishes the measures to be undertaken to identify hazardous substances and mitigate their risks using safety data sheets (SDS) as a key instrument. However, there is no provision for compulsory risk mitigation in the case of HDs.

Protection of workers from exposure to carcinogenic agents is regulated by Royal Decree 665/1997³⁶, which rules that carcinogenic and/or mutagenic substances must be avoided. If this is unfeasible, the Royal Decree requires that production and use of such substances take place in a closed-system device. If that is not possible, the lowest technically possible exposure level should be ensured. The list of substances does not include drugs.

Different regions of Spain have undertaken initiatives in this area, publishing different types of regulations, which are presented in table 2.

According to Act 31/1995, hospital pharmacists are responsible for ensuring implementation of the risk prevention protocol developed by their HPD with respect to the handling of HDs³⁷. This Act establishes that every facility must ensure an optimal working environment, specifying that "the appropriate safety measures must be ensured by both employers and any senior staff reporting to them who may have authority over matters related to health and safety". As regards the role of pharmacists and their responsibility in the realm of health and safety, Royal Decree 824/2010³⁸ states that the "technical director" (meaning the person in charge of the HPD) must ensure that "the staff receive initial and continuous training" and that "health and safety programs must be introduced and adapted to the activities to be carried out. Such programs must include procedures related to health, safety and protective equipment to be worn by the staff".

Recommendations

Drugs to be monitored

Monitoring all HDs is unfeasible both from a methodological standpoint and because of the sheer cost of all the measurements that would be required. It is therefore necessary to carefully decide which drug(s) must be monitored as part of the surface contamination monitoring protocol applied to areas devoted to HD compounding in HPDs.

The first step should be an analysis of the most widely used drugs in the HPD. This will allow selecting the ones used most frequently and in the largest quantities as surrogate exposure markers. The selection process should also consider the number of times each drug is handled as well as their carcinogenic potential and physical-chemical properties (particularly their volatility and transdermal absorption potential).

Availability of a validated analytical method to quantify these HDs and their associated cost is another variable to be considered.

On the basis of the literature reviewed, the previously gathered experience, and the availability of validated analytical quantification methods, the drugs commonly selected as contamination markers are: cyclophosphamide, 5-fluorouracil, methotrexate, ifosfamide, gemcitabine, cytarabine,

platinum derivatives, paclitaxel, doxorubicin and etoposide phosphate (Table 3).

Cyclophosphamide is the most commonly monitored HD. Its recognized carcinogenic potential [it has been classified as a group 1 agent by the International Agency for Research on Cancer (IARC)] and its transdermal absorption potential make it an ideal candidate for our purpose. Moreover, it requires reconstitution prior to dilution in a vehicle that is acceptable for administration, which increases the number of times the drug must be handled. Also, cyclophosphamide is an active ingredient of which large quantities are handled with high frequency, and for which validated analytical quantification methods are available.

Areas to be monitored

Before selecting which areas of the HDP should be sampled, an analysis must be made of the HDs handling circuits used in the facility.

It is recommended to select 1 to 5 common HDs contact points for each task that involves handling of such drugs in the HPD.

The areas where contamination with HDs is more likely to occur and which should therefore be evaluated are the following:

- Reception area, including the reception section in the preparation area.
- Storage area, which comprises the storage shelves, the floor and the reception bench or the work bench.
- Preparation and packaging area: this is where HDs are compounded and prepared for dispensation.
- HDs verification area: this is where HDs are inspected prior to dispensing.

Other published studies^{28,39,43,44,46,48,52,53,57,59,62,65,68,69,71-73,76,82,83} refer to the need to sample additional surfaces in the preparation sections and in the cleanrooms of HPDs:

- Biological safety cabinet or isolator and surrounding areas (Figure 1).
- Floor in front of the cabinets or the corridors.
- Door handle, light switch, computer keyboards and mouses, calculator, label printer, pens and/or highlighter, scissors.
- Telephone or intercom.
- Tablet or touchpad devices used for gravimetrically controlling preparations, including scales.
- Shelves for the storage of vials and the devices used to prepare raw materials and inspect final products.
- Refrigerator.
- Trays or boxes used to transfer materials and/or finished products.
- Gloves.
- The surfaces of infusion bags, disinfectant bottles, and HD vials.
- Waste bins.

Figure 1. Sampling surfaces in the biological safety cabinet.

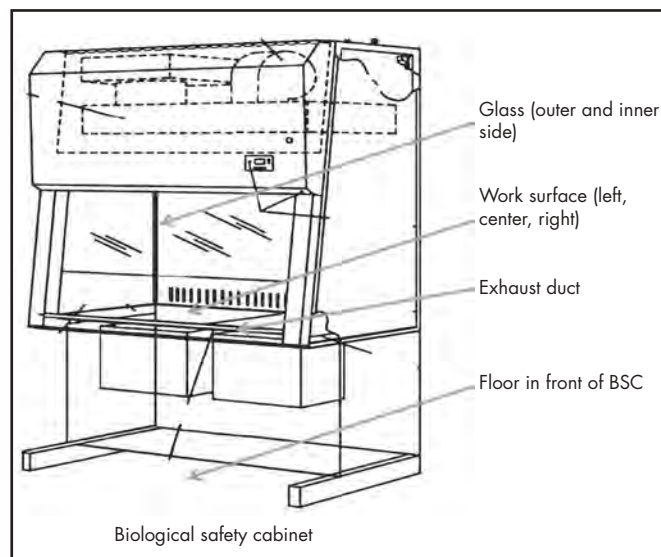


Table 2. Regulations in the different autonomous regions

Autonomous region	DOCUMENT (title, type, organization, link)
Andalusia	<p>Operational Instruction 004 of the Occupational Hazard Prevention Management System of the Andalusian Health Service (SAS). Regional Ministry of Health</p> <p>Document type: regulatory</p> <p>Date of approval/publication: unknown</p> <p>Organization: Andalusian Health Service</p> <p>https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2019/io_004_exposic_medicamentos_peligrosos.pdf</p>
Castile-La Mancha	<p>Operational guidelines against the risk of exposure to hazardous drugs for staff members of the Castile-La Mancha Health Service. Castile-La Mancha Health Service</p> <p>Document type: organizational</p> <p>Date of approval/publication: November 2018</p> <p>Organization: Castile-La Mancha Health Service</p> <p>https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20181113/guia_actuacion_frente_al_riesgo_de_exposicion_a_medicamentos_peligrosos-sescam.pdf</p>
Catalonia	<p>Document de Consens per a Gestionar la Preparació i Administració de Fàrmacs Peril·losos en Centres Sanitaris i Sociosanitaris de Catalunya. Grup de treball de l'Unió Catalana d'Hospitals i Consorci de Salut i Social de Catalunya</p> <p>Document type: organizational</p> <p>Date of approval/publication: 28 March 2019</p> <p>Organization: Unió Catalana d'Hospitals i Consorci de Salut i Social de Catalunya</p> <p>http://www.consorc.org/coneixement/es_cataleg-de-publicacions/176/document-de-consens-per-a-gestionar-la-preparacio-i-administracio-de-farmacs-peril·losos-en-centres-sanitaris-i-sociosanitaris-de-catalunya</p>
	<p>Handling of hazardous drugs at hospital pharmacy departments. Occupational Hazard Prevention Service. Regional Ministry for Universal and Public Health</p> <p>Document type: regulatory</p> <p>Date of approval/publication: Approved by the Sectoral Health and Safety Committee on 13 June 2016 and by the Under-Secretariat on 29 June 2016</p> <p>Organization: Regional Ministry for Universal and Public Health</p> <p>http://www.san.gva.es/documents/155952/6734027/Manipulaci%C3%B3n+de+medicamentos+peligrosos+en+servicio+de+farmacia.pdf</p>
Valencia	<p>Handling of hazardous drugs outside hospital pharmacy departments. Occupational Hazard Prevention Unit. Regional Ministry for Universal and Public Health</p> <p>Document type: regulatory</p> <p>Organization: Regional Ministry for Universal and Public Health</p> <p>Date of approval/publication: Approved by the Sectoral Health and Safety Committee on 7 February 2017 and by the Under-Secretariat on 10 April 2017</p> <p>http://www.san.gva.es/documents/155952/6734027/Manipulaci%C3%B3n+de+medicamentos+peligrosos+fuera+de+las+unidades+de+farmacia_ok.pdf</p> <p>Guidelines for adapting best practices regarding preparation and handling of drugs in the Valencia Region (Equipment)</p> <p>Document type: organizational</p> <p>Date of approval/publication: January 2018</p> <p>Organization: Regional Ministry for Universal and Public Health</p> <p>http://www.san.gva.es/documents/152919/6641297/GUIA++EQUIPAMIENTO++enero+2018.pdf</p>
Madrid	<p>Resolution 51/2018 of the Regional Deputy Minister for Health with instructions for promoting safety during the handling of hazardous drugs</p> <p>Document type: regulatory</p> <p>Date of approval/publication: 29 January 2018</p> <p>Organization: Regional Ministry of Health</p> <p>https://www.fespugtmadrid.es/wp-content/uploads/2019/02/Manipulaci%C3%B3n-de-Medicamenteos-Peligrosos.-Consejer%C3%ADa-de-Sanidad.pdf</p>

Table 3. Drugs used as contamination markers

Drugs	References
Cyclophosphamide	21, 24, 28, 39-81
5-Fluorouracil	21, 24, 28, 39-43, 45, 50, 51, 54, 65-78, 70, 72-75, 79, 81-84
Methotrexate	28, 39, 40, 42-44, 46-48, 50, 56-58, 65, 69-72, 75, 77, 80
Ifosfamide	24, 28, 39, 40, 43-48, 50, 56, 59, 65, 66, 69, 70, 73, 75-77, 79, 80
Gemcitabine	28, 39, 40, 43, 45, 46, 50, 56, 70, 71, 73, 75, 77, 80
Cytarabine	39, 40, 46, 56, 70, 71, 77, 80
Platinum-derivatives	42, 45, 52, 60, 61, 63, 70, 72-75, 83, 85
Paclitaxel	28, 39, 40, 45, 50, 72, 75, 76, 79, 82, 84
Doxorubicin	39, 40, 46, 56, 59, 68, 70, 73, 77, 79, 80, 84
Etoposide phosphate	28, 39, 40, 46, 50, 56, 77

Regardless of what is sampled and at what locations, it is essential to precisely establish the size of the surface to be analyzed in each of them as results are usually expressed as nanograms or picograms of the HD per sq. cm. The size of the sampled surface varies across the different studies, but typically ranges between 100^{39,46,53,57,59,68,71-73,82} to 400-900 cm²_{28,43,44,48,52,62,65,69,76,83}.

Sampling protocols must be scrupulously followed to avoid falsifying the results. It is also important to specify what material the sampled surface is made of as the percentages of HD recovered may vary depending on the material type. If the sampled surface does not allow 100% recovery of the HD if may be necessary to apply a corrective factor to the result obtained in order to avoid underestimating HD levels. Tables are available which, depending on the quantitative technique used, apply one set of values or another.

Also, using photography or video could be an ideal way of unequivocally identifying the sampled areas and facilitate follow-up sampling.

It is essential for the responsible people for the sampling to be appropriately trained to do the job rigorously, avoiding cross contamination and protecting themselves from exposure to HDs. It is advisable for the same person to carry out all the samplings to avoid biases due to changes in the procedure.

Once the sampling process has been completed, the whole area must be cleaned and decontaminated as the sampling process itself could mobilize HDs on the work surfaces and increase the exposure risk. All the materials used should be handled as potentially chemically contaminated and discarded in a chemical waste container that meets local waste management regulations.

The number of samples to be taken will depend on how many preparations have been compounded; on the HD circuit established at the facility; on the previously defined goals of the surface monitoring protocol; and on the budget available, as analytical laboratories tend to establish costs as a function of the number of samples to be analyzed.

Sampling time

When to carry out the sample must be decided depending on the purpose of the sampling process.

For routine monitoring of surface contamination levels, USP <800>¹² recommends sampling the surfaces at baseline and repeating the procedure at least every 6 months, or whenever confirmation of contamination levels is required. In this case, samples should be obtained in normal working conditions so that the data obtained is relevant and representative of actual work processes. It is advisable to carry out the sampling at the end of the

working day, before any cleaning, inactivation or decontamination takes place, in order to obtain a clear insight into the maximum exposure that the staff could be liable to. Depending on the sampling protocol and the activity levels in the facility, monitoring could be performed at the end of a work cycle and at the end of the week.

It is recommended to carry out extraordinary sampling rounds in the event of spills, mishandling of HDs, following technical manipulation of a biological safety cabinet, or in the event any substantial change in the HD handling procedures to verify the impact of these occurrences on contamination levels.

If the sampling is aimed at verifying the effectiveness of new contamination prevention measures, new handling protocols or new cleaning and/or decontamination agents, the sampling should be performed before and after the change is introduced.

The cost of sampling is also a criterion to be considered when establishing the monitoring frequency and the number of samples to be taken. The sampling protocol should establish a prioritization of the surfaces to be sampled and a minimum number of samples to be taken.

Risk determination as part of the sampling plan.

Monitoring frequency

To be efficient, any surface contamination monitoring plan should include an assessment of the contamination risk present in the different sections of the HPD's compounding area. This is essential to determine where to sample and establish a suitable monitoring frequency. These risk assessment must be carried out at least once a year but can be performed more frequently if any changes in the sampling procedures or the results of monitoring tests so warrant.

According to the literature^{28,39,43,44,46,48,52,53,57,59,62,65,68,69,71-73,76,82,83}, certain locations are associated with a higher contamination risk than others, which means that they should be classified as HIGH, INTERMEDIATE or LOW risk, depending on their liability to HDs contamination.

Another factor to be considered is the volume of HDs handled and the handling frequency on a given surface. The latter can also be classified into three categories: high frequency (at least 5 times a week), moderate frequency (1-4 times a week) and low frequency (less than once a week).

The sampling plan should also contemplate the effect that exposure to HDs may have on the staff's health, analyzing the severity of potential effects and considering them when determining overall risk. Effects will in most cases be considered as severe.

The combination of the contamination risk of the surface to be sampled with the frequency of HDs handling on that surface will determine the initial monitoring frequency in the sampling protocol (Table 4). Sampling frequencies are typically monthly, quarterly or half-yearly.

Certain studies^{59,64,69,86} determine monitoring frequency depending on the contamination results obtained. This means, for example, that if contamination is observed, the sampling frequency should be upped one level from half-yearly to quarterly, from quarterly to monthly, from monthly to fortnightly, etc. If, on the other hand, results are not indicative of contamination, and this finding persists over time, it may be decided to decrease sampling frequency by one level, ensuring in any event that monitoring frequency never falls below six months.

Analytical techniques

Selection of a proper analytical technique to ensure an accurate and validated sampling process is necessary for adequate contamination monitoring. If sampling is carried out by an outsourced laboratory, it is important to ensure they periodically evaluate their quality assurance processes and that they are duly accredited. If semiquantitative techniques are preferred, it must be taken into consideration that the information obtained will have limitations.

Several factors must be analyzed when selecting the analysis and sampling method as the interpretation and/or the quality of the results obtained may vary depending on the method chosen. If an external laboratory is recruited, candidates should be asked to provide information about the analysis and sampling methods they intend to use so that

Table 4. Monitoring plan

AREA	CONTAMINATION RISK	HANDLING FREQUENCY OF HDs		
		High frequency	Moderate frequency	Low frequency
		At least 5 times a week	1-4 times a week	< once a week
Biological safety cabinet, central work area	High	Monthly	Quarterly	Half-yearly
Floor in front of the cabinet	High	Monthly	Quarterly	Half-yearly
Bench-top for final product inspection	Intermediate	Quarterly	Half-yearly	Half-yearly
Handle of the door leading to the compounding area	Intermediate	Quarterly	Half-yearly	Half-yearly
Bench-top for raw materials preparing	Low	Half-yearly	Half-yearly	Half-yearly

the one that most closely meets the needs of the contracting HPD can be selected:

- Degree of recovery of the HD or extraction efficiency, depending on the type of surface sampled: flat (stainless steel, glass), smooth (fabric or leather), rough (fitted carpets or wood), porous (vinyl), contaminated or otherwise. Extraction percentages between 75 and 90% are acceptable.
- Solubility of the HD in the solvent used in the sampling procedure.
- Type of material used for the sampling. Analytical laboratories usually make available all the materials required. The material should be the same one used to validate the analytical technique. For *in situ* semiquantitative techniques, the supplier must provide all the materials required for proper sampling of the drug.
- The solvent used for extraction should be compatible with the material of the surfaces to be sampled.
- The extraction solvent must be compatible with the one used for the analysis.
- Selectivity and sensitivity of the technique. These parameters include the threshold detection and quantification values, as well as the linearity of calibration curves.
- Sampling cost.

There are multiple validated analytical HD sampling techniques. Table 5 shows the different quantification methods used. The most widely used include: gas chromatography, high-performance liquid chromatography (HPLC) and ultra-performance liquid chromatography (UPLC), always combi-

ned with some high-sensitivity identification or quantification method such as mass spectrometry (MS) or tandem mass spectrometry (MS/MS).

HPLC chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) is the most commonly method used by laboratories for the quantitative analysis of most HDs as it employs a sensitive, specific, and accurate technique. However, the initial investment required is high and the processing of results usually takes a fairly long time, which could extend contamination exposure until the appropriate decontamination or mitigation measures are implemented⁵⁴.

Although these techniques provide high sensitivity (of the order of pg/cm²), selectivity and accuracy levels, the initial investment in equipment required, the need of specifically trained staff and the delays in reporting test results increase their cost and make them unsuitable for routine high frequency monitoring. Having said this, any technique that has been validated may be appropriate if its detection and quantification thresholds are in line with the levels of HDs commonly present in a given facility.

There are also semi-quantitative sampling techniques⁸⁴, based on rapid detection devices that use thin layer immunochromatography performed with lateral flow immunoassay (LFIA) and/or fluorescent microsphere immunoabsorption. NIOSH, for instance, has developed a new technology based on LFIA for detecting surface contamination with HDs. Although this technique does not seem ideal for baseline monitoring, it could prove useful for the establishment of routine or high-frequency monitoring programs given its low cost and lower response times as compared with currently used analytical techniques.

Table 5. Quantification techniques for hazardous drugs

Quantification technique	References
HPLC coupled with mass spectrometry (tandem or otherwise)	5, 6, 15, 20, 25, 26, 28, 56-58, 60, 61, 65, 69-72, 75, 77, 80, 85, 87-90
HPLC coupled with diode-array detection	81
Solid-phase extraction HPLC coupled with mass spectrometry	55, 59
Gas chromatography coupled with mass spectrometry (tandem or otherwise)	1, 3, 24, 64, 66, 74, 75, 83, 89
Gas chromatography with electron-capture detection	78
HPLC coupled with UV visible spectroscopy	1, 24, 66, 76, 82
Reverse voltammetry (platinum derivatives)	74, 75, 83
Raman spectroscopy	91
Desorption electrospray mass spectrometry (with or without previous liquid chromatography)	62, 67, 68, 71
Inductively coupled plasma mass spectrometry (platinum-derivatives)	59, 61, 63, 85
Atomic spectrometry (platinum derivatives)	3
Rapid detection devices based on thin layer immunochromatography (semiquantitative technique), lateral flow assay and/or fluorescent microsphere immunoabsorption	84
Fluorescence and UV light (simulation studies)	2, 12

Table 6. Maximum allowable exposure levels in the Netherlands, and actions recommended⁹³

Contamination (ng/cm ²)	< 0.10	0.10-1.0	1.0-10	> 10
Actions	Monitoring once a year and evaluations every 4 years	Estimated risk. Monitoring every 3-6 months. Finally, application of corrective measures		Immediate application of corrective measures. Monitoring the efficacy of corrective measures

LFIA allows direct reporting of results through sensitive and easy-to-use portable field monitors that measure the levels of selected HDs on a given surface. In addition, results can be obtained in real time (within 10 minutes), which allows users to adopt immediate corrective measures and take further confirmatory samples. The disadvantage of LFIA is that currently commercially available readers provide semiquantitative results, whereas the LC-MS/MS technique provides quantitative ones.

Before adoption of a monitoring method, it is essential to carefully weigh its pros and cons (agility, ease of use, cost, quantitative or semi-quantitative nature of results). Combined use of LFIA and LC-MS/MS, the former for regular monitoring and adoption of immediate corrective action and the latter for periodic quantitative measurements, may be considered⁹².

It must be noted that HPDs that already have implemented these techniques could act as hubs where measurements could be made in a centralized way, as is the case for other hospital-based techniques and procedures.

Contamination thresholds

No regulations or standards have been developed to date on surface contamination with HDs. Nor have any maximum allowable contamination levels been defined for the hospital setting. According to the literature, surface contamination higher than 1 ng/cm² leads to absorption of HDs by exposed workers and to the presence of those substances in their urine¹². No data has been published on the potential risk of environmental surface contamination with HDs for human health³⁰.

Several authors^{3,5,6,15,20,28} have recommended establishing the maximum allowable exposure levels based on the historical results of controls carried out in HPDs. In this regard, they argue that contamination levels higher than the 75th, 90th and 95th percentile (depending on the different authors) of those historical controls should be considered unacceptable and therefore result in an overhaul of the HD handling circuits and techniques of the affected HPDs. These levels could be used to determine the staff's adherence to best HD handling practices, but not to determine the risk of developing long-term adverse events as the above-mentioned studies were not toxicologic trials evaluating health outcomes.

Another approach to establishing maximum exposure levels consists in correlating detected surface contamination levels with the drug's levels in the urine of exposed staff members. In this case, 0.1 ng/cm² has been established as the maximum allowable quantity of HD on the surface (Table 6)⁹³. It should be mentioned that this study only looked at the presence of cyclophosphamide, which means that the authors establish the same threshold for all HDs without having analyzed all of them and without having investigated their dermal permeation characteristics. USP has proposed a 1 ng/cm² cyclophosphamide threshold to limit the risk of cyclophosphamide absorption by exposed workers¹².

A Swedish study suggests establishing a practical and feasible threshold at the 90th percentile of the monitoring results available for a given (typical) working environment⁹⁴. The notion of the 90th percentile is also proposed by the authors of the MEWIP study performed in German hospitals²⁸.

It must be borne in mind that although surface contamination levels are not indicative of real-life exposure, they are helpful in determining whether there is a potential exposure source in the environment.

Action plan based on the results of the sampling procedure

Once the sampling parameters have been established, an action plan needs to be defined in case significant deviations or unexpected results are found. Table 7 shows an example of the measures that would be implemented in the presence of different surface contamination levels by application of the Corrective Action-Preventive Action (CAPA) continuous improvement plan. An HPD could adopt the CAPA model or create their own plan based on the ALARA model and the data they possess from their own surface monitoring analyses.

Whichever model is selected to interpret the results, HPDs must establish an action plan to address significant deviations. It is recommended that all areas where residual contamination with HDs is identified be cleaned, decontaminated, and subsequently reanalyzed. Cleaning and decontamination procedures should be performed in accordance with each HPDs procedures.

Table 7. Example of an action plan based on the results of the sampling procedure.

Contamination level	Low	Intermediate	High
Action plan	Presentation of results to the staff – Cleaning and decontamination – Application of the standard procedure	Presentation of results to the staff – Cleaning and decontamination – Analysis of the standard procedures for proper inactivation and cleaning	Presentation of results to the staff – Cleaning and decontamination – Analysis and review of standard procedures
	– Root cause investigation – Monitoring via a CAPA plan If area XX stays positive for X time, a CAPA plan may be implemented – Weekly reexamination of area XX until a negative result is obtained	– Root cause investigation Reexamination of area XX. If sampling of area XX returns a positive result, a CAPA plan must be implemented – Monitoring frequency may be increased	– Immediate reevaluation following cleaning and decontamination – Implementation of a CAPA plan – Monitoring frequency may be increased – Reexamination of area XX

CAPA: corrective action-preventive action.

Table 8. Usefulness of different decontamination agents against hazardous drugs

Reference	Product	Drugs tested	Surface type	Results	Remarks
102 103	NaOH (0.03M, 32%, other concentrations)	Paclitaxel, epirubicin, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide.	Floors and surfaces	Effective for paclitaxel, epirubicin	Poor results with carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide
104 105 106	15%- 30% H ₂ O ₂ (up to 1 h contact)	Amsacrine, azathioprine, asparaginase, thiopeta, anthracycline	Floors and surfaces	Low activity vs. amsacrine and azathioprine	Lower reduction of contamination is achieved than with HClO In aseptic containment isolators, H ₂ O ₂ vaporization may be used, which has a sterilizing effect
100	KMnO ₄	etoposide, tenoposide, bleomycin, mitomycin C, methotrexate, cyclophosphamide, ifosfamide	Floors and equipment	24 h contact time is needed for ifosfamide and cyclophosphamide	Resulting mutagenic products Staining of treated surfaces
100	HCl 1N	etoposide, teniposide, bleomycin, carmustine, lomustine	Equipment	100% degradation can only be achieved with etoposide	Resulting mutagenic products
14 95 103	(Ethyl and isopropyl) alcohols at various concentrations)	Paclitaxel, cyclophosphamide, ifosfamide, cytarabine, gemcitabine, methotrexate, vincristine	Equipment	From 47% (methotrexate) to 95% (vincristine)	Degradation of plastic surfaces and of the operator's gloves
103	0.1% benzalkonium chloride	Paclitaxel	Equipment	50% in 70 minutes	
95 99 107	0.02-5.25% NaClO	Cyclophosphamide, ifosfamide, cytarabine, gemcitabine, methotrexate, doxorubicin, epirubicin, etoposide, irinotecan, paclitaxel, vincristine	Floors and equipment	89%-100% removal	Studies on the use of platinum-derivatives together with other products
99	0.05% chlorhexidine	Cyclophosphamide, methotrexate	Stainless steel surface	99.7% 89.1%	Commercially available preparation
95	5-20% sodium dodecyl sulphate (SDS)	Etoposide, doxorubicin, epirubicin, irinotecan and methotrexate	Stainless steel surface	85%-95.5% removal	The larger the concentration, the higher the effectiveness. Larger concentrations generate foams and surface residues that compromise the equipment's sterility

Decontamination

Multiple factors must be considered when establishing an efficient decontamination protocol, not least because no clearly defined standard decontamination procedure exists for HDs. Factors to be considered include:

- Physical-chemical properties and number of contaminants^{89,95}.
- Physical-chemical properties of the decontamination agent(s) to be used, specifically their hydrophilicity and lipophilicity^{89,95}.
- Standardization of routine compounding processes⁹⁶.
- Decontamination frequency^{89,95}.
- Characteristics of the surfaces to be treated, both in terms of their ability to retain the contaminant^{95,97} (stainless steel and glass tend to be the most easily decontaminated surfaces), and to resist the effects of the decontamination agent used [degradation of stainless steel by sodium hypochlorite and of plastic surfaces by isopropyl alcohol (IPA) and other solvents, staining of surfaces with a potassium permanganate solution, etc.]⁸⁸.
- Contact time between the decontamination agent and the surface to be treated.^{62,98,99}
- Volume of decontamination agent used with respect to the surface area to be treated^{95,98}.
- Likelihood that the inactivation process could generate equally hazardous products, such as KMnO₄ or HCl¹⁰⁰.
- Risk that the decontamination process could be poorly executed, leading to dissemination of the HD^{89,101}.

Establishment of a decontamination procedure is complex given the number of requirements that must be met. Indeed, the procedure must:

- Efficiently remove HDs.
- Avoid generation of products that may be hazardous in themselves or when combined with other products used in the working environment.
- Be easy to use and safe for the operator.
- Avoid alterations of the working environment.

It must be noted that no single agent has shown itself to be able to decontaminate or inactivate all HDs. A review of different publications¹⁰¹ found that sodium hypochlorite concentrates are the most effective decontamination agents in that context, but this could be because that agent is the most frequently used one for that purpose¹⁰¹.

Table 8 contains all the data available on the different decontamination agents.

Final considerations and executive summary

Surface monitoring must be applied to determine the presence of HDs and establish the efficacy of the HD management protocol used by a given HPD, as no standard exists that can guarantee the safety of drug compounding processes across all HPDs. The evaluation must include an analysis of the efficacy of engineering controls, of work practices and of the cleaning and decontamination procedures used.

Based on the above, the following recommendations are put forward with the caveat that they are founded on expert opinion level of evidence in table 9:

Table 9. Recommendations for monitoring contamination of hazardous drug compounding surfaces at hospital pharmacy departments

	RECOMMENDATIONS	Level of evidence
Drugs to be monitored	Monitor levels of, at least, cyclophosphamide as a surrogate marker for monitoring surface contamination in HDP areas where HDs are handled.	III: Expert opinion based on clinical experience; descriptive studies; or expert committee reports.
Areas to be monitored	To be defined depending on each HD handling circuit and the available budget. The following areas of the HPD devoted to HD compounding should be monitored as a minimum: – Central working area of biological safety cabinets. – Floor in front of biological safety cabinets. – Bench-top for final product inspection. – Bench-top for raw materials preparing. – Handle of the door leading to the compounding area.	III: Expert opinion based on clinical experience; descriptive studies; or expert committee reports.
Sampling time	Samples should be taken at the end of the working day, before the usual cleaning and/or decontamination protocols are carried out.	III: Expert opinion based on clinical experience; descriptive studies; or expert committee reports.
Risk determination as part of the sampling plan. Monitoring frequency	A sampling plan must be established that includes the areas to be sampled and the frequency which they must be monitored, based on each area's contamination risk, the type of HDs handled, and the frequency which they are handled. The initially established sampling frequency must be adjusted on the basis of the results obtained from the baseline samples, increasing the sampling frequency if results show contamination, or decreasing it if 3 consecutive samples are negative. Monitoring frequency should never fall below 6 months.	III: Expert opinion based on clinical experience; descriptive studies; or expert committee reports.
Analytical techniques	LFIA can be used for regular monitoring where a fast response is required for decision-making. LC-MS/MS should be used for baseline and/or periodic quantitative measurements. Baseline measurement should be quantitative.	III: Expert opinions based on clinical experience; descriptive studies; or expert committee reports.
Contamination thresholds	Establish maximum allowable exposure levels depending on the historical controls performed in the studied environment, with levels above the 90th percentile (or 1 ng/cm ² in the case of cyclophosphamide) considered the threshold above which procedures must be changed.	III: Expert opinion based on clinical experience; descriptive studies; or expert committee reports.
Action Plan based on the results of the sampling procedure	Each HPD should have an action plan establishing the steps to be taken according to the results of the surface monitoring analyses.	III: Expert opinions, based on clinical experience; descriptive studies; or expert committee reports.
Decontamination	Several products may be combined taking into consideration the characteristics of the different surfaces so as to ensure correct removal of HDs as well as environment sterilization.	III: Expert opinions, based on clinical experience; descriptive studies; or expert committee reports.

HD: hazardous drug; HPD: hospital pharmacy department; LC-MS/MS: tandem mass spectrometry; LFIA: lateral flow immunoassay.

Funding

SEFH was awarded a Becton Dickinson grant to cover the meeting and rapporteur's expenses involved in the review and publication of this manuscript.

All authors were selected by SEFH. None of them received any funding for the work done.

Conflict of interest

Sponsor: Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH).

Bibliography

- McDevitt JJ, Lees PSJ, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1993; 35:57-60.
- Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in the United States and Canada. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999;56:1427-32.
- Sessink PJM, Anzión RB, Van den Broek PHH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Wkly (Sci).* 1992;14:16-22.
- Sessink PJM, Van de Kerkhof MCA, Anzión RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: Is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health.* 1994;49:165-9.
- Sessink PJM, Friemèl NSS, Anzión RBM, Bos RP. Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994;65:401-3.

- Sessink PJM, Wittenhorst BCJ, Anzoin RBM, Bos RP. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health*. 1997;52:240-4.
- Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*. 1999;41(8):632-8.
- Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, *et al*. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11(2):69-78. DOI: 10.1191/1078155205jip155oa
- McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med*. 2010;52(10):1028-34. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f73ae6
- El-Ebiary AA, Abuefadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity included by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol*. 2013;33:196-201. DOI: 10.1002/jat.1735
- Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *J Occup Environ Med*. 2014;56:901-10. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000249
- United States Pharmacopeial Convention. <800> Hazardous Drugs-Handling in Healthcare Settings. United States Pharmacopeia 42-National Formulary 37. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2019.
- Centers for disease control and prevention CDC. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) [página web]. U.S. Department of Health & Human Services [accessed 8/25/2019]. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/>
- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract*. 2007;13:1-81.
- Power LA, Coyne JW. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2018;75(24):1996-2031.
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA Technical Manual, Sección VI, Capítulo 2 [Internet]. U.S. Occupational Safety and Health Administration (OSHA); 2016 [accessed 8/27/2019]. Available at: www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occex_hazardousdrugs.html
- National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model Standards for Pharmacy Compounding of Hazardous Sterile Preparations [Internet]. Ottawa, Canadá: National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA); 2016 [accessed 8/27/2019]. Available at: napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Sinds_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf
- Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings [Internet]. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165 [accessed 8/25/2019]. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
- Polovich M, Olsen MM. Safe Handling of Hazardous Drugs, 3.^{ed}. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 2018.
- Connor TH, DeBord G, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PS, *et al*. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med*. 2010;52:1019-27. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f72b63
- Valero-García S, Poveda-Andrés JL. Grupo multicéntrico de análisis de contaminación por medicamentos peligrosos en superficies de trabajo de Servicios de Farmacia Hospitalaria españoles. Hazardous drugs levels in compounding area surfaces of Hospital Pharmacies Services: multicentric study. *Farm Hosp*. 2018;42(4):152-8.
- Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm*. 2003;60:2314-20.
- Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1736-44.
- Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17:39-48.
- Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in surface contamination with cyclophosphamide in 30 US hospital pharmacies following implementation of a closed-system drug transfer device. *Hosp Pharm*. 2013;48:204-12.
- Sessink PJM, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(2):118-27.
- Ashley K, Brisson MJ, White KT. Review of standards for surface and dermal sampling. *J ASTM Intl*. 2011;8(6):1-9.
- Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadstein C, Heinemann A, *et al*. Application and Assessment of a Regular Environmental Monitoring of the Antineoplastic Drug Contamination Level in Pharmacies – The MEWIP Project. *Ann Occup Hyg*. 2013;57(4):444-55.
- Salch SA, Zamboni W, Zamboni B, Eckel S. Patterns and Characteristics Associated with Surface Contamination of Hazardous Drugs in Hospital Pharmacies. *Am J Health-Syst Pharm*. 2019;76(9):591-8.
- Connor T, Zock M, Snow A. Surface Wipe Sampling for Antineoplastic (Chemotherapy) and Other Hazardous Drug Residue in Healthcare Settings: Methodology and Recommendations. *J Occup Environ Hyg*. 2016;13(9):658-67.
- Cone C, Felton LA, Bachyrycz A. Pharmaceutical compounding – USP <797> Sterile preparations. En: Felton L. *Essentials of Pharmaceuticals*. Albuquerque, NM, USA: Remington Pharmaceutical Press; 2013. p. 533-41.
- Sessink PJM, Sewell G, Vandenbroucke J. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs. European Policy Recommendations. [Internet]. Brussels: European Parliament; 2015 [accessed 8/25/2019]. Available at: https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Documentos Técnicos [Internet]. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. 2016 [accessed 8/25/2019]. Available at: <http://www.enfermeriadeurgencias.com/images/archivos/DOC-20161123-WA0036.pdf>
- Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo. Información para trabajadores sanitarios sobre medicamentos peligrosos. Base de datos INFOME. Ministerio de Empleo y Seguridad Social [accessed 8/25/2019]. Available at: <http://infome.ipsbs.es>
- Real Decreto 374/2001, de 6 de abril. Sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, n° 104 (1 de mayo de 2001).
- Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo. Sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, n° 124 (24 de mayo de 1997).
- Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. *Boletín Oficial del Estado*, n° 269 (10 de noviembre de 1995).
- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. *Boletín Oficial del Estado*, n° 165 (8 de julio de 2010).
- Guichard N, Rudaz S, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Validation and uncertainty estimation for trace amounts determination of 25 drugs used in hospital chemotherapy compounding units. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;172:139-48.
- Guichard N, Feketea S, Guillaume D, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. School Computer-assisted UHPLC-MS method development and optimization for the determination of 24 antineoplastic drugs used in hospital pharmacy. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;164:395-401.
- Valero S, Vila N, Fornés V, López-Briz E, Poveda JL. Use and handling safety of Mini-Spike 20® Chemo and Puresite for safe chemotherapy compounding in a hospital pharmacy. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;100:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.10.002>
- Crul M, Simons-Sanders K. Carry-over of antineoplastic drug contamination in Dutch hospital pharmacies. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;24(7):483-9. DOI: 10.1177/1078155217704990
- Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals study. *J Oncol Pharm Practice*. 2018;24(1):9-17. DOI: 10.1177/1078155216676632
- Roland C, Caron N, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg*. 2017;14(8):661-9. DOI: 10.1080/15459624.2017.1316389
- Martín Lancharro P, de Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala FJ, Moure González JD. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature. *Farm Hosp*. 2016;40(6):604-21.
- Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, *et al*. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm*. 2015;22:333-41. DOI: 10.1136/ejhp-2014-000549
- Ramphal R, Bains T, Goulet G, Vaillancourt R. Occupational Exposure to Chemotherapy of Pharmacy Personnel at a Single Centre. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(2):104-12.

48. Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussières JF. Multicenter Study of Environmental Contamination with Antineoplastic Drugs in 36 Canadian Hospitals: A 2013 Follow-up Study. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12: 87-94.
49. Hon CH, Teschke K, Demers PA, Venners S. Antineoplastic Drug Contamination on the Hands of Employees Working Throughout the Hospital Medication System *Ann Occup Hyg.* 2014;58(6):761-70. DOI: 10.1093/annhyg/meu019
50. Órás Z, Szölgyéni MK, Higysán I. Analysis of environmental contamination in the central cytostatics department. *Eur J Oncol Pharmacy.* 2014;8(3):22-5.
51. Sato J, Mori M, Sasaki T, Nihei S, Kumagai M, Nakayama S, et al. Field survey of the anticancer drug contamination in the preparation environment. Usefulness of the 5-FU monitoring by the coupon method. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan.* 2014;134(6):751-6.
52. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Synek S, et al. Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Arch Environ Occup Health.* 2014; 69:148-58.
53. Hon Ch, Teschke K, Chu W, Demers P, Venners S. Antineoplastic Drug contamination of Surfaces Throughout the Hospital Medication System in Canadian Hospitals. *J Occup Environ Hyg.* 2013;10:374-83.
54. Korczowska E, Jankowiak-Graczyk H. How can we improve safe handling of antineoplastic drugs: can devices be helpful. *Eur J Oncol Pharmacy.* 2013;7(1):5-7.
55. Sabatini L, Barbieri A, Lodi V, Violante FS. Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital Settings. *Med Lav.* 2012;103(5):394-401.
56. Mattiuzzo M, Nussbaumer S, Sadeghipour S, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Cytotoxic surface contamination in 24 swiss hospital pharmacies. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2012;19(2):144. DOI: 10.1136/ejhp-2012-000074.157
57. Chu WC, Hon Ch, Danyluk Q, Chua PS, Astrakianakis G. Pilot assessment of the antineoplastic drug contamination levels in British Columbian hospitals pre- and post-cleaning. *J Oncol Pharm Practice.* 2011;18(1):46-51.
58. Hon ChY, Astrakianakis G, Danyluk Q, Chu W. Pilot Evaluation of Dermal Contamination by Antineoplastic Drugs among Hospital Pharmacy Personnel. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64(5):327-32.
59. Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010; 878(27):2593-605.
60. Blaha L, Odraska P, Dolezalova L, Piler P, Prudilova M, Vejputsková R, et al. Exposures and risks of antineoplastic drugs to hospital workers: Complex evaluation of monitoring and biomonitoring data. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2010;16:2 suppl. 1:15-6.
61. Odraska P, Dolezalova L, Gorna L, Prudilova M, Vejputskova R, Kuta J, et al. Nation-wide monitoring of surface contamination by cyclophosphamide and platinum drugs in hospital pharmacies in the Czech Republic. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2010;16(2) suppl. 1:30-1.
62. Touzin K, Bussières JF, Langlois E, Lefebvre M, Métra A. Pilot study comparing the efficacy of two cleaning techniques in reducing environmental contamination with cyclophosphamide. *Ann Occup Hyg.* 2010;54(3):351-9. DOI: 10.1093/annhyg/meq004
63. Brouwers EEM, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Development, validation and application of an inductively coupled plasma mass spectrometry method for the determination of platinum in wipe samples. *Pharmaceutisch Weekblad.* 2010;145(7):25-8.
64. Siderov J, Kirsá S, McLauchlan R. Surface contamination of cytotoxic chemotherapy preparation areas in Australian Hospital Pharmacy Departments. *Journal of Pharmacy Practice and Research.* 2009;39(2):117-21.
65. Touzin K, Bussières JF, Langlois É, Lefebvre M. Evaluation of surface contamination in a hospital hematology-oncology pharmacy. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15(1):53-61. DOI: 10.1177/1078155208096904
66. Valero S, López-Briz E, Vila N, Solana A, Melero M, Poveda JL. Pre and post intervention study of antineoplastic drugs contamination surface levels at a Pharmacy Department Compounding Area using a closed system drug transfer device and a decontamination process. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;95:1-7. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.03.001
67. Bartel SB, Tyler TG, Power LA. Multicenter evaluation of a new closed system drug-transfer device in reducing surface contamination by antineoplastic hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:199-211.
68. Bobin-Dubigeon C, Aminad M, Percheron C, Audeval C, Rochard S, Leynia P, et al. A new validated wipe-sampling procedure coupled to LC-MS analysis for the simultaneous determination of 5-Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide in surface contamination. *J Anal Toxicol.* 2013;37:433-9.
69. Bussières JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65:428-35.
70. Dal Bello F, Santoro V, Scarpino V, Martano C, Aigotti R, Chiappa A, et al. Antineoplastic drugs determination by HPLC-HRMSn to monitor occupational exposure. *Drug Test Anal.* 2016; 8:730-7.
71. Fabrizi G, Fioretti M, Rocca LM, Curini R. DESI-MS2: a rapid and innovative method for trace analysis of six cytostatic drugs in health care setting. *Anal Bioanal Chem.* 2012;403:973-83.
72. Jeronimo M, Colombo M, Astrakianakis G, Hon CY. A surface wipe sampling and LC-MS/MS method for the simultaneous detection of six antineoplastic drugs commonly handled by healthcare workers. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407:7083-92. DOI: 10.1007/s00216-015-8868-y
73. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg.* 2017;14:159-74.
74. Koller M, Böhländt A, Haberl C, Nowak D, Schierl R. Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. *Toxicol Letters.* 2018;298:158-63.
75. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination by antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86:47-55.
76. Müller-Ramírez C, Squibb K, McDiamid M. Measuring extent of surface contamination produced by the handling of antineoplastic drugs in low-to-middle-income country oncology health care settings. *Arch Occup Environ Health.* 2017;72:289-98.
77. Nussbaumer S, Geiser L, Sadeghipour F, Hochstrasser D, Bonnabry P, Veuthey JL, et al. Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. *Anal Bioanal Chem.* 2012;402:2499-509.
78. Panahi D, Azari M, Akbari ME, Zendehehdel R, Mirzaei HR, Hatami H, et al. Development of a new method for sampling and monitoring oncology staff exposed to cyclophosphamide drug. *Environ Monit Assess.* 2016;188:238-43.
79. Pretty JR, Connor TH, Spasojevic I, Kurtz KS, McLaurin JL, B' Hymer C, et al. Sampling and mass spectrometric analytical methods for five antineoplastic drugs in the healthcare environment. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;18:23-36.
80. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a closed-system transfer device in reducing surface contamination in a new antineoplastic drug compounding unit: a prospective, controlled, parallel study. *PLOS ONE.* 2016;11:e0159052.
81. Viegas S, Padua M, Veiga AC, Carolino E, Gomes M. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess.* 2014;186 (11):7807-18. DOI: 10.1007/s10661-014-3969-1
82. Huang YW, Zhang NH, Tong DM, Feng X, Zhang MB, He JL. Investigation on occupational exposure to 5-fluorouracil in pharmacy intravenous admixture service of a hospital. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases.* 2010;28(6):414-7.
83. Schierl R, Hlandt AB, Nowak D. Guidance Values for Surface Monitoring of Antineoplastic Drugs in German Pharmacies. *Ann Occup Hyg.* 2009;53(7):703-11. DOI: 10.1093/annhyg/mep050
84. Smith JP, Sammons DL, Robertson SA, Pretty J, Debord DG, Connor TH, et al. Detection and measurement of surface contamination by multiple antineoplastic drugs using multiplex bead assay. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(1):60-7. DOI: 10.1177/1078155214554407
85. Odráška P, Gorná L, Doležalová L, Oravec M, Kuta J, Bláha L. Monitoring of surface cytotoxic drugs in the environment of hospital pharmacies in the Czech Republic. *Ceska a Slovenska Farmacie.* 2009;58(5-6):225-9.
86. Sessink PJM. Reference values for environmental contamination with cyclophosphamide (CP) in the Netherlands. *Safety Consideration in Oncology Pharmacy. Special Edition; Fall 2011:3-5.*
87. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:1033-49.
88. Kimmel TA, Sussman RG, Ku RH, Adar AV. Developing acceptable surface limits for occupational exposure to pharmaceutical substances. *J ASTM Intl.* 2011;8(8):1-6. DOI: 10.1520/JAI103480
89. Connor TH, Massoomi F. Environmental monitoring and medical surveillance of health care workers who handle hazardous drugs (HDs). In: Mansur J, ed. *Improving Safe Handling Practices for Hazardous Drugs.* Oak Brook, IL: Joint Commission Resources; 2016. p. 140-9.
90. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(2):251-60. DOI: 10.1093/annhyg/mes061
91. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Troude P, Baillet-Guffroy A. The contribution of Raman spectroscopy to the analytical quality control of cytotoxic drugs in a hospital environment: Eliminating the exposure risks for staff members and their work environment. *Int J Pharm.* 2014;470(1-2):70-6. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.04.064

92. Sajid M, Kawde A, Daud M. Designs, Formats and Applications of Lateral Flow Assay: A Literature Review. *J Saudi Chem Soc.* 2015;19(6):689-705.
93. Sensink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Intern Arch Occup Environ Health.* 1995;67:317-23.
94. Hedmer M, Wohlfart G. Hygienic Guidance Values for Wipe Sampling of Antineoplastic Drugs in Swedish Hospitals. *J Environ Monit.* 2012;14:1968-75.
95. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Soave C, Liotti F, *et al.* A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg.* 2005;49:611-8. DOI: 10.1093/annhyg/mei029
96. Queruau Lamerie T, Nussbaumer S, DéCAuDin B, Fleury-Souverain S, Goossens JF, Bonnabry P, *et al.* Evaluation of Decontamination Efficacy of Cleaning Solutions on Stainless Steel and Glass Surfaces Contaminated by 10 Antineoplastic Agents. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(4):456-69. DOI: 10.1093/annhyg/mes087
97. Böhlandt A, Groeneveld S, Fischer E, Schierl R. Cleaning efficiencies of three cleaning agents on four different surfaces after contamination by gemcitabine and 5-fluorouracil. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12:384-92. DOI: 10.1080/15459624.2015.1009985
98. Lê LMM, Jolivot PA, Sadou Yaye H, Rieutord A, Bellanger A, Pradeau D, *et al.* Effectiveness of Cleaning of Workplace Cytotoxic Surface. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86:333-41. DOI: 10.1007/s00420-012-0769-1
99. Hon CY, Chua PP, Danyluk Q, Astrakianakis G. Examining factors that influence the effectiveness of cleaning antineoplastic drugs from drug preparation surfaces: a pilot study. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20:210-6. DOI: 10.1177/1078155213497070
100. Benvenuto JA, Connor T, Monteith DK, Laidlaw JL, Adams SC, Matney TS, *et al.* Degradation and inactivation of antitumor drugs. *J Pharm Sci.* 1993;82:988-91. DOI: 10.1002/jps.2600821003
101. Simon N, Odou P, Decaudin B, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Efficiency of degradation or desorption methods in antineoplastic drug decontamination: A critical review. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(4):929-46. DOI: 10.1177/1078155219831427
102. Gohma H, Inoue Y, Asano M, Sugiura SI. Testing the degradation effects of three reagents on various antineoplastic compounds. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21:268-73. DOI: 10.1177/1078155214530175
103. Lee SG, Ambados F, Tkaczuk M, Jankevicz G. Paclitaxel exposure and its effective decontamination. *J Pharm Pract Res.* 2009;39:181-5. DOI: 10.1002/j.2055-2335.2009.tb00449.x
104. Barek J, Cvacka J, Zima J, De Méo M, Laget M, Michelon J, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents amsacrine, azathioprine, asparaginase and thiotepa. *Ann Occup Hyg.* 1998;42:259-66. DOI: 10.1016/S0003-4878(98)00023-4
105. Castagnero M, De Méo M, Laget M, Michelon J, Garren L, Sportouch H, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2: six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70:378-84. DOI: 10.1007/s004200050232
106. Hansel S, Castagnero M, Sportouch MH, De Méo M, Milhavel JC, Laget M, *et al.* Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69:109-14. DOI: 10.1007/s004200050124
107. Adé A, Chauchat L, Ouellette FJF, Gagné S, Caron N, Bussi eres JF. Comparison of decontamination efficacy of cleaning solutions on a biological safety cabinet workbench contaminated by cyclophosphamide. *Can J Hosp Pharm.* 2017;70:407-14. DOI: 10.4212/cjhp.v70i6.1708



FE DE ERRORES

Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. 2020;44(4):149-57»

Ana Castro-Balado^{1,2,3,*}, Cristina Mondelo-García^{1,2,*}, Irene Zarra-Ferro^{1,2},
Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2}

¹Servicio de Farmacia, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (SERGAS), Santiago de Compostela. España. ²Grupo de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela. España. ³Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España.

*Ambas autoras han contribuido por igual.

: Recibido el 4 de marzo de 2021;
: aceptado el 11 de marzo de 2021.
: DOI: 10.7399/fh.11682

En el número «Farmacia Hospitalaria, Volumen 44. Número 4, Julio 2020», se ha detectado en el artículo DOI: 10.7399/fh.11388 el siguiente error:
Faltaba indicar la contribución por igual de las dos primeras autoras.





ERRATUM

**Erratum found in «Farmacia Hospitalaria.
2020;44(4):149-57»**

Ana Castro-Balado^{1,2,3,*}, Cristina Mondelo-García^{1,2,*}, Irene Zarra-Ferro^{1,2},
Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2}

¹Servicio de Farmacia, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (SERGAS), Santiago de Compostela. Spain. ²Grupo de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela. Spain. ³Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. Spain.

*These authors contributed equally.

: Received 4 March 2021;
: Accepted 11 March 2021.
: DOI: 10.7399/fh.11682

The following erratum was found in «**Farmacia Hospitalaria, Volume 44. Number 4, July 2020**», within article DOI: 10.7399/fh.11388:

Equal contributions footnote for the first two authors was missing.

